

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СОЛОМЕННИЙ Андрій Миколайович

УДК:615.454.1.01;355.72


ДИСЕРТАЦІЯ

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

22 – Охорона здоров'я
226 – Фармація, промислова фармація
(спеціальність 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук

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


_____ А. М. Соломенний

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертаційну роботу присвячено теоретичним та організаційно-технологічним основам створення гідрогелевих лікарських засобів (ЛЗ) для потреб медичної служби Збройних Сил України, а саме: обґрунтуванню оптимального складу, розробці технології та дослідженню м'яких ЛЗ для лікування ранового процесу у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином; гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом; мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

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

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

цефтриаксоном та метронідазолом та ЛЗ у формі мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

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

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

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

Обґрунтовано оптимальний склад ЛЗ у формі кріогелю: лідокаїну гідрохлорид – 0,4; декаметоксин – 0,03; полівініловий спирт 15 % – 20,0; пропіленгліколь – 10,0. Біофармацевтичними дослідженнями обґрунтовано спосіб введення АФІ до основи: лідокаїну гідрохлорид (2 %) у формі розчину у воді для розчинення полімеру полівінілового спирту, декаметоксин (0,1 %) у воді для розчинення полімеру полівінілового спирту з наступним додаванням пропіленгліколю. Математичними розрахунками обґрунтовані параметри полімерної маси: концентрація полівінілового спирту (15 %), товщина (0,35 мм), маса (30 г), діаметр (98 мм), відсоток усадки (2 %), час заморожування (8 год при

температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) і розморожування (44–45 хв при кімнатній температурі $20\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Комплексними дослідженнями обґрунтовано якісно-кількісні характеристики основи ранового покриття для гідрогелевої пов'язки: розчин натрію карбоксиметилцелюлози 10 % – 10,0, розчин карбоксиметилцелюлози 10 % – 10,0, пропіленгліколю – 10,0). Обґрунтовані технологічні показники основи: товщина шару (0,40 мм), час центрифугування (5–10 хв при 3000 об/хв), однорідність (перемішування 15 хв при 36 об/хв, якірна мішалка). Експериментально доведено, що для отримання гідрогелю з товщиною шару 0,40 мм необхідне нанесення 0,03 г зразка на 1 см^2 підложки. Обґрунтовано оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи: лідокаїну гідрохлорид у формі розчину в пропіленгліколі, цефтриаксон – у формі водного розчину в натрію карбоксиметилцелюлозі, метронідазол – у формі водного розчину в карбоксиметилцелюлозі. Експериментально доведено оптимальний температурний режим сушіння: $15\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 24 год. Встановлено оптимальну підложку для гідрогелю – плівка поліетилентерефталатна та нетканий матеріал віскозного волокна 100 % холстопрощивного.

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

Комплексними фармако-технологічними, фізико-хімічними, біофармацевтичними дослідженнями обґрунтовані специфікаційні характеристики ЛЗ. Так, для криогелю міцність складає $1287\text{--}1321\text{ кН/мм}^2$, сила адгезії – $82,61\text{--}83,14\text{ }\%$, рН $6,04\text{--}6,21$. Для гідрогелевої пов'язки рівень адгезії дорівнює $150\text{--}400\text{ Н/м}$, еластичність – $8\text{--}10\text{ мм}$, рН $5,5\text{--}7,5$. Для мазі встановлено однорідність, термо- і колоїдну стабільність, кислотно-лужний баланс (рН $5,5\text{--}7,5$), масу вмісту контейнера ($24,0\text{--}26,0\text{ г}$), герметичність контейнера, упаковку.

Фармакокінетичними дослідженнями (метод *in vitro*) встановлені кінетичні процеси вивільнення АФІ з розроблених ЛЗ. З кріогелю спочатку (протягом 1 год) вивільняється лідокаїну гідрохлорид, потім приєднується декаметоксин (з 2 год експозиції). Вивільнення АФІ продовжується протягом 48 год експерименту. Константа швидкості реакції вивільнення для лідокаїну гідрохлориду (з $3,23 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ до $2,22 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$) та декаметоксину (з $5,18 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ до $1,39 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$) зменшуються у часі, що свідчить про поступове зниження біодоступності цих речовин.

З отриманих кінетичних залежностей вивільнення метронідазолу (з $4,03 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ до $1,31 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$), цефтриаксону (з $3,00 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ до $5,25 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$) та лідокаїну гідрохлориду (з $3,98 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ до $7,34 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$) у гідрогелевій пов'язці можна зробити висновок про пролонговану дію та повільне вивільнення АФІ.

У мазі із метилурацилом, декаметоксином та ментолом швидкість вивільнення АФІ повільно зменшується з часом, що пояснюється насиченням ранової поверхні діючою речовиною. Для мазі експериментальними дослідженнями доведено, що швидкість загоєння ран під впливом модельного зразка – мазь з метилурацилом 3 % значно перевищує швидкість загоєння ран у піддослідних тварин. Встановлено, що всі досліджувані композиції виявили більшу антиальтеративну активність у порівнянні з препаратом порівняння. Методом *in vivo* обґрунтовано оптимальну концентрацію метилурацилу 3 % у складі мазі.

На підставі комплексу фармако-технологічних, біофармацевтичних та фізико-хімічних досліджень встановлено термін придатності, умови зберігання та вид упаковки ЛЗ. Кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином залишається стабільним протягом 2 років зберігання при температурному режимі від 15 до 25 °С у фольгованих контурних упаковках пакованих у поліетиленові пакети. Зразки гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом, які зберігалися при температурному режимі 2 °С до 25 °С протягом 2 років зберігання, витримували тести за всіма показниками методів

контролю якості. Мазь із метилурацилом, декаметоксином та ментолом протягом терміну зберігання (2 роки) в контейнерах (алюмінієві туби із внутрішнім лаковим покриттям за ТУ У 28.7-25463020006-2003) при температурному режимі від 2 °С до 25 °С відповідають заявленим показникам методів контролю якості.

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

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

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

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

**Список публікацій здобувача,
в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

Статті у зарубіжних наукових виданнях

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

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

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

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

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

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

7. Tarasenko V, Solomennyu A, Pidlisnyu A, Koval A, Vaschuk V, Shmatenko A, Davtian L, Takhtaulova N, Sakhanda I, Koziko N, Shumeiko M. The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action. *J. Glob. Pharma Technol.* 2020;12(6):32–6. Available from: <http://www.jgpt.co.in/index.php/jgpt/article/view/3490/2699>. (*Web of Science*). (*Особистий внесок – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів експерименту, подача статті до друку*).

8. Shmatenko O, Kazmirchuk A, Solomennyu A, Syrota P, Plieshkova O, Davtian L. Rationale for Choosing the Basis for Early Coverage. *Arch. Pharm. Pract.* 2021;12(1):103–8. DOI: 10.51847/g1CIUwBeV3. (*Web of Science*). (*Особистий внесок – літературний пошук, оформлення результатів, підготовка статті до друку*).

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

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

Статті у наукових фахових виданнях України категорії Б

11. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Підлісний ОВ, Орлова НМ. Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції Об'єднаних сил. Зб. наук. праць НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2018;30:436–47. Доступно на: <https://www.nuozu.edu.ua/zagruzka2/zbornikNMAPO30.pdf>. (*Особистий внесок – формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка статті до друку*).

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

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

14. Тарасенко ВО, Кучмістова ОФ, Соломенний АМ, Підлісний ОВ. Структуризація особливостей та наслідків бойової травми у військовослужбовців. *Військ. мед. України*. 2019;19(4):111–7. Доступно на: <https://ujmm.org.ua/>

index.php/journal/article/view/41/31. (*Особистий внесок* – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів дослідження, подача статті до друку).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Статті в інших наукових виданнях

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

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

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

Тези доповідей наукових конференцій

26. Трохимчук ВВ, Соломенний АМ, Дрожжа ОВ. Розробка підходів раціонального використання лікарських засобів при травматичній хворобі [тези доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 5-6 лютого 2016 року; 2016, лют. 5-6; Київ, Україна. Ч. 2. с. 59–61.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

36. Підлісний ОВ, Тарасенко ВО, Соломенний АМ, Притула РЛ. Обґрунтування вибору основи при виготовленні м'якого лікарського засобу у формі крему [тези доп.]. В: II наук.-практ. конф. «Реформування та розвиток

гуманітарних та природничих наук»; 2020, трав. 22-23; Полтава, Україна. Ч. II. Херсон: Молодий вчений. 2020; с. 110–3.

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

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

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

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

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

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

43. Соломенний АМ, Дроздова АО. Теоретико-експериментальне обґрунтування вибору основи для ранового покриття [тези доп.]. В: 5th International scientific and practical conference «Science and innovation of modern

world»; 2023, Jan. 25-27; London, United Kingdom. p. 59–67. Available from: <https://sci-conf.com.ua/v-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-science-and-innovation-of-modern-world-25-27-01-2023-london-velikobritaniya-arhiv/>.

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

45. Соломенний АМ, Дроздова АО. Обговорення результатів мікробіологічних досліджень мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою «МДМ-мазь» [тези доп.]. В: 5th International scientific and practical conference «Scientific progress: innovations, achievements and prospects»; 2023, Feb. 6-8; Munich, Germany. p. 118–21. Available from: <https://sci-conf.com.ua/v-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-scientific-progress-innovations-achievements-and-prospects-6-8-02-2023-myunhen-nimechchina-arhiv/>.

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

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

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

які додатково відображають наукові результати дисертації:

Патенти

49. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, винахідники; Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, патентовласники. Лікарський засіб у формі криогелю для лікування ран: пат. 127141 Україна: МПК А61К 9/06, А61К 31/167, А61К 31/14, А61К 31/79, А61Р 17/02. № а 2021 06715; заяв. 29.11.2021; опубл. 10.05.23, Бюл. № 19. 5 с. (*Особистий внесок*: патентний пошук, розробка методики, проведення експериментальних досліджень підготовка формули та опису до патента).

50. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, винахідники; Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, патентовласники. Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці: пат. 127142 Україна: МПК А61К 9/70, А61К 31/167, А61К 31/4164, А61К 31/545, А61L 15/18, А61L 17/02, А61L 15/44. № а 2021 06717; заяв. 29.11.2021; опубл. 10.05.23, Бюл. № 19. 5 с. (*Особистий внесок*: патентний пошук, розробка методики, проведення експериментальних досліджень підготовка формули та опису до патента).

51. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, винахідники; Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, патентовласники. Мазь для лікування ранового процесу в хірургічній практиці: пат. 127175 Україна: МПК А61К 9/06, А61К 31/505, А61К 31/14, А61К 47/10, А61К 47/44, А61Р 17/02. № а 2021 06716; заяв. 29.11.2021; опубл. 25.05.23, Бюл. № 51. 6 с. (*Особистий внесок*: патентний пошук, розробка методики, проведення експериментальних досліджень підготовка формули та опису до патента).

Авторські свідоцтва на твір

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

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

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

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

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

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

Монографії, навчальні посібники

58. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Галан ОВ. Історичний шлях розвитку організації забезпечення військ медичним майном: навч. посіб. Київ: УВМА;

2018. 96 с. (*Особистий внесок – пошук, обробка та узагальнення первинного матеріалу, написання методичних рекомендацій, участь в оформленні та їх виданні*).

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

60. Solomennyi A. Prospects for the creation of drugs for external use through the prism of marketing research of the pharmaceutical market of Ukraine. Scientific Foundations in medicine and Pharmacy: collective monograph. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch; 2022. p. 143–63. DOI: 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.2. (*Особистий внесок – планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання монографії*).

Нормативно-правові документи, довідники

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

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

Список опублікованих праць додатково наведено у додатку А.

ABSTRACT

Solomennyi A. M. Theoretical and organisational and technological bases of creation of hydrogel medicines for the needs of the medical service of the Armed Forces of Ukraine. *Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.*

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of pharmaceutical sciences in the field of knowledge 22 «Health care» on a specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy» (specialization 15.00.01 «Drug technology, the organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy»). Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2024.

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

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

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

and a medicinal product in the form of an ointment with methyluracil, decamethoxin and menthol.

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

The state of the domestic pharmaceutical market has been analyzed and summarized for the presence of drugs for the treatment of the wound process according to the ATC classification. It has been established that the most common active substances for wound treatment are substances with antimicrobial, anti-inflammatory, wound healing, and anesthetic activity. The analysis of the pharmaceutical market in Ukraine for the presence of drugs for the treatment of the wound process identified the number of registered drugs (407 names), which makes up 2.9% of the total number of drugs. These drugs belong to the D classification system.

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

The optimal composition of the drug in the form of a cryogel has been substantiated: lidocaine hydrochloride – 0.4; decamethoxin – 0.03; 15% polyvinyl alcohol – 20.0; propylene glycol – 10.0. Biopharmaceutical research has justified the method of introducing the active pharmaceutical ingredient (API) into the base: lidocaine hydrochloride (2%) in the form of a solution in water for dissolving the polymer of polyvinyl alcohol, decamethoxin (0.1%) in water for dissolving the polymer of polyvinyl alcohol with the subsequent addition of propylene glycol. The parameters of the polymer mass have been justified by mathematical calculations: concentration of polyvinyl alcohol (15%), thickness (0.35 mm), mass (30 g), diameter (98 mm),

shrinkage percentage (2%), freezing time (8 hours at a temperature of $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) and thawing (44-45 minutes at room temperature $20\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Comprehensive research has substantiated the qualitative and quantitative characteristics of the wound dressing base for hydrogel: 10% sodium carboxymethylcellulose solution – 10.0, 10% carboxymethylcellulose solution – 10.0, propylene glycol – 10.0. The technological indicators of the base have been substantiated: layer thickness (0.40 mm), centrifugation time (5-10 min at 3000 rpm), homogeneity (mixing for 15 min at 36 rpm, anchor stirrer). It has been experimentally proven that to obtain a hydrogel with a layer thickness of 0.40 mm, it is necessary to apply 0.03 g of the sample per 1 cm^2 of the substrate. The optimal method of introducing the APIs into the base composition has been substantiated: lidocaine hydrochloride in the form of a solution in propylene glycol, ceftriaxone – in the form of an aqueous solution in sodium carboxymethylcellulose, metronidazole – in the form of an aqueous solution in carboxymethylcellulose. The optimal drying temperature regime has been experimentally proven: $15\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 24 hours. The optimal substrate for the hydrogel has been established – polyethylene terephthalate film and non-woven material of viscose fibre 100% canvas quilting.

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

Comprehensive pharmacotechnological, physicochemical, and biopharmaceutical studies have substantiated the specification characteristics of the medicinal product. For the cryogel the strength is $1287\text{-}1321\text{ kN/mm}^2$, adhesion strength is 82.61-83.14%, and pH is 6.04-6.21. For the hydrogel dressing the level of adhesion is 150–400 N/m, elasticity is 8-10 mm, and pH is 5.5-7.5. For the ointment uniformity, thermo- and colloid stability, acid-base balance (pH 5.5-7.5), container content mass (24,0-26,0 g), container tightness, have been established.

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

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

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

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

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

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

The technology for the developed medicinal products has been tested under industrial production conditions (JSC «Kyivmedpreparat», PJSC «RPC «Borshchahivskiy Chemical and Pharmaceutical Plant»») and in pharmacy conditions (NMMCC «Main Military Clinical Hospital» and LLC «Anela»). Projects of technological regulations and technological instructions for the medicinal products have been developed. The cryogel with lidocaine hydrochloride and decamethoxine, and the hydrogel dressing with lidocaine hydrochloride, ceftriaxone, and metronidazole have been included in the plan for the implementation of innovative medicinal products into production at JSC «Kyivmedpreparat» by 2026. The ointment with methyluracil, decamethoxine, and menthol has been included in the plan for the implementation of innovative medicinal products into production at JSC «Kyivmedpreparat» and PJSC «RPC «Borshchahivskiy Chemical and Pharmaceutical Plant»») by 2026.

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

ЗМІСТ

| | |
|---|------------|
| АНОТАЦІЯ..... | 2 |
| ЗМІСТ | 24 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ..... | 27 |
| ВСТУП..... | 29 |
| РОЗДІЛ 1 РАНИ ТА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ | 44 |
| 1.1 Рановий процес | 48 |
| 1.2 Ранові пов'язки | 53 |
| 1.3 Полімери як основа для створення аплікаційних лікарських форм.. | 61 |
| 1.4 Гідрогелі та кріогелі..... | 66 |
| 1.5 Біофармацевтичні аспекти технології м'яких лікарських засобів для лікування ран..... | 79 |
| Висновки до розділу 1 | 82 |
| РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 84 |
| 2.1 Обґрунтування загальної концепції створення лікарських засобів місцевого застосування для лікування ран постраждалих на догоспітальному етапі..... | 84 |
| 2.2 Основні тренди розвитку фармацевтичного ринку України на лікарські засоби для лікування ранового процесу | 89 |
| 2.3 Об'єкти досліджень | 107 |
| 2.4 Методи досліджень | 111 |
| 2.5 Методики технологічного контролю якості лікарських засобів | 124 |
| Висновки до розділу 2 | 138 |
| РОЗДІЛ 3 ТЕОРЕТИКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ СТВОРЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ФОРМІ КРІОГЕЛЮ З ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ТА ДЕКАМЕТОКСИНОМ..... | 142 |

| | | |
|---|--|-----|
| 3.1 | Математичне обґрунтування отримання кріогелю | 144 |
| 3.2 | Експериментальне обґрунтування отримання кріогелю..... | 156 |
| 3.3 | Обґрунтування способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу кріогелю та встановлення їх оптимальної концентрації | 163 |
| 3.4 | Вивчення фізико-хімічних характеристик кріогелю..... | 168 |
| 3.5 | Кінетика вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів з кріогелю..... | 175 |
| 3.6 | Технологія виробництва (виготовлення) кріогелю | 180 |
| | Висновки до розділу 3 | 186 |
| РОЗДІЛ 4 ТЕОРЕТИКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБґРУНТУВАННЯ | | |
| ТЕХНОЛОГІЇ СТВОРЕННЯ ГІДРОГЕЛЮ У ФОРМІ РАНОВИХ | | |
| ПОВ'ЯЗОК ІЗ ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ, ЦЕФТРИАКСОНОМ | | |
| ТА МЕТРОНІДАЗОЛОМ..... | | |
| | | 190 |
| 4.1 | Обґрунтування вибору основи для ранового покриття | 190 |
| 4.2 | Фізико-механічні показники полімерної основи..... | 197 |
| 4.3 | Визначення показника в'язкість розчину, який подається на формування | 200 |
| 4.4 | Отримання та вивчення технологічних характеристик «зшитого» гідрогелю | 203 |
| 4.5 | Дослідження фізико-хімічних та технологічних показників гідрогелю | 206 |
| 4.6 | Розробка складу та технології одержання гідрогелю | 208 |
| 4.7 | Технологія виробництва (виготовлення) та вивчення стабільності гідрогелю | 223 |
| 4.8 | Визначення кінетичних параметрів гідрогелю методом <i>in vitro</i> | 228 |
| | Висновки до розділу 4 | 233 |

| | |
|--|-----|
| РОЗДІЛ 5 РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗІ АНТИМІКРОБНОЇ ТА РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ З МЕТИЛУРАЦИЛОМ, ДЕКАМЕТОКСИНОМ ТА МЕНТОЛОМ | 236 |
| 5.1 Обґрунтування складу основи..... | 236 |
| 5.2 Обґрунтування концентрації метилурацилу (<i>in vivo</i>) та декаметоксину (<i>in vitro</i>)..... | 243 |
| 5.3 Технологія лікарського засобу під умовною назвою МДМ-мазь.... | 250 |
| 5.4 Вивчення фізико-хімічних і структурно-механічних показників лікарського засобу під умовною назвою МДМ-мазь | 254 |
| 5.5 Визначення стабільності та терміну придатності лікарського засобу..... | 260 |
| Висновки до розділу 5 | 265 |
| РОЗДІЛ 6 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ..... | 268 |
| 6.1 Вивчення показника мікробіологічної чистоти..... | 268 |
| 6.2 Обговорення токсикологічних характеристик розроблених лікарських засобів..... | 297 |
| 6.3 Вивчення загоєння ран під впливом м'яких лікарських засобів | 305 |
| Висновки до розділу 6 | 308 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ..... | 310 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 316 |
| ДОДАТКИ | 365 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | |
|------------------|--|
| АГВ | – агар Гівенталя-Відьминої |
| АФІ | – активний фармацевтичний інгредієнт |
| ВВ | – віскозне волокно |
| ВЕРХ | – вискоефективна рідинна хроматографія |
| ВМКЦ | – Військово-медичний клінічний центр |
| ГВКГ | – Головний військовий клінічний госпіталь |
| ЗС | – Збройні Сили |
| КМЦ | – карбоксиметилцелюлоза |
| КУО | – колонієутворююча одиниця |
| ЛД ₅₀ | – середньосмертельна доза |
| ЛЗ | – лікарський засіб |
| ЛФ | – лікарська форма |
| м/о | – мікроорганізми |
| МДМ-мазь | – мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом |
| МКЯ | – методи контролю якості |
| МНН | – міжнародна непатентована назва |
| НВМКЦ | – Національний військово-медичний клінічний центр |
| НВЦ «БХФЗ» | – Науково-виробничий центр «Борщагівський ХФЗ» |
| НМ | – нетканий матеріал |
| ПВС | – полівініловий спирт |
| ПГ | – пропіленгліколь |
| ПЕО | – поліетиленоксид |
| РДТК | – реакція дегрануляції тучних клітин за Шварцем |
| РСЛЛ | – реакція специфічного лізису лейкоцитів |
| СДА | – Сабуро-декстрозний агар |
| СКА | – соєво-казеїновий агар |
| СКБ | – соєво-казеїновий бульйон |
| УВМА | – Українська військово-медична академія |

| | |
|-----------------|---|
| ФБР | – фосфатний буферний розчин |
| A. brasiliensis | – <i>Aspergillus brasiliensis</i> |
| Asp. niger | – <i>Aspergillus niger</i> |
| B. cereus | – <i>Bacillus cereus</i> |
| B. subtilis | – <i>Bacillus subtilis</i> |
| C. albicans | – <i>Candida albicans</i> |
| E. coli | – <i>Escherichia coli</i> |
| K. pneumoniae | – <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| Na-КМЦ | – натрію карбоксиметилцелюлоза |
| P. aeruginosa | – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| P. vulgaris | – <i>Proteus vulgaris</i> |
| pH | – водневий показник |
| S. aureus | – <i>Staphylococcus aureus</i> |
| S. typhimurium | – <i>Salmonella typhimurium</i> |
| SKU | – ідентифікатор товарної позиції |
| ТАМС | – загальне число аеробних мікроорганізмів |
| ТУМС | – загальне число дріжджових та плісневих грибів |

ВСТУП

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

Для зміцнення бойової готовності ЗС України суттєве значення має постійне вдосконалення організаційно-правових засад та інструментів підвищення ефективності медичного забезпечення, в тому числі і системи медичного постачання, як у мирний час, так і в особливий період. Розробка нових лікарських засобів (ЛЗ) для потреб військово-медичної служби є одним з важливих напрямків у цьому процесі.

Ефективне забезпечення військовослужбовців медичними препаратами на всіх етапах надання медичної допомоги є ключовим для якісного комплексного лікування ранових процесів, які є однією з найбільших проблем в умовах війни.

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

Розробці методології удосконалення медикаментозного забезпечення військовослужбовців при лікуванні ранового процесу в медичній службі ЗС України приділено значну увагу у працях вітчизняних вчених: В. В. Трохимчука, О. П. Шматенка, В. В. Руденка, Р. С. Коритнюк, А. О. Дроздової, В. О. Тарасенко та ін. Дослідженню з розробки м'яких ЛЗ для лікування ран присвячено праці

таких вітчизняних вчених, як Л. Л. Давтян, І. М. Перцев, М. О. Ляпунов, Д. І. Дмитрієвський, Є. В. Гладух, О. І. Тихонов, В. В. Гладішев, С. Б. Білоус, О. А. Рубан, В. Г. Гунько та інших.

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

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

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

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

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

– провести маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку на наявність ЛЗ для лікування ранового процесу за анатомо-терапевтичною і хімічною класифікаційною системою (АТС);

- розробити методологію теоретичного й експериментального обґрунтування технології створення фармацевтичних композицій у формі кріогелю, гідрогелю та мазі для лікування ранового процесу;
- обґрунтувати оптимальний склад і технологію створення комбінованих ЛЗ – кріогель, гідрогель та мазь для лікування ранового процесу;
- провести комплекс фармако-технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних досліджень із метою обґрунтування оптимального складу та технології ЛЗ у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином; гідрогелю з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом; мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом;
- провести фармакокінетичні дослідження (метод *in vitro*) розроблених ЛЗ із метою визначення їх біодоступності;
- вивчити стабільність розроблених ЛЗ з метою встановлення терміну, умов зберігання та виду упаковки;
- узагальнити дані фармакологічних і мікробіологічних досліджень щодо визначення специфічної активності та мікробіологічної чистоти розроблених ЛЗ;
- здійснити апробацію опрацьованої технології ЛЗ в умовах промислового виробництва на підставі проєктів технологічних регламентів та в умовах аптек на підставі розроблених технологічних інструкцій.

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

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

Методи дослідження. При проведенні дисертаційного дослідження використані методи:

- системно-оглядовий та бібліографічний – для дослідження фармацевтичного ринку, вивчення етапів лікування ран, визначення

технологічних аспектів гідрогелевих ЛЗ та узагальнення стану медикаментозного забезпечення для лікування ранового процесу;

– системного аналізу – для визначення актуальних завдань, обґрунтування напрямів та методології проведення досліджень;

– органолептичний – для визначення зовнішнього вигляду, однорідності, запаху, кольору м'яких ЛФ відповідно до вимог ДФУ;

– фізико-хімічний – для визначення водневого показника, а також для виявлення та визначення АФІ у складі розроблених ЛЗ;

– фармако-технологічний – для встановлення термо- і колоїдної стабільності, структурно-механічних характеристик (структурна в'язкості, намащуваності, екструзійної здатності та ін.);

– біофармацевтичний – для визначення кінетики вивільнення АФІ (метод *in vitro*) в залежності від способу їх введення до основи;

– мікробіологічний – для встановлення антимікробної активності та мікробіологічної чистоти;

– фармакологічний – для встановлення специфічної активності, гострої та хронічної токсичності;

– математико-статистичний – для статистичної обробки результатів дослідження;

– графічний – для наочності ілюстрації процесів дослідження, об'єктивної та ґрунтовної оцінки якісних і кількісних показників розроблених ЛЗ, експериментально і статистично отриманих даних.

Використання зазначених наукових методів дослідження дозволило об'єктивно і ґрунтовно оцінити кількісні та якісні показники, обґрунтувати склад та технологію розроблених комбінованих препаратів для лікування ранового процесу, а також забезпечило отримання достовірних результатів та висновків.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у вирішенні важливої науково-практичної проблеми – теоретичного обґрунтування та встановлення методологічних принципів для оптимізації досліджень щодо створення

гідрогелевих ЛЗ для потреб медичної служби ЗС України: ЛЗ у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином; гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом; мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом для лікування ранового процесу.

До основних наукових висновків, які ілюструють унікальність та відображають суть дослідження у дисертації, входять наступні положення та висновки, зокрема:

вперше:

- теоретично та експериментально обґрунтовано розробку складу та технології кріогелю на основі математичних розрахунків;
- розроблено склад та технологію гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом;
- обґрунтовано доцільність поєднання в одній ЛФ АФІ різної направленості дії, зокрема лідокаїну гідрохлорид, цефтриаксону та метронідазолу (гідрогель), лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксину (кріогель), метилурацилу, декаметоксину та ментолу (мазь);
- запропоновано методологічний підхід до розробки ЛЗ у формі гідрогелю, кріогелю та мазі;
- встановлено закономірність впливу технологічних, фізико-хімічних та фізико-механічних факторів на якість розроблених ЛЗ, що дозволяє спрогнозувати та науково обґрунтувати технологію їх виробництва/виготовлення;
- розроблено промислову та аптечну технології виробництва/виготовлення запропонованих ЛЗ у формі гідрогелю, кріогелю та мазі;

удосконалено:

- методологічні підходи до розробки технології виробництва/виготовлення гідрогелевих ЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом, декаметоксином, цефтриаксоном, метронідазолом, метилурацилом та ментолом;
- принципи проведення інтегрованих фармако-технологічних, фізико-хімічних, фізико-механічних та біофармацевтичних досліджень;

набуло подальшого розвитку:

– підходи до фармацевтичної розробки гідрогелевих ЛЗ для лікування ранового процесу;

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

Пріоритет та наукову новизну результатів дослідження:

– захищено патентами України на винахід: патент України на винахід № 127141 А61К 9/06 «Лікарський засіб у формі кріогелю для лікування ран», Бюл. № 19 від 10.05.2023 р.; патент України на винахід № 127142 А61К 9/70 «Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці», Бюл. № 19 від 10.05.2023 р.); патент України на винахід № 127175 А61К 9/06 «Мазь для лікування ранового процесу в хірургічній практиці», Бюл. № 51 від 25.05.2023 р. (Додатки В₁ – В₃).

– підтверджено одержанням свідоцтв Державної служби інтелектуальної власності України про реєстрацію авторського права на твір «Marketing analysis of the drugs used for the treatment of injured soldiers with brain injuries» від № 68822 від 29.11.2016 р., «Technological and biopharmaceutical aspects of developing the basics of soft medicinal local action» № 107454 від 18.08.2021 р., «Gel-making substances in technology of medicines» № 107526 від 19.08.2021 р., «The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action» № 107525 від 19.08.2021 р. (Додатки Г₁ – Г₄).

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

На основі проведених комплексних експериментальних досліджень було обґрунтовано, розроблено, апробовано промислові технології виготовлення, а також випробувано дослідно-промислові зразки ЛЗ у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ (акт від 14.12.2021 р.); гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом,

цефтриаксоном та метронідазолом – в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ (акт від 14.12.2021 р.); мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом – в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ (акт від 14.12.2021 р.) та в умовах виробництва ПАТ НВЦ «БХФЗ», м. Київ (акт від 15.06.2020 р.).

Розроблено та затверджено проєкт технологічного регламенту на промислове виробництво криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином (ДВД 64-2010 від 14.12.2021 р.), гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом (ДВД 64-2010 від 14.12.2021 р.), мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом, по 25 г у тубі та пачці (ДВД 64-2010 від 14.12.2021 р., ДВД 64-23518596-01 від 15.06.2020 р.), а також проєкти методів контролю якості (МКЯ) ЛЗ криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом, мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

Кригель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, гідрогелеву пов'язку з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом, мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом введено в план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво АТ «Київмедпрепарат», м. Київ до 2026 р. (акт від 14.12.2021 р.) та мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом введено в план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво ПАТ НВЦ «БХФЗ», м. Київ до 2026 р. (акт від 14.12.2021 р.).

Технологію криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом, мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом апробовано в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ (акт від 14.12.2021 р.).

Технологію запропонованих криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом, мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом апробовано в аптечних закладах, розроблені та затверджені

технологічні інструкції виготовлення вище розроблених ЛЗ в умовах фармацевтичного центру НВМКЦ «ГВКГ», м. Київ (акт від 01.02.2023 р.) та Аптеки № 9 ТОВ «Анела», м. Київ (акт від 02.03.2023 р.).

Результати експериментальних досліджень, методологічні принципи і теоретичні положення дисертаційної роботи описані у колективних монографіях «Gel-making substances in technology of medicines» Conceptual options for the development of medical science and education: collective monograph (Riga: Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020) та «Prospects for the creation of drugs for external use through the prism of marketing research of the pharmaceutical market of Ukraine» Scientific Foundations in medicine and Pharmacy: collective monograph (International Science Group. Boston: Primedia eLaunch, 2022), навчальному посібнику «Історичний шлях розвитку організації забезпечення військ медичним майном» (Київ, 2018), навчально-методичному посібнику «Макроелементи в лікарських засобах і розчинах для перитоніального діалізу» (Київ, 2019), навчальному посібнику «Прикладні аспекти фітотерапевтичної рецептури: навчальний посібник» (Київ, 2023).

Впровадження результатів дослідження. Результати наукового дослідження знайшли застосування у практичній діяльності підрозділів медичного постачання НВМКЦ «ГВКГ» (акт впровадження від 01.02.2023 р.), ВМКЦ Західного регіону (акт впровадження від 10.02.2023 р.), ВМКЦ Південного регіону (акти впровадження від 01.03.2023 р.), ВМКЦ Північного регіону (акти впровадження від 07.02.2023 р.), Головного ВМКЦ (Центрального клінічного госпіталю) Державної прикордонної служби України (акт впровадження від 21.12.2021 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджені в науковий та освітній процес закладів вищої освіти (ЗВО) фармацевтичного (медичного) профілю України, зокрема: кафедри військової фармації УВМА (акт впровадження від 09.02.2023 р.), кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 26.01.2022 р.), кафедри товарознавства НФаУ (акт впровадження від 26.01.2022 р.), кафедри промислової фармації та

економіки ІПКСФ НФаУ (акт впровадження від 15.02.2023 р.), кафедри технології ліків і біофармації ЛНМУ імені Данила Галицького (акти впровадження від 21.12.2021 р. та 22.02.2023 р.), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУЛП (акти впровадження від 29.06.2021 р. та 27.02.2023 р.), кафедри фармації ВНМУ імені М. І. Пирогова (акти впровадження від 19.05.2021 р. та 02.03.2023 р.), кафедри організації та економіки фармації ОНМУ (акти впровадження від 26.01.2022 р. та 15.02.2023 р.), кафедри організації та економіки фармації з технологією ліків ТДМУ імені І. Я. Горбачевського (акти впровадження від 30.06.2021 р. та 15.02.2023 р.), кафедри технології ліків ЗДМУ (акти впровадження від 26.01.2022 р. та 21.02.2023 р.).

За результатами дослідження розроблено та впроваджено в практичну діяльність лікувальних та навчальних закладів наступні матеріали:

– методику проведення маркетингового дослідження лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран у практичну діяльність підрозділів медичного постачання НВМКЦ «ГВКГ» (акти впровадження від 12.09.2019 р. та 03.02.2020 р.), ВМКЦ Західного регіону (акт впровадження від 03.09.2019 р.), ВМКЦ Центрального регіону (акт впровадження від 05.09.2019 р.), ВМКЦ Південного регіону (акти впровадження від 05.09.2019 р. та 06.02.2020 р.), ВМКЦ Північного регіону (акт впровадження від 11.09.2019 р.), Головного ВМКЦ (Центрального клінічного госпіталю) Державної прикордонної служби України (акт впровадження від 13.02.2020 р.), а матеріали методики використовуються в навчальному процесі кафедри військової фармації УВМА (акт впровадження від 05.03.2020 р.), кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 16.09.2019 р.), кафедри товарознавства та кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ (акти впровадження від 18.09.2019 р. та 16.03.2020 р. відповідно), кафедри організації та економіки фармації НМУ ім. О.О. Богомольця (акт впровадження від 23.04.2019 р.), кафедри організації та економіки фармації ОНМУ (акт впровадження від 11.09.2019 р.), кафедри фармації та фармакології ДНМУ (акти впровадження від 12.09.2019 р. та 09.03.2020 р.);

– розробка складу та технології виготовлення гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом у практичну діяльність підрозділів медичного постачання НВМКЦ «ГВКГ» (акт впровадження від 01.02.2023 р.), ВМКЦ Західного регіону (акт впровадження від 10.02.2023 р.), ВМКЦ Південного регіону (акт впровадження від 01.03.2023 р.), ВМКЦ Північного регіону (акт впровадження від 07.02.2023 р.), а матеріали розробки використовуються в навчальному процесі кафедри військової фармації УВМА (акт впровадження від 09.02.2023 р.), кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ (акт впровадження від 15.02.2023 р.).

– розробка складу та технології виготовлення мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом у практичну діяльність підрозділів медичного постачання НВМКЦ «ГВКГ» (акт впровадження від 01.02.2023 р.), ВМКЦ Західного регіону (акт впровадження від 10.02.2023 р.), ВМКЦ Південного регіону (акт впровадження від 01.03.2023 р.), ВМКЦ Північного регіону (акт впровадження від 07.02.2023 р.), а матеріали розробки використовуються в навчальному процесі кафедри військової фармації УВМА (акт впровадження від 09.02.2023 р.), кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ НФаУ (акт впровадження від 15.02.2023 р.).

Подальше впровадження результатів дисертаційного дослідження у вигляді поданих організаційно-технологічних пропозицій та рекомендацій, опрацьованих автором, дає змогу покращити технологію створення гідрогелевих ЛЗ для медикаментозного забезпечення військовослужбовців на всіх рівнях надання медичної допомоги при комплексному лікуванні ранового процесу.

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

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

- дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела щодо сучасного стану та перспектив виробництва ЛЗ для лікування ранового процесу у військовослужбовців;

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

- сформульовано напрямок і методологію досліджень з отримання та впровадження в практичну діяльність гідрогелевих ЛЗ для лікування ранового процесу;

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

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

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

Розроблено, затверджено та впроваджено у фармацевтичне виробництво технологічні регламенти, МКЯ, технологічні інструкції та специфікації на отримання трьох ЛЗ – криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином; гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом; мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

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

З опублікованих у співавторстві наукових праць в дисертації наведені лише положення, розробки та рекомендації, які є результатом особистих досліджень автора та вказуються за текстом дисертації. Дисертантом здійснено постановку завдань, обговорення одержаних результатів, формулювання основних положень та висновків. Аналіз одержаних результатів досліджень, математико-статистична обробка матеріалів та їх інтерпретація проведені самостійно.

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

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

Співавторами наукових праць дисертанта захищено такі дисертації:

Р. С. Коритнюк «Исследование и разработка технологии кровезамещающих растворов полиионного состава с энергетическими субстратами» (Харків, 1992), В. В. Трохимчук «Фізико-хімічні перетворення лікарських засобів спеціального призначення під впливом вражаючих факторів сучасної зброї та методи їх виявлення» (Київ, 1998), М. В. Лелека «Розробка лікарського препарату у вигляді капсул на основі квіткового пилку та янтарної кислоти» (Харків, 2005), Л. Л. Давтян «Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських засобів для лікування запальних захворювань пародонту» (Київ, 2006), М. В. Шумейко «Розробка та дослідження властивостей супозиторіїв Ліварекс» (Київ, 2006), І. О. Власенко «Розробка науково обґрунтованого складу та технології м'яких лікарських засобів протизапальної та антимікробної дії для стоматології» (Київ, 2009), О. П. Шматенко «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення перев'язувальних засобів і нормування їх для потреб військових частин і лікувальних закладів за умов реформування медичної служби Збройних Сил України» (Київ, 2011), Т. Ф. Оліфірова «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження м'яких лікарських засобів з еритроміцином, стрептоцидом та метилурацилом» (Запоріжжя, 2013), В. А. Ващук «Розробка складу та технології стоматологічного гелю з екстрактами ромашки та шавлії лікарської» (Київ, 2014), В. В. Шматенко «Наукове обґрунтування складу, технології та нормування антимікробної мазі з протизапальною та анестезуючою дією для потреб військової медицини» (Київ, 2015), О. О. Добровольний «Розробка технології сухого екстракту суплідь хмелю в якості активного фармацевтичного інгредієнта лікарських засобів» (Київ, 2015), А. О. Дроздова «Науково-практичне обґрунтування складу та технології лікарських засобів антимікробної та сперміцидної дії для гінекології» (Київ, 2017), О. В. Підлісний «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декамтоксином та бензокаїном для потреб медичної служби Збройних Сил України» (Київ, 2020), В. О. Тарасенко «Науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України»

(Київ, 2021) та інші.

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

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

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

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

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

РОЗДІЛ 1
РАНИ ТА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
(АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

З початку 2014 року і до сьогодні продовжується російсько-українська війна. Вона розпочалася агресією з боку росії проти України та з 24 лютого 2022 року переросла у широкомасштабну, є найбільш руйнівною і кривавою з часів Другої світової війни та не має аналогів у світі. У період з 14 квітня 2014 р. по 31 липня 2023 р. за офіційними даними Управління верховного комісара ООН з прав людини кількість жертв цивільного населення на сході України сягає 12619 загиблих та багато тисяч отримали поранення [340]. Водночас, за даними, в період із середини квітня 2014 р. до початку повномасштабної російсько-української війни, у районі проведення операції Об'єднаних сил (антитерористичної операції) санітарні втрати серед військовослужбовців ЗС України становлять 10369 осіб (табл. 1.1) [126]. Представлена інформація щодо значної кількості втрат за роки війни свідчить про високу напруженість ситуації в той період. Натомість статистичні дані санітарних втрат у період з 24 лютого 2022 р. офіційно не оприлюднюються, хоча в разі відрізняються від представлених.

Таблиця 1.1 – Санітарні втрати військовослужбовців ЗС України на сході України за період 2014–2021 рр. (за даними проф. Бадюка М. І.)

| Вид санітарних втрат | Роки війни | | | | | | | | Усього |
|-----------------------|------------|------|------|------|------|------|------|------|--------|
| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | |
| Бойові безповоротні | 1232 | 722 | 208 | 197 | 119 | 97 | 74 | 79 | 2728 |
| Небойові безповоротні | 290 | 908 | 258 | 97 | 104 | 77 | 102 | 57 | 1893 |
| Поранені | 3414 | 2582 | 1176 | 1297 | 805 | 499 | 335 | 261 | 10369 |

Серед військовослужбовців, які постраждали, найчастіше відзначаються поранення, що виникли в результаті військових операцій, спричинені вибухами або уламками (МКХ-10 – Y36.2), а також травми внаслідок військових дій з використанням вогнепальної зброї та іншого звичайного озброєння (МКХ-10 – Y36.4) [4, 46, 126, 155].

Серед бойових санітарних втрат вогнепальні поранення військовослужбовців у районі проведення операції Об'єднаних сил склали 72,3 %, травми – 18,8 %, термічні ураження – 2,7 % та комбіновані пошкодження – 6,2 %. У процесі надання першої медичної допомоги серед визначеної групи майже у всіх випадках використовувалися засоби зупинки кровотечі та перев'язувальні засоби [90]. Слід зазначити, що на етапі надання медичної допомоги пораненим у 28 % випадків вогнепальні поранення були ускладнені гнійно-інфекційними процесами [46, 68, 387]. За даними авторів [4], найбільша кількість поранень спостерігається в підрозділах сухопутних військ (42,9–70,2 %) – це поранення у кінцівки.

Згідно з етіологією та характером ураження, санітарні втрати розділяються на класи відповідно до видів травм: механічні ушкодження, такі як кульові, мінно-вибухові, осколкові, закриті та інші; термічні ураження, наприклад, опіки і відмороження; радіаційні ураження, які бувають гострі, хронічні або комбіновані після дії ядерної зброї; ураження отруйними речовинами, що виникають внаслідок застосування хімічної зброї; ураження бактеріальними агентами, які відносяться до біологічної зброї; та реактивні (психогенні) стани, які виникають у відповідь на значний стрес і порушення адаптації, особливо при масовому застосуванні засобів масового ураження [4, 46, 126].

У сучасних локальних воєнних конфліктах висока частота ізольованих поранень становить 60–65 %, множинних – 10–13 %, поєднаних – 20–22 %, а комбінованих – 2–3 %. Значна частина, що досягає 60 %, припадає на вибухові поранення і травми, до 22 % яких припадають вибухові травми [45, 145, 185, 343]. Близько 50 % поранених отримують легкі поранення, 35–40 % – поранення середньої тяжкості, 13–15 % – тяжкі поранення та 2 % – вкрай тяжкі поранення.

Чим краще надається медична допомога на догоспітальному етапі та швидшою є евакуація, тим більша частка тяжкопоранених надходить на госпітальний етап [45, 46, 185, 343].

У період проведення антитерористичної операції (операції Об'єднаних сил) серед усіх вогнепальних поранень переважали осколкові – 61,4 %. Кульові поранення зустрічаються у 5–10 % поранених [4]. Під час проведення АТО кількість нагноєних ускладнень досягала 6–18 % [60]. Адже в умовах бойових дій виникає значна кількість пошкоджень шкірних покривів, що зумовлює виникнення санітарних втрат.

На медичну службу ЗС України покладається значний обсяг завдань, серед яких проведення лікувально-профілактичних, санітарно-гігієнічних, проти-епідемічних заходів, підтримання на належному рівні бойової і мобілізаційної готовності медичної служби в інтересах національної безпеки держави та інших заходів. Ефективна організація медичного постачання відіграє важливу роль у виконанні цих завдань [3, 154]. Одним із важливих аспектів діяльності підрозділів медичного постачання є забезпечення військовослужбовців індивідуальним оснащенням для надання першої медичної допомоги. За нинішньої ситуації на всій території України потреби військово-медичної служби у ЛЗ зростають, особливо для забезпечення військових частин, що знаходяться в районі бойових дій, адже повноцінне забезпечення медичної служби в ЛЗ може врятувати не одне життя [151, 155].

Слід зазначити, що якісне надання медичної допомоги та наявність ЛЗ для попередження розвитку ранової інфекції є досить важливим заходом профілактики розвитку ускладнень на тактичному рівні [4, 151]. Наявність в аптечці загально-військовій індивідуальній комбінованого ЛЗ пролонгованої дії з помірною осмотичністю значно покращить надання невідкладної медичної допомоги на полі бою.

У Формулярному переліку ЛЗ, що пропонується до використання у військово-медичній службі ЗС України [81] передбачені декілька ЛЗ, які можуть бути застосовані для лікування ран і травм шкіри. Зокрема, це Левомеколь,

Гентаксан, Мірамістин, Сульфадіазин крем, Інфларакс, Натаміцин, Бетаметазон-гентаміцин-клотримазол мазь та Лінімент бальзамічний по Вишневському. При цьому на рівні надання невідкладної та першої медичної допомоги доступні лише 5 м'яких лікарських препаратів з антибактеріальними властивостями, інші використовуються в умовах лікувальних закладів.

У відповідності до наказу МОЗ України від 05.01.2017 р. № 6 до складу наплічників медичних загальновійськових санітара та санітарного інструктора включено протиопікову гідрогелеву пов'язку розміром 20×20 см. Згодом, у період проведення операції Об'єднаних сил та з початком агресивної фази війни, схожі гідрогелеві пов'язки почали надходити в якості гуманітарної допомоги до військово-медичних закладів [4], однак у незначних кількостях.

Відповідно до клінічних протоколів та стандартів надання медичної допомоги, затверджених наказами Міністерства охорони здоров'я України від 05.06.2019 р. № 1269 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги», від 02.04.2010 р. № 297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія»», від 07.11.2007 р. № 691 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з опіками та їх наслідками», використання гідрогелевих пов'язок не передбачене.

У той же час, на вітчизняному фармацевтичному ринку доступний широкий асортимент гідрогелевих пов'язок із різними властивостями, такими як знеболювальні, ранозагоюючі та протиопікові. Український державний бюджет дозволяє закуповувати тільки ті медичні вироби, які перелічені в національному класифікаторі медичних виробів НК 024:2019 (зі змінами від 2021 р.), затвердженому Міністерством економічного розвитку і торгівлі України. У цьому класифікаторі наведені чотири типи гідрогелевих пов'язок: стерильні, нестерильні, стерильні антибактеріальні та нестерильні антибактеріальні. Відповідно, різноманітні за фармакологічною дією та розмірами види гідрогелевих пов'язок, що пропонують вітчизняні виробники, не входять до цього класифікатора.

Гідрогелеві пов'язки мають усі перспективи бути включеними до клінічних протоколів та стандартів надання медичної допомоги на основі бази даних доказової медицини. У загальному контексті, вирішення питання щодо використання гідрогелевих пов'язок у клінічній практиці має бути засноване на результативності проведених досліджень та експертній оцінці їх клінічної ефективності та безпеки, а також на відповідності національному законодавству, клінічним протоколам та стандартам надання медичної допомоги.

Отже, враховуючи нозологічні показники хвороб, статистичні дані та етіологічні показники, майже всі поранення супроводжуються пошкодженнями шкірних покривів тіла, що спричиняє необхідність медикаментозного забезпечення якісними рановими пов'язками, які сприятимуть найшвидшому відновленню здоров'я та поверненню військовослужбовців до однострою. Важливим моментом у цьому процесі є передбачення щодо створення необхідних запасів наведених ЛЗ [156].

У зв'язку з цим набувають актуальності дослідження, спрямовані на покращення ефективності надання медичної допомоги військовослужбовцям із використанням ранозагоювальних та перев'язувальних засобів, проведенні дослідження фармацевтичного ринку сучасних ЛЗ, які використовуються для надання медичної допомоги на тактичному рівні, розробки переліків ранозагоювальних та перев'язувальних засобів медикаментозного забезпечення постраждалих військовослужбовців на усіх рівнях медичного забезпечення [133, 134, 151, 377].

1.1 Рановий процес

Незважаючи на прогрес медичної і фармацевтичної науки, лікування ран залишається однією з найважливіших проблем сучасної хірургії [152, 278, 306].

В хірургії особливе значення набуває ефективне лікування інфікованих ран [46, 300]. Успіх лікування ран будь-якої етіології залежить від багатьох чинників,

у тому числі й особливостями виникнення, формування і характером перебігу ранового процесу [46, 50, 259, 369, 404].

Деякі досягнення у лікуванні ран пов'язані із впровадженням у медичну практику антисептичних засобів та антибіотиків [231, 278, 300]. Однак, завдяки появі стійких форм мікроорганізмів [55, 135, 271, 345] до сих пір залишається актуальною і невирішеною проблема лікування ран, що набуває соціально-економічної значимості [303, 310, 352]. Тому клініцистами постійно використовуються нові способи лікування ран завдяки розширенню арсеналу засобів антимікробної дії [215, 300].

За даними Заруцького Я. Л., Білого В. Я., Запорожана В. М. та ряду інших вчених [45, 46, 50, 95, 308, 343] інфекції м'яких тканин є провідною патологією у структурі хірургічних хворих в амбулаторно-поліклінічній ланці, а у стаціонарній ланці післяопераційні нозокоміальні інфекції м'яких тканин становлять 35-45 % серед усіх госпітальних інфекцій [68, 142]. Поява резистентних форм мікроорганізмів диктує необхідність формування нових вимог до лікування хворих із гнійно-запальними захворюваннями різної етіології [95, 308].

Впровадження у клінічну практику сучасних фізичних методів [73, 219, 285, 384] лікування ран (вакуумування, абактеріальне середовище, медичні лазери тощо), значно поліпшило результати надання хірургічної допомоги хворим із гнійними ранами [68, 196, 399, 415]. Фізичні методи лікування отримали широке розповсюдження в цивільній медицині. Однак завдяки своїм технічним складностям дані методи лікування ран у військовій медицині не знайшли широкого застосування [231]. Завдяки простоті, зручності застосування та доступності, перев'язувальні матеріали та ЛЗ для лікування ран [367, 382, 391] були та продовжують залишатися пріоритетними [67, 290, 333, 334].

Рановий процес – це послідовність фізіологічних та біохімічних подій, що відбуваються в організмі від моменту травмування тканин до повного зцілення рани. Цей процес включає в себе крововилив, активацію тромбоцитів, відновлення епідермісу, грануляцію, колагенез та ремоделювання тканин. Рана, у свою чергу, характеризується механічним порушенням макроорганізму, що

супроводжується порушенням цілісності покривних тканин: шкіри, слизових оболонок, глибоко розташованих тканин і внутрішніх органів. [7, 74, 94, 142, 267, 296].

Основними клінічними ознаками рани є біль, кровотеча та зяння [54, 77].

На рис. 1.1 наведена класифікація ран.

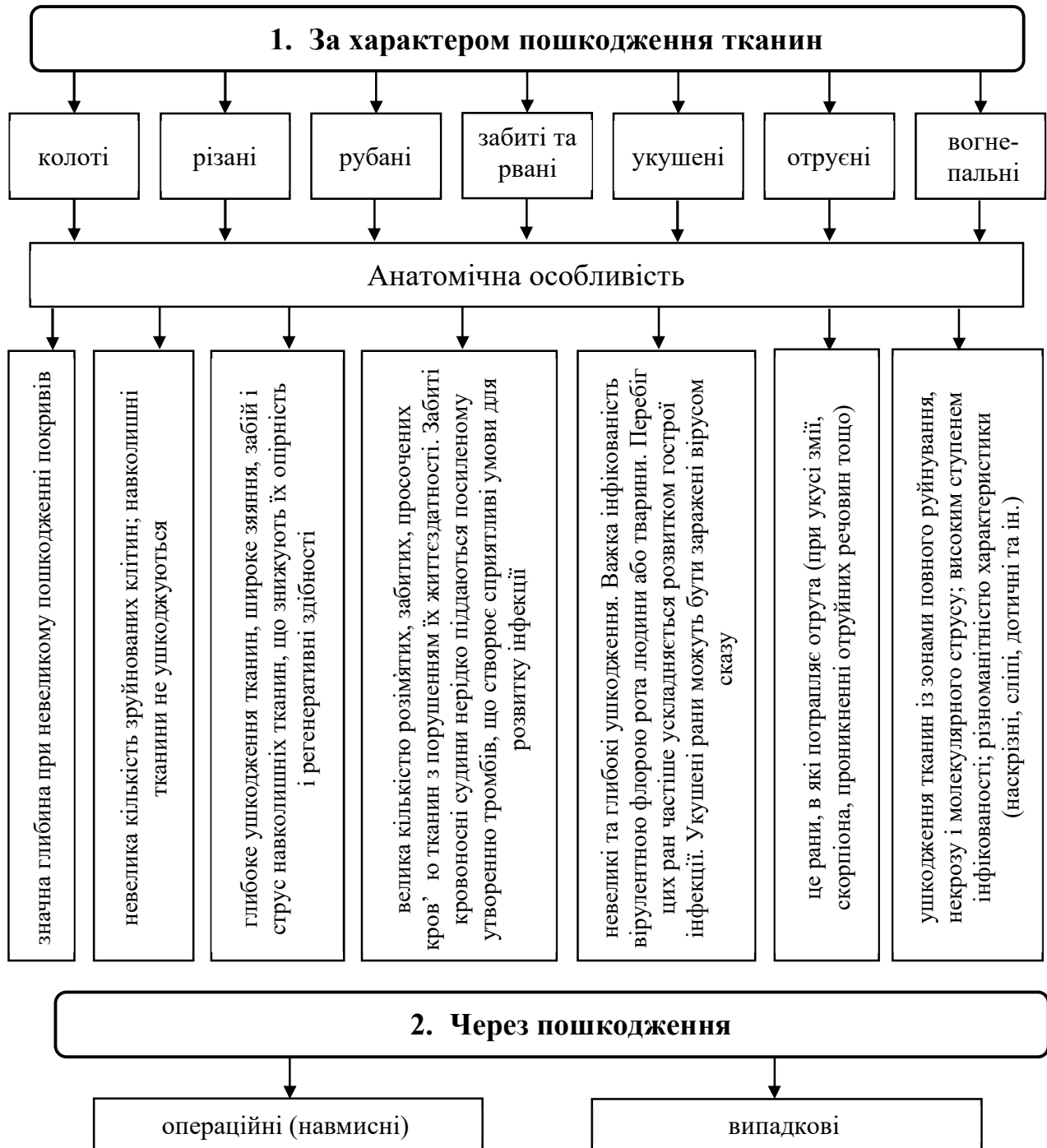


Рисунок 1.1 – Класифікація ран



Рисунок 1.1 – Класифікація ран (продовження)

Загоєння рани характеризується комплексом змін, що відбуваються безпосередньо в рані й оточуючих її тканинах (рис. 1.2).

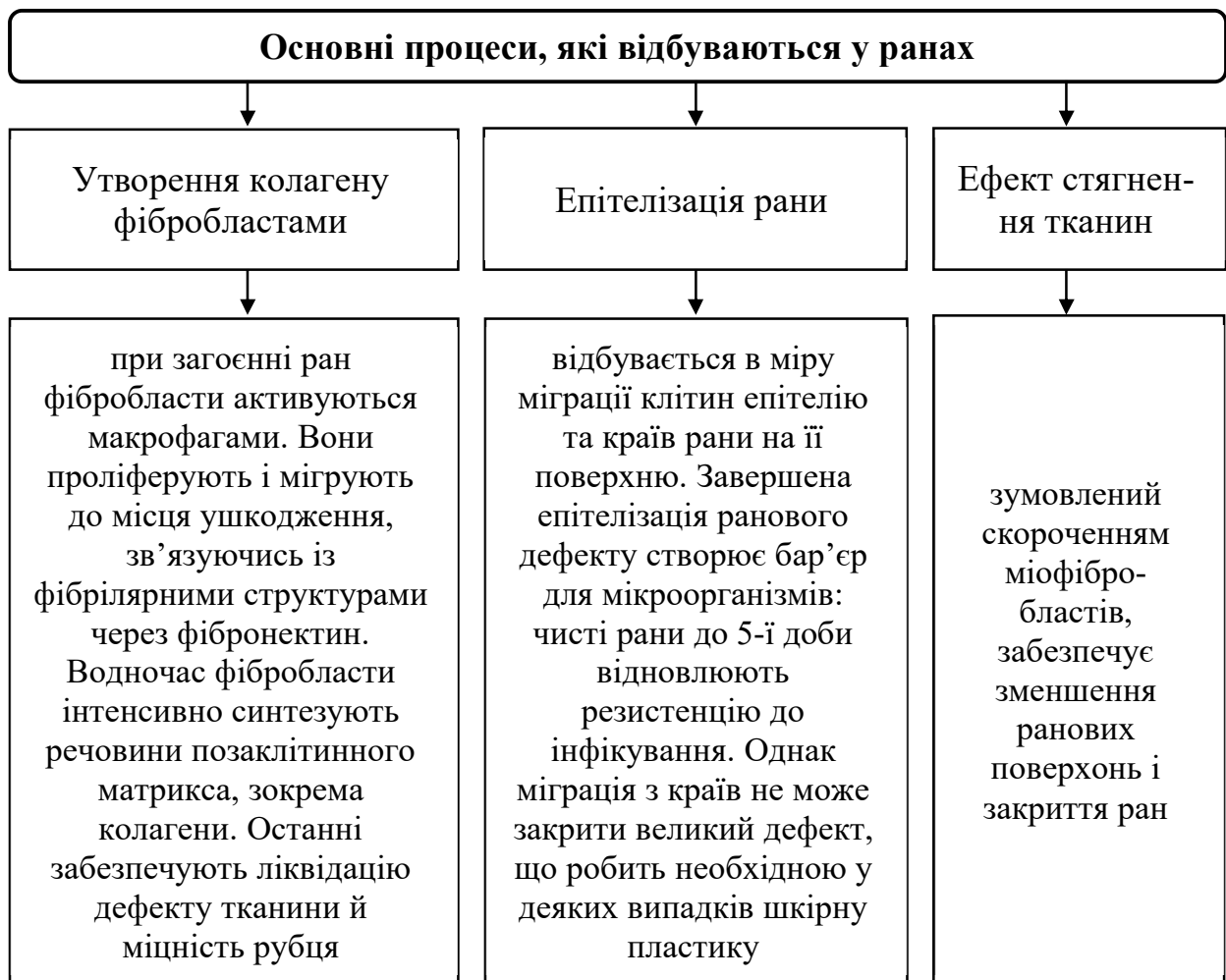


Рисунок 1.2 – Основні процеси, які відбуваються у ранах

Основні процеси відбуваються в ранах у певній послідовності [76, 150], що визначається фазами загоєння ран (рис. 1.3).

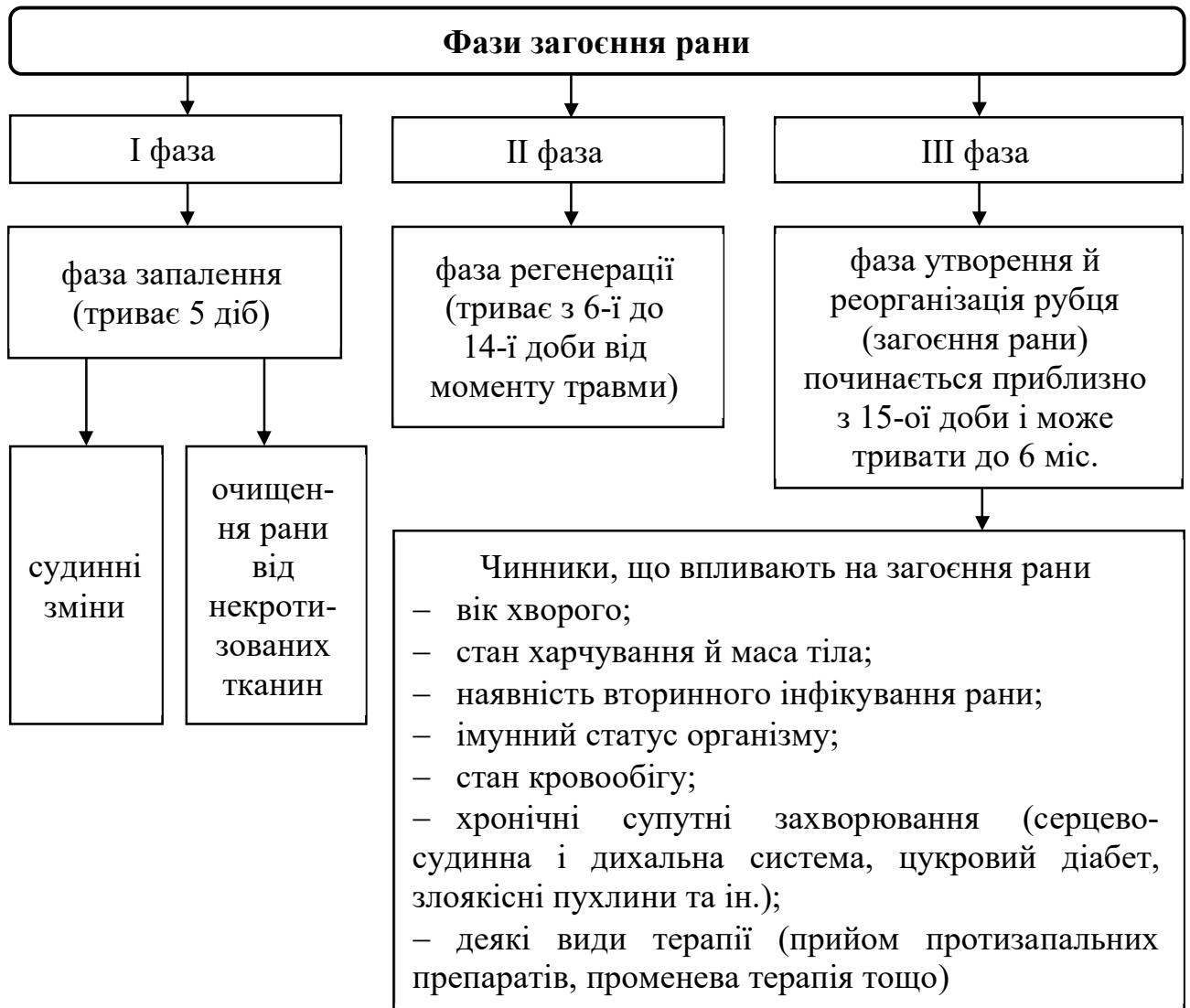


Рисунок 1.3 – Фази загоєння рани

Запалення класифікується залежно від переважаючого компонента у запальній реакції на три типи: альтеративне, що пов'язане з пошкодженням тканини; ексудативне, яке характеризується накопиченням ексудату в місці запалення; та проліферативне, в якому найбільш активними процесами є розмноження та розростання клітин сполучної тканини.

Лікарські засоби використовуються в залежності від фази перебігу ранового процесу. ЛЗ, які застосовуються у фазі запалення, повинні володіти антимікробною [55, 271], дегідратуючою і некролітичною активністю. Препарати

для лікування ран у фазі регенерації та реорганізації рубця з епітелізацією мають такі властивості: сприяти стимулюванню регенеративних процесів шляхом підтримки росту грануляцій і прискорення епітелізації, захищати грануляційну тканину від вторинної інфекції та уповільнювати ріст мікрофлори, що знаходиться в рані.

У хірургії для лікування ран, що виникають в результаті гнійної інфекції м'яких тканин, однією з можливих ЛФ є ранові пов'язки. Їх правильний вибір може значно покращити ефективність лікування. На даний момент, у клінічній практиці використовуються понад 300 видів ранових пов'язок [51, 68].

1.2 Ранові пов'язки

У практичній хірургії методика лікування гнійних ран під пов'язкою, залишається основною у клінічній практиці, так як вона найбільш зручна й економічно вигідна [182, 189]. Ранові пов'язки протягом багатьох років застосовувалися для захисту рани та зупинки повторного забруднення і кровотечі. Однак результати лікування ран із використанням традиційних перев'язувальних засобів не є задовільними з точки зору як біофармації, так і хірургії.

Пов'язки [145], що застосовуються для лікування ран, за останній час зазнали певних змін: замість простих марлевих серветок і бинтів ввійшли у практику інноваційні системи ранозагоювальної, протизапальної, антимікробної, анестезувальної дії.

Сучасні методи лікування ран включають застосування пов'язок, що призначені для закриття ран з метою запобігання їх забрудненню та сприяння швидшому відновленню ранової поверхні [189, 212, 350, 395]. На сучасному фармацевтичному ринку доступний широкий асортимент медичних пов'язок, які відрізняються в залежності від типу і стадії загоєння рани.

Історично ранові пов'язки широко використовувалися для ран, які потребують санації. Глиняні таблетки використовувалися для лікування ран і вразливих місць ще з давніх часів. Зокрема, археологічні знахідки свідчать про те,

що використання глиняних таблеток для цієї мети датується близько 2500 роком до нашої ери в Месопотамії. В 1600 р. до н.е. для оклюзії ран використовувалися лляні смужки, просочені маслом або мастилом. Рани очищали водою або молоком і безпосередньо перед перев'язкою змащувалися медом або смолою [124, 252].

Кінець минулого століття характеризується створенням оклюзійних ранових пов'язок, які використовувалися для підтримки вологого середовища, поліпшення загоєння та зниження ризику занесення інфекції в ділянку рани [189, 252]. Раніше вважалося, що для лікування ран необхідною умовою було відкритість рани та суха ранова поверхня [94, 194, 317]. Однак, на відміну від незахищеної ранової поверхні, рана під пов'язкою постійно піддається впливу протеїну, хемотаксису, комплементу та факторів росту фібробластів, що сприяють її загоєнню [166, 202, 316, 353]. Тому, в кінці ХХ століття стали використовувати оклюзійні пов'язки для захисту та забезпечення вологого середовища для рани [83, 145, 194, 288, 362]. Сучасні пов'язки успішно підтримують водний баланс [221, 229, 233, 279, 302], поглинаючи надлишки рідини [52, 171, 337, 408].

У 2002 р. розроблено концепцію лікування хронічних ран (TIME – робочий документ Європейської асоціації з лікування принципів підготовки ранового ложа з метою прискорення процесів загоєння ран [217, 292, 358, 395, 413, 418].

TIME – англійська аббревіатура, що позначає скорочення чотирьох найважливіших характеристик рани [212, 395]:

T = Tissue – стан ранового ложа: некроз, фібрин, дефіцит тканини;

I = Infection or Inflammation – інфікування або запалення;

M = Moisture imbalance – баланс вологості/ексудат/суха рана;

E = Edge of wound – краї рани: динаміка, епітелізація.

Концепція TIME [212, 395] – являє собою стандарт лікування ран у вологому середовищі. Дана концепція була створена групою експертів, що займаються вивченням ранового процесу в ранах різної етіології. Стандарт дає змогу правильно вибрати тактику і підхід до лікування рани, ґрунтуючись тільки на клінічних характеристиках рани, не вимагаючи глибоких знань в біохімічних, патофізіологічних та інших процесах у рані.

Типи ран та методи їх лікування наведено в табл. 1.2.

У табл. 1.2 показано, що ранова пов'язка є первинною та вторинною. Первинна пов'язка знаходиться у фізичному контакті з рановою поверхнею, а вторинна – покриває первинну пов'язку. Первинна пов'язка представлена двома видами: традиційні пов'язки (вата, марля, бинти, сітка) та сучасні (гідроколоїди, альгінати, гідрогелі, напівпроникні адгезійні плівки, піни, біологічні пов'язки) [73, 114, 215, 384, 399].

Таблиця 1.2 – Типи ран та їх методи лікування (за Б. С. Браун) [417]

| Характеристика рани | Вміст ексудату | Терапевтичні цілі | Підготовка рани і ранового шару | Ранова пов'язка | Частота заміни пов'язки |
|------------------------------------|----------------|--|------------------------------------|--|-------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Некротична рана | низький | Видалення некротичних тканин | Пронтосан гель | Аскіна дерм | до 3 днів |
| Фібринозна гранулююча рана | середній | Видалення фіброзного нальоту. Спостереження за ексудатом | Пронтосан розчин Пронтосан гель | Глибокі: Аскіна Сорб Лента, Аскаина Фоам Кавити; Зовнішні: Аскіна Сорб, Аскіна Фоам, Аскіна Хіл, Аскіна Пад | щодня |
| Рани на ранній стадії епітелізації | низький | Поглинання залишків ексудату. Підтримка епітелізації рани | Пронтосан розчин Пронтосан гель | Первинна ранова пов'язка: Глибокі: Аскіна Фоам Кавити, Аскіна Кавіті стріпс; Зовнішні: Аскіна Трансорбент, Аскіна Гідро; Вторинна ранова пов'язка: Бандаж | кожні 3–5 днів |

Продовження табл. 1.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--------------------------|----------|--|---------------------------------------|--|---------------|
| Сухі в'ялоексудуючі рани | низький | Видалення фіброзного нальоту. Спостереження за ексудатом | Пронтосан розчин Пронтосан гель | Первинна ранова пов'язка: Аскіна Фоам, Аскіна Хіл; Вторинна ранова пов'язка: Аскіна Пад; Бандажна пов'язка; Марлева пов'язка | кожні 1–3 дні |
| Гранулюючі рани | середній | Спостереження за ексудатом. Сприяння гранулюванню | Пронтосан розчин Пронтосан гель | Первинна ранова пов'язка: Глибокі: Аскіна Фоам Кавіті, Аскіна Кавіті стріпс; Зовнішні: Аскіна Трансорбент, Аскіна Фоам, Аскіна Хіл; Вторинна ранова пов'язка: Бандаж | кожні 1–3 дні |
| Інфіковані рани | середній | Зменшення бактеріального навантаження. Спостереження за ексудатом. Контроль за запахом | Антисептики: Браунодін Лавасепт | Первинна ранова пов'язка: Аскіна Калгітроль АГ; Вторинна ранова пов'язка: Аскіна Карбосорб Аскіна Пад; Бандажний бинт | щодня |
| Вологі ексудуючі рани | середній | Видалення фіброзного нальоту. Спостереження за ексудатом | Пронтосан розчин Пронтосан гель | Первинна ранова пов'язка: Глибокі: Аскіна Сорб Лента, Аскіна Фоам Кавіті, Аскіна Кавіті стріпс; Зовнішні: Аскіна Сорб, Аскіна Фоам, Аскіна Хіл; Вторинна ранова пов'язка: Аскіна Пад; Бандажна пов'язка; Марлева пов'язка | щодня |

Продовження табл. 1.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------|-----------|--|--------------------------|---|----------|
| Епітелізуючі рани | відсутній | Сприяти епітелізації. Захист новоствореної тканини | Первинна ранова пов'язка | Первинна ранова пов'язка: Аскіна Біофілм Прозора, Аскіна Дерм | до 7 діб |

На сьогодні в аптеках наявний асортимент ранових пов'язок [15, 213, 287]:

– марлеві – тампони, серветки, бинти, які можуть бути доповнені антибактеріальними просоченнями;

– пластирі, що фіксуються;

– післяопераційні пластирі з середнім і високим ступенем абсорбції;

– суперпоглиначі – абсорбуючі пов'язки для сильних виділень. Наприклад, інтерактивна пов'язка HydroClean одночасно промиває рану та поглинає виділення;

– пов'язки з терапевтичним компонентом (мазю) – Branolind;

– гідроактивні абсорбуючі пов'язки з лікарським компонентом. Наприклад, губчаста пов'язка PermaFoam, яка стимулює ріст грануляційної тканини і перешкоджає вторинному зараженню;

– альгінатні пов'язки, які дають змогу успішно тампонувати глибокі рани – Sorbalgon;

– композитні пов'язки, що поєднують в собі функції первинного, вторинного й абсорбції шарів.

Сучасні засоби для лікування ран розроблені на основі вивчення фазових процесів їх загоєння. Основний принцип терапії ран полягає у створенні і підтриманні вологого середовища, збереженні стабільної температури, вбиранні зайвого ексудату, зменшенні ризику алергічних реакцій, збільшенні інтервалів між змінами пов'язок та легкому відділенні від рани захисних покриттів. Комплексне відношення до лікування може знизити страждання пацієнтів та скоротити його вартість [213, 264, 295, 409].

Серед сучасних пов'язок є перев'язувальні засоби виробництва Paul Hartmann AG (Німеччина) – компанії, яка є одним із лідерів компаній даного сегмента. Дані засоби відрізняються від інших пов'язок тим, що їхня лікувальна дія на ранову поверхню відбувається без участі хімічних та біологічних компонентів із групи антисептиків та стимуляторів загоєння рани. Крім того, дані пов'язки мають високу тривалість впливу на рану – від 24 год до 7 діб. Отже, такі пов'язки створюють оптимальні умови для регенерації тканин та зменшують частоту перев'язок, підвищуючи якість життя пацієнта [194].

Компанією Hartmann розроблено систему HydroClean і HydroTas, яка заснована на методиці гідротерапії [194, 378]. Спершу за допомогою серветки HydroClean рану очищають, потім накладають пов'язку HydroTas, у результаті чого в рані прискорюються процеси епітелізації та грануляції.

Сучасна ранова пов'язка – це засіб, що сприяє загоєнню рани і направлений на запобігання зневоднення рани. Основними вимогами до сучасних ранових пов'язок є:

- висока всмоктуюча здатність. Пов'язка швидко поглинає в себе ексудат, але не відбувається дегідратація, підтримує необхідне для загоєння ран вологе середовище;
- сприяє утворенню сполучної тканини;
- забезпечує газообмін. Рана під пов'язкою не мокне. Це особливо важливо для пов'язок тривалого накладення (до 7 днів);
- підтримує температуру, необхідну для поліпшення кровотоку;
- гарантує антибактеріальний захист;
- не прилипає до рани, не травмує грануляційні тканини, легко видаляється після загоєння;
- видаляє слизові виділення;
- є гіпоалергенними.

Розрізняють наступні типи пов'язок [115, 145, 191, 368]:

– пов'язки з високим ступенем абсорбції або суперпоглиначі (HydroClean Plus). Такі пов'язки є багатошаровими, містять суперпоглинач;

– губчасті пов'язки (PermaFoam). Застосовуються для лікування ран із сильною ексудацією. Такі пов'язки сприяють створенню оптимального середовища для загоєння рани та захищають її від інфікування;

– гідроактивні пов'язки (альгінатні, гідролоїдні, гідрогелеві пов'язки) (Comfeel Plus, Granuflex, Sorbalgon). Основний принцип дії даних пов'язок полягає у тому, що завдяки спеціальній речовині рановий ексудат абсорбується, перетворюючись у гелеподібну масу, при цьому пов'язка підтримує необхідне вологе середовище для правильного загоєння рани. В якості гелеутворювача використовуються волокна альгінату кальцію. Пов'язка відрізняється високими еластичними властивостями та може застосовуватися у випадках наявності рідини в рані на всіх етапах лікування.

Гідрогелеві пов'язки складаються із нерозчинних гідрофільних синтетичних полімерів. Грануляції та епітелізації тканин сприяє високий вміст (до 90 %) води. Характеризуються еластичними властивостями, які забезпечують легке нанесення та видалення з рани без будь-яких пошкоджень рани. Використовуються для лікування сухих хронічних ран, некротичних ран, опікових ран та пролежнів.

Гідролоїдні пов'язки є одними з широко застосованих інтерактивних пов'язок і складаються із двох шарів: колоїдного (внутрішнього) і водонепроникного (зовнішнього) шару. До їх складу входять комбінації різних гелеутворювачів (похідні целюлози, желатин, пектин) з еластомерами, адгезивами. Вони використовуються при легких і помірно ексудативних ранах (пролежні, незначні опікові і травматичні рани).

Альгінатні пов'язки (солі натрію і кальцію) володіють абсорбційними властивостями за рахунок утворення гідрофільного гелю. Вони, при контакті з ексудатом, створюють захисну плівку і застосовують для лікування ран із помірним і рясним ексудатом. Не можна використовувати для лікування сухих, опікових (III ступінь) ран і ран з оголеною кісткою.

Атравматичні сітчасті мазеві пов'язки (Branolind), що представляють собою сітчасте полотно з нанесенням антисептичної речовини. Такий тип пов'язок використовується самостійно, при значних виділеннях у поєднанні з поглинаючими пов'язками.

Напівпроникні ранові плівки (Hydrofilm), що застосовується для фіксації катетерів, канюль або в якості додаткової фіксуючої пов'язки [206, 273, 322]. Вони складаються із прозорого і клейкого поліуретану, який забезпечує газообмін й аутолітичну очистку рани. Дані пов'язки еластичні, прозорі, що дає змогу оглядати рану без видалення пов'язки. Їх застосовують для епітелізації рани з низьким ексудатом.

Пінні пов'язки (клейкі та неклейкі) складаються із гідрофобної та гідрофільної піни. Піна здатна поглинати певну кількість ексудату. Пінні пов'язки застосовуються для лікування виразок нижніх кінцівок, ран із помірним або сильним ексудатом, а також для ран, які гранулюються. Однак дані пов'язки не можна використовувати при сухих ранах та ранах із низькою кількістю ексудату, оскільки дана система загоєння рани залежить від кількості ексудату.

Лікувальні пов'язки мають важливу роль у процесі загоєння ран, а також видалення некротичних тканин. До їх складу входять речовини антимікробної дії (срібло, хлоргексидин, йод), що сприяють регенерації тканин, а також фактори росту та ферменти [208].

Композитні пов'язки (комбіновані пов'язки) можуть бути застосовані як первинна, так і як вторинна пов'язка з лікарськими речовинами та складаються із трьох шарів: зовнішній шар захищає рану від інфекцій, середній – абсорбуючий матеріал (підтримує вологе середовище), нижній шар – матеріал, який прилипає та запобігає адгезії до гранулюючих тканин.

Сучасна концепція місцевого лікування ран заснована на диференційованому застосуванні комплексу біологічно активних речовин із направленою дією в залежності від фази та перебігу ранового процесу [251, 281, 297, 419]. Ефективність даної концепції визначається наявністю асортименту

необхідних ранових пов'язок, показаннями та протипоказаннями до їх застосування [188, 335, 400, 419].

У літературі наведені приклади створення ранових пов'язок із наступними властивостями: захисні (від механічного впливу та проникнення інфекцій) [236, 264], сорбційні (здатні поглинати рановий ексудат) [213, 316], лікувальні (пов'язки з активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) анестезувальної, гемостатичної, протизапальної, ранозагоювальної дії) [275, 316].

Однак, незважаючи на великий асортимент перев'язувальних засобів, є потреба у створенні нових ранових пов'язок для лікування гнійно-некротичних і вогнепальних ран із пролонгованим ефектом регенерації та можливістю застосувати в умовах бойових дій [68, 305, 398, 422]. Це пов'язано з відсутністю чітких уявлень про механізм впливу їх на рану з точки зору як фізико-хімічних, так і біологічних процесів, а також обмеженістю відомостей про їх порівняльні характеристики, що ускладнює обґрунтоване використання нових ранових пов'язок у хірургічній практиці.

1.3 Полімери як основа для створення аплікаційних лікарських форм

Розширення асортименту аплікаційних ЛЗ обумовлено широким використанням полімерів, оскільки саме комплекс їх фізико-хімічних характеристик визначає їх фізико-хімічні властивості [56, 125]. Основними вимогами до полімерної композиції є її гіпоалергенність, біосумісність і біодеградація. Полімер повинен регулювати кінетичні властивості АФІ; бути здатним до біодеструкції; бути сумісним із біологічними рідинами організму [20, 31, 56]; забезпечувати основні технологічні параметри композиції, необхідні для створення ЛФ і лікувальних матеріалів [63, 145, 183, 269].

Цим перерахованим вимогам для формування полімерної матриці відповідають природні та синтетичні полімери, що обумовлює доцільність їх застосування [48, 59, 163]. Вибір полімерів для створення матриці – складний процес. Це зумовлено тим, що обрана матриця повинна здійснювати спрямовану

доставку АФІ до ушкоджених тканин, забезпечувати його пролонговане/швидке вивільнення. Швидкість вивільнення АФІ контролюється кількістю АФІ у матриці, що визначає градієнт концентрації на межі рана–пов’язка, ступенем і швидкістю гідратації полімерної композиції, кінетикою набухання та біодеградації біополімеру [19, 48]. Фармакокінетику ЛЗ можна змінювати за рахунок зміни концентрації АФІ або біополімеру тощо [9, 160]. Для створення полімерних матриць широко використовуються такі полімери як альгінати, похідні хітину, солі гіалуронової кислоти, пектини, полівініловий спирт (ПВС), карбоксиметилцелюлоза натрієва сіль, карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза тощо [28, 30, 53].

Альгінати широко застосовуються в медичній та фармацевтичній практиці у формі натрієвої та кальцієвої солі [406]. Це природний полісахарид, який володіє сорбційними, гемостатичними та радіопротекторними властивостями [51, 53, 338]. Завдяки цим властивостям вони застосовуються для створення ранових пов’язок [256, 363], які сприяють регенерації пошкоджених тканин. Мікроелементи, що входять до складу природного полімеру (понад 40 мікроелементів) [71, 178, 235, 373, 379] виявляють ранозагоювальну дію [51, 172, 207, 265, 405]. Радіопротекторні властивості [138] альгінату надають можливість використовувати його для лікування та запобігання променевих реакцій [161, 192]. Альгінати широко застосовуються в текстильній промисловості для друку тканин барвниками [328].

Завдяки своїм властивостям альгінат застосовується для створення ранових пов’язок на різних етапах ранового процесу [5, 145, 189, 338, 350, 394]. Механізм дії пов’язок на основі альгінату засновано на його розсмоктуванні, водо- та плазморозчинності. При контакті з рановим ексудатом полімерний шар ранових пов’язок переходить у гідрогель, що забезпечує безболісність перев’язок. При цьому поряд із вираженим поглинальним ефектом альгінатного шару спостерігається поглинання мікроорганізмів у його гелевій структурі, а сама рана підтримується вологою, що сприяє зростанню грануляцій [214, 255, 256, 277, 423].

Полівініловий спирт – біла (іноді світло-жовта або кремова) порошкоподібна або гранульована маса, сформована відповідно білими, жовтими або безбарвними частинками. ПВС позбавлений параметрів смакових й ароматичних характеристик [381]. ПВС, як термопластичний полімер [117], добре розчиняється у воді та органічних розчинниках [44, 381]. Цей полімер не руйнується під впливом мікроорганізмів і проявляє стійкість до сонячного випромінювання [1, 91]. Токсичного впливу не здійснює і має високі склеювальні властивості. Він служить хорошим плівкоутворювачем й адгезійним полімером, чудовий емульгатор [211, 304].

Гігроскопічність ПВС і постійний вміст у його складі близько 5 % води пластифікують його, а оскільки вода оперативно і безперешкодно випаровується, необхідно вводити до складу ПВС пластифікатори (гліцерин, (ПГ)) [56, 125, 140, 173, 234, 261, 380]. Матеріал має високі характеристики міцності на розрив і гнучкість, на міцність може впливати навколишня вологість [56, 125, 162, 237]. Коли матеріал знаходиться у вологому середовищі, стає більш еластичним, але знижується міцність та під тиском збивається у грудки і навпаки [91, 117]. При нагріванні полімеру вище 100 °С зменшується його еластичність і розчинність [164, 381]. Хімічні перетворення ПВС при нагріванні є результатом внутрішньої міжмолекулярної реакції дегідратації [91, 140].

Однією з умов переробки ПВС є перехід його у водний розчин [1, 125, 381] – у в'язкотекучий стан [56, 125]. Хоча можна отримати плівку методом екструзії [1, 176, 351, 411] без стадії тримання розчину [223, 230, 257, 284].

Для отримання розчину ПВС у воді, необхідне його прогрівання до температури кипіння води (але не менше ніж до 85 °С, що відповідає середній величині енергії водневих зв'язків) [139, 141, 330, 355]. Тобто, ці зв'язки в полімері необхідно зруйнувати при збереженні міцних комплексів гідроксил – ПВС-вода. Вони і призведуть до руйнування кристалічної фази. Однак, отриманий водний розчин ПВС виявляється нестабільним. При охолодженні розчину ПВС процеси проходять приблизно в такому ж порядку. При охолодженні розчин стає мутним опалесціючим; дисперсність на молекулярному рівні перестає існувати.

Для повернення у вихідний стан розчин знову слід прогрівати [78, 120, 144] – відбувається старіння полімеру [6, 143]. Перешкоджати цьому процесу старіння полімеру [9, 165, 195, 321, 397] можна шляхом введенням до нього пластифікуючих агентів [286, 407], які добре змішуються з водою та володіють певними властивостями [253, 312, 344, 346, 364]: це низько молекулярні гліколи [197, 204, 234, 354], наприклад, гліцерин або ПГ [225, 237], що з одного боку надає матеріалу еластичність, а з іншого – буде створювати умови для утримання води [9, 141, 284].

Гідроксильні групи в ПВС (не тільки ПВС, а й усім високомолекулярним сполукам надають полімеру здатність розчинятися у воді. Практично вода є єдиним значущим розчинником, що застосовується у процесі переробки ПВС та всіх високомолекулярних сполук. Наявність гідроксильних груп у ПВС обумовлює також збіг енергії переходу у в'язкотекучий стан і деструкцію при 230 °С. При цьому головним способом переробки ПВС є перехід його у водний розчин. Це не суперечить тому, що ПВС може переходити з розчину (гелю) у плівку методом екструзії. Для перетворення ПВС у гель, а потім й у плівку обов'язковою умовою міжмолекулярної взаємодії є використання води та пластифікатора, наприклад ПГ [56, 125].

ПВС у воді утворює кристалічну решітку [180, 307]. Водневі зв'язки, які утворюються гідроксильними групами, призводять до зближення фрагментів макромолекул за рахунок ван-дер-ваальсових сил [42, 87]. Це призводить до утворення полімерних кристалів [180, 307]. Якщо ПВС представити як ланцюг із регулярним чергуванням метиленових й оксиметиленових груп, то вода виявиться єдиним (але поганим у термодинамічному відношенні) розчинником. Це означає, що енергія, яка утворюється водою та гідроксильними групами полімеру водневого зв'язку приблизно дорівнює енергії власних таких же зв'язків [209, 241]. Крім того, при розчиненні ПВС необхідно враховувати те, що ПВС містить безліч мікрокристалів [249, 392], які необхідно «розтягнути». Вода містить 2 протона, які здатні до фізико-хімічної взаємодії з атомами кисню гідроксильних

груп ПВС, створюючи фізичні міжмолекулярні «зшивання» сусідніх макромолекул [190, 309].

Відомо, що ПВС отримують головним чином омиленням вихідного полівінілацетата. Це визначає, що при будь-яких прийомах полімераналогічного перетворення не уникнути залишкових вінілацетатних мономерних ланок. Цей параметр іноді зазначають масовою часткою ацетатних груп у відсотках. Добре відомо, що масова частка залишкових вінілацетатних ланок у межах 1,0–1,5 % практично не впливає на хімічні та фізико-хімічні властивості ПВС і полімер у технологічній термінології називають «глибокоомиленим» зі збільшенням кількості залишкових вінілацетатних ланок. Останні на систему ПВС – вода спричиняють не «хімічний» вплив [249]. Такі гідрофобізаційні конфігураційні зміни призводять до отримання розчинності полімерів у воді (як у термодинамічному, так і технологічному сенсі). Максимально це досягається при середньому вмісті вінілацетатних ланок у макромолекулах порядку 15 ± 2 % [209, 392].

Відчувається ефект впливу залишкових вінілацетатних груп починаючи приблизно з 4 до 5 масової частки (у відсотках). Водночас сополімери вініловий спирт – вінілацетат (ВС – ВА) є конфігураційним інваріантом ПВС і відповідно до основних хімічних і фізико-хімічних властивостей відносяться до ПВС [65, 349]. ВС – ВА швидко розчиняються у воді (навіть при кімнатній температурі), утворюючи істинні старіючі у часі розчини. У цьому випадку набагато повніше виявляється функція гідроксилів, які не виявляють значно виражених власних взаємодій [203].

Такий ПВС стає захисним колоїдом з ознаками ефективних і надійних поверхнево-активних речовин: змінюється гідрофільно-ліпофільний баланс у сторону підвищення ліпофільності, підвищується розчинність у воді.

Зшивання полімерів. Реакція зшивання призводить до збільшення макромолекулярної маси полімеру за рахунок утворення між макромолекулами поперечних зв'язків [137, 203]. Реакція зшивання використовується у промисловості для отримання рідкоітчастих еластомерів шляхом вулканізації

каучуків. Поперечні зв'язки між макромолекулами можуть мати ковалентну, іонну й іонно-координаційну природу, а також виникати за рахунок водневих зв'язків [89, 274]. Зшивання ковалентними зв'язками називають хімічним зшиванням, яке є незворотнім процесом [69]. Зшивання йонними і йонно-координаційними зв'язками, а також за рахунок водневих зв'язків називається фізичним зв'язуванням, яке є оборотним процесом [1, 89].

Реакції зшивання (хімічне зшивання) можуть здійснюватися двома шляхами [1, 118]: мимоволі під час синтезу полімерів або в результаті побічних реакцій при полімераналогічних перетвореннях; у результаті спеціальних направлених реакцій (зокрема при синтезі полімерів) [47, 348].

Зшивання відбувається також при полімеризації [1, 8]. У результаті виходить зшитий полімер який використовується як основа при отриманні йонообмінних смол катіонітів іонітів [1, 8].

1.4 Гідрогелі та кріогелі

Гідрогель – це система, в якій іммобілізація води досягається за допомогою нерозчинних полімерів [1, 8]. Однією з причин цікавості до гідрогелів, в якості компоненту систем доставки лікарських речовин та імплантатів, це прийнятна сумісність із біологічними тканинами [64, 117]. Це особливо стосується полімерів, структурні блоки яких мають ендогенну природу або побудовані з компонентів, які піддаються біологічному розкладанню [193, 289].

Практично гідрогелі – це тривимірні сітка із гідрофільних мономерів, яка утворюється завдяки їх зшиванню [299, 325]. Вода заповнює простір пор тривимірної сітки. Кількість води складає від 20 до 99 мас % [294]. Тому гідрогель легко змінює свою форму завдяки впливу зовнішніх факторів [421]. Властивості набування обумовлені високою термодинамічною близькістю зі самим розчинником.

Гідрогелі класифікуються наступним чином: аморфні, напівкристалічні, воднево-зв'язані; іонні; фізично або хімічно зшиті; синтетичні та натуральні [299, 325]. Методи отримання фізичних гідрогелів наведено в табл. 1.3.

Таблиця 1.3 – Методи отримання фізичних гідрогелів [245, 262, 376, 401, 402]

| Метод отримання | Приклади |
|--|---|
| 1 | 2 |
| Іонна взаємодія | Зшивання альгінату, який складається із залишків глюкуронової та мануронової кислот, здійснюється за допомогою йонів кальцію [254, 341], йонів калію (хітозан, декстран) [187]. За даними авторів [201, 414] наявність іонних груп у полімері не є обов'язковим для формування гідрогелю. Наприклад, у декстрану відсутні йонні групи, однак він утворює гідрогель при наявності йонів калію. Даний гель не є стабільним у воді і тому не може бути використаний для отримання систем доставки ліків. |
| Кристалізація | Зшивання за рахунок кристалізації гомополімерної системи. Водний розчин ПВС при зберіганні утворює гель із низькою механічною міцністю. Якщо піддати дані розчини повторному процесу заморожування – розморожування, то можливе отримання високоеластичних гелів [420, 266]. Створення зшитої структури обумовлено створенням кристалітів, які виступають як зшивачі об'єктів. Дані системи стабільні протягом 6 місяців. Час деградації складає від 1 до 7 днів [210, 266]. |
| За допомогою амфіфільних часток і привитих сополімерів | Амфіфільні частки та привиті сополімери можуть утворювати у воді структури [232]. При низьких концентраціях у воді утворюються міцели, а при високих – термозворотні гелі [168]. Прикладом є полісахариди до яких прикріплені гідрофобні фрагменти [167]. |

| 1 | 2 |
|-------------------|--|
| Водневі зв'язки | Прикладом такого гідрогелю є карбоксиметилцелюлоза, що формує водневі зв'язки у процесі диспергування в 0,1 М розчині HCl. Умовою отримання гідрогелів є зниження рН водного розчину полімеру. Отримання гідрогелів полягає у заміні натрію на водень у кислому розчині для стимулювання створення водневих зв'язків. Дані процеси призводять до утворення еластичного гідрогелю [220, 383]. |
| Білкова взаємодія | Метод полягає у тому, що фізичні та хімічні властивості матеріалу можна контролювати за допомогою підтримування впорядкованості амінокислот у послідовності ДНК [336]. Прикладом гідрогелю може бути отримання шляхом взаємодії «антиген-антитіло» у взаємопроникних полімерних сітках [301]. |

Вода, яка є основним компонентом гідрогелів, складає більше 90 % від ваги гідрогелю в набряклому стані. При контакті гідрогелів із тканинами організму, не тільки забезпечується вологе середовище, але й контролюється проникнення речовин у клітини [320].

Вода всередині гідрогелевих матриць представлена наступним чином [315]:

- вільна вода – це вода в зовнішньому шарі та може бути легко видалена;
- внутрішньопорова вода, яка не приєднана до гідрогелів, але фізично знаходиться між полімерними ланцюгами;
- зв'язана вода, яка пов'язана з полімерним ланцюгом за рахунок гідрофільних груп або за допомогою водневих зв'язків, може бути розділена тільки при дуже високих температурах;
- напівзв'язана вода, яка має проміжні властивості між зв'язаною і вільною водою.

Після застосування гідрогелів починається повільний гідроліз полімерів, які входять до складу гідрогелю, і поступово вивільняється зв'язана ними лікарська речовина [49, 96]. Синтезовано безліч полімерів для такого застосування, і починаючи з середини 1980-х у друкованих джерелах публікуються розширені огляди теоретичних основ, описи функціональних полімерів та їх практичних застосувань. Разом із тим триває синтез нових таких речовин [200].

Елементами гідрогелів є вода та полімерна речовина, яка у воді не розчиняється, але є гідрофільною. При контакті з водою сухий полімер набухає і починає поглинати рідину [16, 244, 412]. Нитки полімеру зшиті хімічними зв'язками або фізичними силами. Для зручності гідрогелі поділяють за типом використаного полімеру або механізму перехресних зв'язків («зшивання»). Одна з класифікацій розподіляє гідрогелі на нейтральні, іонні та з взаємопроникними сітками, які набухають (IPN) [70, 117].

Полімери, які застосовуються в більшості гідрогелів біомедичного застосування, мають аморфну або напівкристалічну будову [222, 258]. У таких полімерів невелика частина полімерних ниток має бути зшита, щоб забезпечити нерозчинність молекул і набухання матеріалу в присутності води [69, 137, 203]. Багато важливих структурних властивостей можна визначити вимірюванням середньої молекулярної маси між сусідніми перехресними зв'язками (M_c) [324]. Цей параметр має зворотну залежність від молярного відношення перехресних зв'язків. Ступінь набухання матеріалу має прямий зв'язок із M_c , і, відповідно, граничне статичне напруження зсуву – обернений зв'язок [117].

Іншим важливим параметром є розмір чарунки сітки, оскільки він визначає середній вільний простір, в якому утримуються молекули лікарської речовини. Розмір чарунки сітки також корелює з M_c [270, 318]. Ефективний коефіцієнт дифузії лікарської речовини з гідрогелю є функцією розміру молекул, в'язкості рідкого середовища та розміру чарунки сітки. Чарунки малого розміру обмежують молекулярний транспорт, і, відповідно, зменшують ефективний коефіцієнт дифузії.

Багато практичних застосувань гідрогелів залежать від вмісту води, що є функцією як пластифікатора, так і розчинника. Тому важливою характеристикою є усталений вміст води, який виражається процентним співвідношенням мас. Одна частина води міцно зв'язана з полімерною сіткою водневими зв'язками, а інша лишається «вільною» і називається загальною вологістю [49, 64, 117]. У сополімерах, які містять як гідрофільні, так і гідрофобні мономерні блоки, усталений вміст води зростає відповідно до частки гідрофільного компонента. Додавання зшивних агентів зменшує гнучкість полімерних ланцюгів і зумовлює зниження усталеного вмісту води [117, 270].

Серед синтетичних матеріалів, які застосовують у виробництві гідрогелів біологічного призначення, є сополімери (полі)2-гідроксиетилметакрилату, ПВС, поліетиленоксид (ПЕО), полівінілпіролідон, поліакриламід та поліметилакриламід [117, 396]. Гідрогелі (полі)2-гідроксиетилметакрилату є хімічно та механічно стабільними. Усталений вміст води залежить від вмісту мономерів та умов полімеризації; в літературі повідомлялися значення в діапазоні від 30 % до 40 % [117, 326].

Дифузія з гідрогелів та подальше вивільнення у водний пул відбувається зазвичай за допомогою двох механізмів. Один із них – це дифузія через нестабільні пори фази загальної води [117, 396]. Цим шляхом можуть дифундувати як гідрофільні, так і гідрофобні розчинені речовини. Останні також можуть зв'язувати воду та дифундувати вздовж полімерних сегментів. [117, 270, 318].

У літературі [222, 258, 270, 318, 324, 326, 396] описані різні вже наявні та перспективні способи застосування гідрогелів. Серед них можна відзначити: м'які контактні лінзи, спеціальні пов'язки на рани, імпланти уповільненого вивільнення лікарських речовин, штучні сухожилля та інші частини тіла. Основною проблемою є токсичність. З цієї точки зору особливе значення має утворення повторюваних структурних ланок та зшивні агенти. Крім того, в таких препаратах навіть після глибокого очищення може залишатися невелика кількість ініціаторів, стабілізаторів та інших хімічних речовин, необхідних для

полімеризації або утворення гелю. У подальшому ці речовини поступово будуть виділятися протягом тривалого часу.

Перший зшитий матеріал із типовими гідрогелевими властивостями (гідрогель полігідроксіетілметакрілат) розроблено у 1960 році з метою використання для контакту з тканинами людини.

Перше покоління гідрогелів – це хімічні модифікації мономера або полімеру. Основна мета полягала в розробці матеріалу з високим набуханням, хорошими механічними властивостями та відносно легким застосуванням.

Друге покоління матеріалів полягало в розробці матеріалу, який здатний реагувати на специфічні впливи, наприклад, зміни температури, рН тощо. Ці властивості використовували для полімеризації матеріалу та швидкої доставки ЛЗ у рану.

Третє покоління – складні комплексні матеріали «розумні гідрогелі» – полімерні матриці з широким спектром властивостей.

У 1980-х роках природні полімери (наприклад, колаген) були включені до складу гідрогелю для лікування опіків. Зараз і природні, і синтетичні гідрогелі являють собою великий інтерес для використання не тільки в медицині, але і в області тканинної інженерії в якості матриць для відновлення та регенерації різних тканин і органів [252].

Гідрогелеві пов'язки були розроблені для врегулювання обміну рідини на поверхні рани. Гідрогелеві пов'язки представляють собою набряклі у воді полімерні матеріали, які здатні підтримувати тривимірну структуру.

Деякі гідрогелеві пов'язки мають охолоджувальний ефект, який зменшує біль. Окрім зволожувального й охолоджувального ефекту вони служать також бар'єром для захисту рани від запалення та розмноження бактерій. Їх застосовують для лікування різних видів ран: слабкі опіки (I–III стадії); поверхневі рани; глибокі рани; променеві ушкодження шкіри; сухі та зневоднені рани; рани з невеликою кількістю ексудату; рани зі струпом і некротичними тканинами; рани з розвитком гранульованої тканини. Гідрогелеві пов'язки, утримуючи вологу в рані, допомагають захистити організм від інфекції та

сприяють ефективному загоєнню. Вони не застосовуються для ран із великою кількістю ексудату (виділення рідини), але вельми корисні при інших пошкодженнях.

У більшості випадків гідрогелеві пов'язки необхідно прикріплювати до тіла медичними пластирами або зверху замотувати спершу целофановою плівкою, а потім бинтами, оскільки вони легко сповзають з ран. Рекомендується міняти гідрогелеві пов'язки не менше, ніж кожні чотири дні.

Гідрогелеві пов'язки [275, 276, 416] – це оптимальний спосіб забезпечення загоєння рани. Гідрогель, який на поверхні рани створює вологе середовище, спрощує загальні процеси загоєння: грануляцію, епітелізацію та видалення надлишкових мертвих тканин. Такі пов'язки не подразнюють, не реагують з біологічними тканинами та проникні для метаболітів. Прикладами гідрогелів є полімери Intrasite™.

Гелеві пов'язки з унікальними властивостями швидко стають загально визнаним засобом для «охолодження» ран і зменшення больового ефекту опіків та інших пошкоджень. Ес-Сайед А. Хегазі, почесний професор і колишній голова Національного центру радіаційних досліджень і технологій (НЦРІТ) Єгипту, єдиної в країні установи, яка розробляє гідрогелі, вважає, що ці засоби дають змогу загоювати рани пацієнтів, які страждають на діабет, швидше й ефективніше, ніж традиційні пов'язки [216, 247]. Технологія отримання полягає в тому, що гідрогелі вирощують на основі ланцюжків полімерів, які зшиваються і стерилізуються за допомогою γ -опромінення або електронного пучка. Полімери змішуються у воді, заливаються у форми або трубки, упаковуються, герметизуються, після чого зшиваються і стерилізуються під впливом радіації. Отже, полімери з'єднуються й утворюють гель. Отриманий гель міцний, пластичний і прозорий [216].

Згідно патенту [121] спосіб виготовлення гідрогелевої пов'язки включає виготовлення гелеутворюючої композиції і поєднання композиції з сіткою. Сітку попередньо очищують, розміщують у розтягнутому стані та здійснюють термообробку нагріванням до 40–140 °С протягом 20–45 хв, охолоджують і

здійснюють активацію сітки в середовищі пероксиду, озону, оксиду хрому або кислоти. Далі сітку розміщують у формі, в яку заливають гелеутворюючу композицію, видаляють повітря з форми і витримують її протягом 14–15 год при 75–85 °С до формування пластини, яку промивають, зневоднюють до значення вологості композиції 8–12 % й отримують гідрогелеву пластину завтовшки 0,5–3,0 мм, а очищену та зневоднену гідрогелеву пластину стерилізують й отримують гідрогелеву пов'язку. Перед використанням пов'язку насичують або лікарськими розчинами, або емульсіями, або дистильованою водою, шляхом занурення у відповідний розчин/емульсію/дистильовану воду і витримують до підвищення значення її вологості до 75–95 %.

Кріогель. Сучасна медицина та фармація приділяє інтерес до кріотропних полімерних структур як у науковому, так й у прикладному аспекті. Одним із факторів, що сприяє утворенню таких структур є зміна термобаричних умов [2, 93]. Особливий інтерес представляють кріотропні полімерні структури на основі ПВС. Це обумовлено хорошими механічними, теплофізичними властивостями ПВС, доступністю полімеру, нетоксичністю, біосумісністю, а також відносною нескладністю та дешевизною методики формування кріотропних полімерних структур [42].

Кріотропні полімерні структури є новим перспективним матеріалом у фармації для отримання нових ЛЗ та в медицині для лікування певних захворювань [20]. Слід відмітити, що такі структури використовуються не тільки для лікування, але і для ендопротезування [198, 262, 263, 356, 357, 402]. Тобто відкриваються нові можливості завдяки створюваним технологіям отримання кріогелів.

Кріогель – це гідрогель з надмакропористою структурою, який формується за низької температури шляхом полімеризації мономерів або утворенням олігомерів кріогелеутворенням, без використання токсичних органічних розчинників. Він має контрольовані текстурні та структурні характеристики [10, 242, 289]. Ці матеріали забезпечують необхідну поверхню для кріплення і проліферації клітин, покращену передачу кисню, речовин і видалення

метаболических продуктів [205, 329]. Кріотехнологія має перевагу в тому, що дозволяє уникнути потреби у видаленні пароутворювача [205].

Основними параметрами, які впливають на фізичні властивості гідрогелів, є [243]:

- ступінь і тип зшивання. Основний шлях утворення – хімічне або фізичне зшивання. Хімічно зшитий гідрогель має великий розмір пор. У фізично зшитих кріогелів відсутні агенти, що не прореагували і які можуть вплинути на життєздатність клітин;

- склад розчину. Низькомолекулярні полімери ведуть до утворення великих пор, у порівнянні з розчинами високомолекулярних полімерів. У разі зміни концентрації полімеру в розчині, більш високі її значення призводять до зменшення середнього розміру пор;

- температура гелеутворення. При більш низьких температурах, розчинник кристалізується швидше. У результаті збільшується зростання числа більш дрібних кристалів розчинника;

- швидкість заморожування. Висока (низька) швидкість заморожування води призводить до утворення дрібних (менш упорядкованих) або більш великих (більш упорядкованих) кристалів льоду. При низькій швидкості заморожування, утворюються великі кристали льоду, які можуть зруйнувати стінки пор, клітинних мембран тощо;

- кріоконцентрація. Відбувається «виштовхування» розчиненої речовини в рідку фазу, з поступовим зменшенням температури замерзання [59]. Вона збільшує швидкість загущення, що робить більш ефективним кріотропне гелеутворення за оптимальних умов.

Як правило, розчин для гелеутворення охолоджують до температури між -5 та -25 °C [283]. Властивості утворених полімерних матриць залежать від концентрації мономерів, їх фізико-хімічних властивостей [374] та умов заморожування [272].

Під час *процесу заморожування* мономері розчиняють у розчиннику, з подальшим додаванням зшиваючих агентів, потім суміш інкубують при мінусових температурах до температури нижче температури кристалізації розчинника [186].

Під час *процесу кристалізації* велика частина розчинника кристалізується, а інша частина – концентрується в рідкому вигляді. Концентрація мономерів називається кріоконцентрація. Коли водний розчин заморожують, кристали льоду ростуть і розчинені молекули видаляються з них. Оскільки домішки мають дуже низьку розчинність у кристалах льоду, отриманий градієнт концентрації розчиненої речовини збільшується в міру наближення до краю льоду. Це збільшення концентрації знижує температуру плавлення розчину і в результаті чого формується зона структурного переохолодження, що може порушити плоску межу розділу фаз.

Зростання кристалів. Відбувається зростання кристалів розчинника до тих пір, поки передній край не стикається з іншою кристалічною стінкою. Вони витісняють мономері у міжкристалічний простір, де концентрований розчин некрижаний навіть при мінус 30 °С. Полімеризація або зшивання мономерів призводить до утворення макропористої стінки [313]. Зростання крижаних кристалів може викликати значний тиск на стінки пор, що утворювались. Отже, ці стінки, як правило, порівняно тонкі. Якщо кількість води значно більше, ніж мономера, то кріогель може бути макропористим або супермакропористим (пористість до ~ 99 %) [331].

Формування кріогелю. Видалення пароутворювача здійснюється шляхом нагрівання гідрогелю до температури вище точки замерзання розчинника. При розчиненні кристалів розчинника, відбувається гідратація сітки і поступово формується система пов'язаних наскрізних пор. При повному протіканні процесу гідратації, пори в кріогелі округлюються, незважаючи на гострі краї кристалів розчинника, за рахунок поверхневого натягу на межі фаз (рідина/стінка пор) [260, 282, 311, 375].

Заморожування концентрованих водних розчинів ПВС, їх витримування в цьому стані та наступне розморожування призводить до утворення анізотропних гелів – криогелів [8, 327]. Криогелі володіють мікропористою структурою, що поєднується з високою жорсткістю, хорошою термостійкістю, біосумісністю та рядом інших характеристик.

Полімери можуть кристалізуватися або залишатися при всіх температурах аморфними. В останньому випадку вони можуть перебувати в різних фізичних станах: склоподібному, високоеластичному або в'язкотекучому. Перехід з одного стану в інший відбувається в деякому інтервалі температур і часу [323, 327].

Полімеризація виходить нормальною при температурі від $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ [119]. У залежності від концентрації розчину сухих речовин у полімері змінюється полімеризація через вивільнення гідроксильних груп із розчину, цьому сприяє і задана температура. Протягом полімеризації в залежності від заданої температури даний цикл змінюється від 15–40 хв до декількох год [347]. Температура переходу зі стану склування у високоеластичний і назад називається температурою склування (T_c). А температура переходу із високоеластичного стану у в'язкотекучий і назад називається температурою текучості (T_m) [119].

Авторами доведено [119, 240, 262, 289, 327, 347, 402], що в'язкість водних розчинів ПВС, заздалегідь підданих заморожуванню – розморожуванню, не відрізняються від в'язкості початкових розчинів. Це свідчить про відсутність деструктивних змін у ланцюгах макромолекул після кріотропної дії [402]. Найважливішою характеристикою неньютонівських властивостей концентрованих розчинів полімерів є наявність у них ефекту Вайсенберга [224, 240, 327]. Наприклад, при перемішуванні ньютонівської рідини утворюється воронка, а при перемішуванні розчину ПВС досить високої концентрації утворюється конус, який служить візуальним підтвердженням ефекту Вайсенберга [240, 262, 327, 402]. Поява ефекту Вайсенберга при великих швидкостях зсувних деформацій в розчинах полімерів можна розглядати як критерій наявності у середовища (розчину) суцільної флуктуаційної сітки взаємно

переплетених полімерних ланцюгів, наслідком якої є поява у них високоеластичних властивостей [262, 327, 402].

При дослідженні умов прояву ефекту Вайсенберга встановлено, що це явище спостерігається в водних розчинах ПВС, починаючи з концентрації 5 % і вище. Також встановлено, що водні розчини ПВС після циклів заморожування – розморожування здатні переходити у кріогелі при мінімальній концентрації полімеру (5 % розчини ПВС). Отже, наявність ефекту Вайсенберга у початкових розчинах ПВС є якісним і необхідним критерієм для їх здатності до кріоструктурування з утворенням пружних тіл. В процесі, в'язкотекучі розчини полімерів перетворюються в каучукоподібні матеріали. Додатково, можна зауважити, що зменшення концентрації розчину сприяє збільшенню молекулярної маси зразків ПВС [88, 240, 323, 327].

За даними авторів [88, 240, 262, 323, 327, 402] наявність ефекту Вайсенберга є наслідком існування вже в початковому розчині суцільної флуктуаційної сітки, яка складається з взаємно переплутаних полімерних ланцюгів. В осередках даної сітки знаходиться іммобілізований розчинник і при заморожуванні розчину в них відбувається зародкоутворення і зростання кристалів льоду, які є дисперсною фазою, а дисперсійним середовищем стає полімерний каркас.

Пружні властивості кріогелів. Здатність тіла відновлювати свою первинну форму після припинення дії зовнішніх сил є наслідком наявності у них пружних властивостей. Основним законом деформації є закон Гука згідно з яким відносна деформація тіла прямо пропорційна величині прикладеного напруження. Коефіцієнт пропорційності в цьому рівнянні називається модулем пружності [199, 323].

Однак, при аналізі зразків кріогелю встановлено, що час релаксації збільшується з підвищенням вмісту ПВС та молекулярної маси полімеру. Це пов'язано зі зростанням в'язкості середовища та зростанням труднощів у рухливості та просторовій координації сегментів ланцюгів, що супроводжується зростанням часу релаксації [199, 240].

Теплофізичні властивості кріогелів. Здійснивши теплофізичні дослідження водних розчинів ПВС із сформованих із них двокомпонентних кріогелів, встановили, що розчинення полімеру у воді призводить до зниження коефіцієнтів теплопровідності полімерних розчинів у порівнянні з теплопровідністю чистого розчинника (води), а подальше кріоструктурування полімерних розчинів супроводжується подальшим зменшенням коефіцієнтів теплопровідності формувальних зразків [88, 228, 332]. Введення інших компонентів у кріогель, зокрема гліцерину, а також збільшення числа циклів заморожування – розморожування супроводжується підвищенням часу релаксації зразків [175].

Експериментальні результати впливу кислот і лугів, попередньо введених у водний розчин ПВС, на властивості кріогелів, які формуються, свідчать, що в кислому середовищі (при $\text{pH} < 2$) кріоструктурування не відбувається зовсім, а при $\text{pH} 3\text{--}7$ утворюється слабкий кріогель із модулем пружності менше 15 кПа [175, 289, 327]. Негативний вплив кислого середовища на властивості кріогелю пояснюється тим, що у кожній повторюваній ланки макромолекули ПВС є гідроксильна група, атом кисню, які володіють двома неподільними парами електронів [323, 410]. У сильнокислому середовищі відбувається протонування гідроксильних груп, що призводить до появи з полімерного ланцюга локалізованих однойменних (позитивних) зарядів, які взаємно відштовхуються. При цьому спостерігається автономізація макромолекул однієї від іншої. Такі процеси, які мають електростатичну природу, перешкоджають виникненню міжмакромолекулярних контактів, необхідних для структурування системи. Протилежні процеси, які відбуваються на мікрорівні при збільшенні pH середовища, в макроскопічному масштабі сприяють зміцненню кріогелю [175].

Вплив основ на властивості кріогелів пов'язаний не тільки з pH середовищем, яке утворено, але і з впливом хімічної природи катіона [240]. Водночас встановлений вплив хлоридів лужних металів на властивості міцності кріогелів. Встановлено, що найбільший ефект зміцнення кріогелю відбувається в присутності катіонів калію [175, 240, 327]. Це пояснюється тим, що макромолекули ПВС можуть утворювати стійкі ліпофільні комплекси з катіонами

металів, особливо лужними і лужноземельними. При цьому катіон металу включається у внутрішньо-молекулярну порожнину надмолекулярного асоціата й утримується завдяки йон-дипольній взаємодії з гетероатомами сусідніх полімерних ланцюгів. Найбільш стійкі такі комплекси йонів металів, розмір яких близький до розміру порожнини, утвореної гідроксильними групами сусідніх макромолекул ПВС. Макромолекули ПВС внаслідок своєї громіздкості та стеричних ущільнень утворюють структури з великими порожнинами, тому вони краще стабілізуються великими катіонами калію [175, 199, 240, 280, 327].

Вплив пластифікаторів на властивості криогелів. Внаслідок випаровування води криогелі при зберіганні стають жорсткими. Тому в розчин ПВС необхідно вводити пластифікатори (гліцерин, етиленгліколь тощо) [240, 323]. Дослідженнями теплофізичних властивостей криогелів, які містять пластифікатори, встановлено, що присутність у матриці криогелю гліцерину/етиленгліколю практично не змінюють величини коефіцієнтів теплопровідності як полімерних розчинів, так і криогелю, який утворюється. Але температура плавлення пластифікованих криогелів знижується на 10–20 % [240, 323].

Авторами [119, 199, 240, 323, 327, 347] вивчено зміну маси криогелю ПВС із пластифікаторами на відкритому повітрі (при температурі 20 °С). Показано, що після випаровування води у зразках залишаються полімер і висококиплячі компоненти: гліцерин (Т кип.=290 °С) / етиленгліколь (Т кип.=197 °С). Криогелі з високою часткою пластифікатора (більш ніж 40 %) не втрачають еластичності та мають каучукоподібні властивості після довготривалого зберігання [119, 175, 323].

1.5 Біофармацевтичні аспекти технології м'яких лікарських засобів для лікування ран

Згідно з сучасними уявленнями, мазеві основи, які відносились до категорії індиферентних, наразі вважаються активними носіями АФІ тому, оскільки вони

визначають швидкість і ступінь вивільнення з основи та всмоктування на місці нанесення. Формоутворюючі допоміжні речовини, які є основою для м'яких ЛФ, сприяють не тільки вивільненню АФІ, але й приймають участь у структуруванні ЛФ, забезпечуючи необхідну масу та концентрацію лікарських речовин, надаючи ЛФ необхідні структурно-механічні властивості (намащуваність, тиксотропність, механічну стабільність тощо). На сучасному етапі розвитку біофармації під індіферентністю основ насамперед мається на увазі хімічна індіферентність, яка передбачає стабільність препарату в плані забезпечення відсутності взаємодії допоміжних та активних речовин, що у свою чергу призводить до стабільності препарату протягом терміну зберігання під впливом зовнішніх факторів (повітря, світло, волога, температурний режим тощо). Мазеві основи мають м'яку консистенцію в межах температур від кімнатної (15–25 °С) до температури шкіри людини (34 °С). Пластичний стан цих систем характеризується межею текучості [13, 17]. Під впливом температури та сили зсуву система переходить у в'язкотекучий стан, що дає змогу мазі розподілятися тонким шаром на поверхні шкіри. Мазеві основи діляться на гідрофільні, гідрофобні та гідрофільно-ліпофільні. Гідрофобні основи є неполярними, безводні олеогелі можуть бути полярними, а поліетиленгліколеві основи – сильно полярними. Додавання до безводних гідрофобних основ полярних поверхнево-активних речовин (емульгатори) призводить до створення абсорбційних основ типу о/в або в/о [13, 24]. Це багатофазні системи, що спроможні поглинати воду. Дані системи, якщо не мають межі текучості, характеризуються як креми. За абсорбційною здатністю ці системи поступаються за силою осмотичної активності сильно полярним основам. Гідрофільні основи, на відміну від гідрофобних, представлені як однофазними, так і багатофазними системами. Креми, як багатофазні системи, можуть бути гідрофільними, гідрофобними й амфифільними. До основи мазі входять, наприклад, вазелін, який складається із парафінових вуглеводнів. Якість вазеліну характеризується його тягучістю та здатністю до поглинання рідини. Дані властивості визначаються наявністю довголанцюгових і розгалужених вуглеводневих молекул. Вазелін тривалий час був популярною основою, що

пояснювалося його хімічною інертністю та сумісністю з багатьма лікарськими речовинами [169]. Тригліцеридні основи (олеогелі), які мають яскраво виражений полярний характер, широко застосовуються в технології отримання багатокомпонентних систем. Структура їх в основному має таку ж саму структуру, як і вуглеводневі гелі. Серед тригліцеридів широко застосовуються напівтверді олії (кокосова, пальмова, пальмоядра). Тригліцериди з переважанням ненасичених жирних кислот мають консистенцію від напівтвердої до рідкої. Високий вміст насичених жирних кислот обумовлює високу твердість жиру або масла [13, 24]. Структуровані олеогелі в основному застосовуються для стабілізації прямих емульсій та крему. Вони застосовуються, зокрема, і для загущення рідких масляних фаз. Прикладом можуть бути стеарини. Поліетиленгліколеві основи (гелі) представляють собою системи, які змішуються з водою. Ці системи, які є сплавами високо- і низькомолекулярних поліетиленгліколів, мають високу абсорбційну здатність [24, 169]. Завдяки високоосмотичній активності їх застосовують для лікування ран I фази (рясний ексудат). З метою зменшення їх осмотичної активності до таких систем можна додати емульсії типу о/в або в/о (сплав поверхнево-активних речовин з олією). У залежності від гідрофільно-ліпофільного балансу утворюється система (мазь, крем) за типом о/в або в/о. Емульгатори, які здатні змінювати структурно-механічні (реологічні) та фізико-хімічні (осмотична активність) властивості системи, теж представлені поверхнево-активні речовини за типом о/в і в/о [17, 169, 386]. В якості емульгаторів типу о/в застосовуються як іоногенні, так і неіоногенні сполуки: складні та прості ефіри жирних кислот і поліоксиетилену, полісорбати, а також емульгатори на основі глюкози та сахарози. Класичною абсорбційною основою типу о/в є гідрофільна основа для крему, яка складається з цетеарилового спирту та цетеарілсульфату натрію у співвідношенні 9:1 відповідно. Дана основа відома як «цетил/стеариловий спирт». В якості емульгаторів в/о в абсорбційних основах застосовують віск і спирти шерстного воску, цетилпальмітат. Системам за типом в/о характерні такі властивості як ті, що важко змиваються, липкі, тяжкі. Введення до таких основ гідрофільно

неводних розчинників дає змогу отримати стабільні креми, які мають менш в'язку консистенцію та є більш технологічними [13, 17].

У даний час на фармацевтичному ринку України зареєстровано значну кількість ранових пов'язок для лікування ран. Під час лікування ран це дає лікарю можливість вибору тактики лікування у залежності від фази та перебігу ранового процесу. Однак не існує матеріалу, який би відповідав усім сучасним уявленням щодо лікування ран.

Отже, наукові підходи до вивчення складу та технології комбінованих ЛЗ для зовнішнього застосування в різних ЛФ потребують подальшого теоретичного та експериментального дослідження. Таким чином, розробка сучасної ранової пов'язки з урахуванням усіх факторів процесу загоєння залишається невирішеною проблемою, що потребує додаткового дослідження та розробки.

Висновки до розділу 1

1. Лікування ранового процесу залишається однією з важливих проблем у сучасній медицині та фармації. Науково підтверджено, що незалежно від причин появи ран, процес їх загоєння відбувається за фізіологічним механізмом, який включає послідовність трьох фаз ранового процесу. Кожна з цих фаз має свої унікальні особливості та виконує специфічні функції, що допомагають утворити здорову тканину та прискорити процес загоєння.

2. Застосування новітніх технологій та препаратів допомагає значно покращити лікування ранового процесу та скоротити час відновлення. Успіх лікування ран залежить від багатьох факторів та способів лікування, які мають бути диференційовані в залежності від типу рани та її етіології. Сучасний підхід до терапії ранового процесу передбачає використання різних видів ранових пов'язок для кожної із фаз ранового процесу. Це включає створення та підтримку вологого середовища, стабільної температури, абсорбцію надлишкового ексудату, мінімізацію ризику сенсibiliзації, збільшення інтервалів між зміною пов'язок та легке відділення покриттів.

3. Створення нових ЛФ для лікування ранового процесу залежить від багатьох факторів. Одним із напрямків є використання полімерів з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей. Гідрогелеві та кріогелеві структури, завдяки своїм унікальним характеристикам, можуть стати основою для створення комбінованих ЛЗ. Використання полімерних матеріалів має такі переваги, як гіпоалергенність, біодеструкція, регульоване вивільнення АФІ та сумісність із біологічними тканинами організму. Такий підхід відкриває нові можливості для ефективного та безпечного лікування ранового процесу.

4. В огляді літературних джерел виділяється різноманітність наявних засобів для лікування ран, проте кожна рана є унікальною і потребує індивідуального підходу до лікування. Нові комбіновані ЛЗ, розроблені з урахуванням фаз ранового процесу, можуть забезпечити лікарю більш широкі можливості вибору тактики лікування та зробити процес загоєння більш ефективним. Незважаючи на наявність великої кількості засобів для лікування ран, є проблема відсутності матеріалів, які повністю відповідали б сучасним уявленням про лікування ран. Отже, розробка нових ранових пов'язок, які враховують всі фактори процесу загоєння, є невирішеною проблемою, яку потрібно розв'язати. Тому дослідження у цьому напрямку має велике значення для подальшого удосконалення методів лікування ран і поліпшення якості медичної допомоги пацієнтам.

Результати досліджень даного розділу висвітлені: у статтях зарубіжних наукових видань [169, 369, 370, 386, 387], статтях наукових фахових видань України [110, 124, 129, 126, 150, 151, 155, 156], статті в інших наукових виданнях [150], матеріалах конференцій [76, 112, 114, 134, 136, 154, 159], колективних монографіях [368, 371], навчальному посібнику [149], нормативно-правовому документі [3] та захищено свідоцтвами про реєстрацію авторського права на твір [115, 359].

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування загальної концепції створення лікарських засобів місцевого застосування для лікування ран постраждалих на догоспітальному етапі

На різних етапах цивілізаційного розвитку суспільства змінюється та розвивається тактика лікування ран. Сучасний світ характеризується високими технологіями, що сприяє створенню високотехнологічної зброї. Змінюються бойові рани, змінюються і методи їх лікування [12, 153].

На етапах медичної евакуації пов'язки та ЛЗ для лікування ранового процесу у вигляді комбінованих ЛЗ із анестезувальною, антибактеріальною та антимікробною дією не втрачають своєї актуальності. Широке застосування цих препаратів пояснюється зручністю та простотою використання, саме тому загоєння ран зазначеними методами застосування залишається пріоритетним завданням в системі медикаментозного забезпечення військовослужбовців, як у мирний час та і в особливий період [387].

Для визначення загальної концепції розробки нових ЛЗ проведені дослідження за такими напрямками:

- вибір активних субстанцій з групи D (згідно АТС-класифікації) [149];
- створення нових ЛЗ у формі крему, мазі, гелю, гідрогелю, лікарських плівок, ранових покриттів із відомих субстанцій з метою розширення асортименту ЛЗ групи D.

Проведені дослідження на підставі аналізу даних наукової літератури щодо методів лікування ран, маркетингового аналізу ринку ЛЗ групи D, пошуку АФІ та визначення впливу їх на рановий процес [97, 103, 151, 159, 314].

Перший етап досліджень полягав у визначенні перспективності розробки ЛЗ із врахуванням їх специфічної дії, а також наявності на фармацевтичному ринку

ЛЗ аналогів.

У результаті проведеного наукового пошуку встановлено, що для лікування ран найбільш поширеними активно діючими речовинами є субстанції з антимікробною, протизапальною, ранозагоювальною дією, а також речовини з анестезувальною активністю. Препарати представлені у формі розчинів, мазей, кремів, гелів тощо. До складу ЛЗ можуть входити також і речовини рослинного походження з ранозагоювальною, протизапальною, антимікробною активністю [72] (Додаток О₁).

Нами вивчено асортимент ЛЗ для лікування ран – ЛЗ групи D (D03, D06, D07, D08). Кількість ЛЗ для лікування ран складає 407 найменувань. Асортимент ЛЗ наведено у Додатках О₁ та О₂).

Аналіз даних таблиць Додатків О₁ та О₂ показав, що до складу ЛЗ входять прополісу настоянка, олія обліпихова, настоянка календули квіток, екстракт цибулі, алантоїн, шипшини олія, софори японської настоянка, перстачу настоянка, деревію настоянка, календули квітки, дьоготь березовий, ромашки екстракт рідкий, олія евкаліптова, ромашки квітки, причепи трава, солодки корені, евкаліпта прутовидного листя, шавлії листя, (D03, D06, D07, D08). Останні входять до складу таких ЛЗ як прополісу настоянка, олазол, календули настоянка, календула – вішфа, календули мазь, контрактубекс, шипшини олія, вундехіл, лінімент бальзамічний, антисептол н, ілон® класік, елекасол.

До складу ЛЗ групи D03, D06, D07, D08 найчастіше входять такі АФІ, як гентаміцин (в 23 найменуваннях ЛЗ), декспантенол (20), хлоргексидин (18), гідрокортизону ацетату (15), хлорамфенікол (12), мірамістин (11), клотримазолу (10), метилурацил (7), тетрацикліну гідрохлорид (6), метронідазол (4), бензалконію хлорид (4), лідокаїну гідрохлорид (3), бетаметазон (3), декаметоксин (2), алантоїн (2), нітрофуразон (2), етоній (1), натаміцину (1), сульфадиметоксин (1), тримекаїн (1), німесулід (в 1 найменуванні ЛЗ).

Отже, перший блок досліджень, що включав інформаційно-пошукові дослідження та маркетинг фармацевтичного ринку, дозволив обґрунтувати вибір АФІ та ЛФ, які призначенні для терапії ран та ранових інфекцій (рис. 2.1).

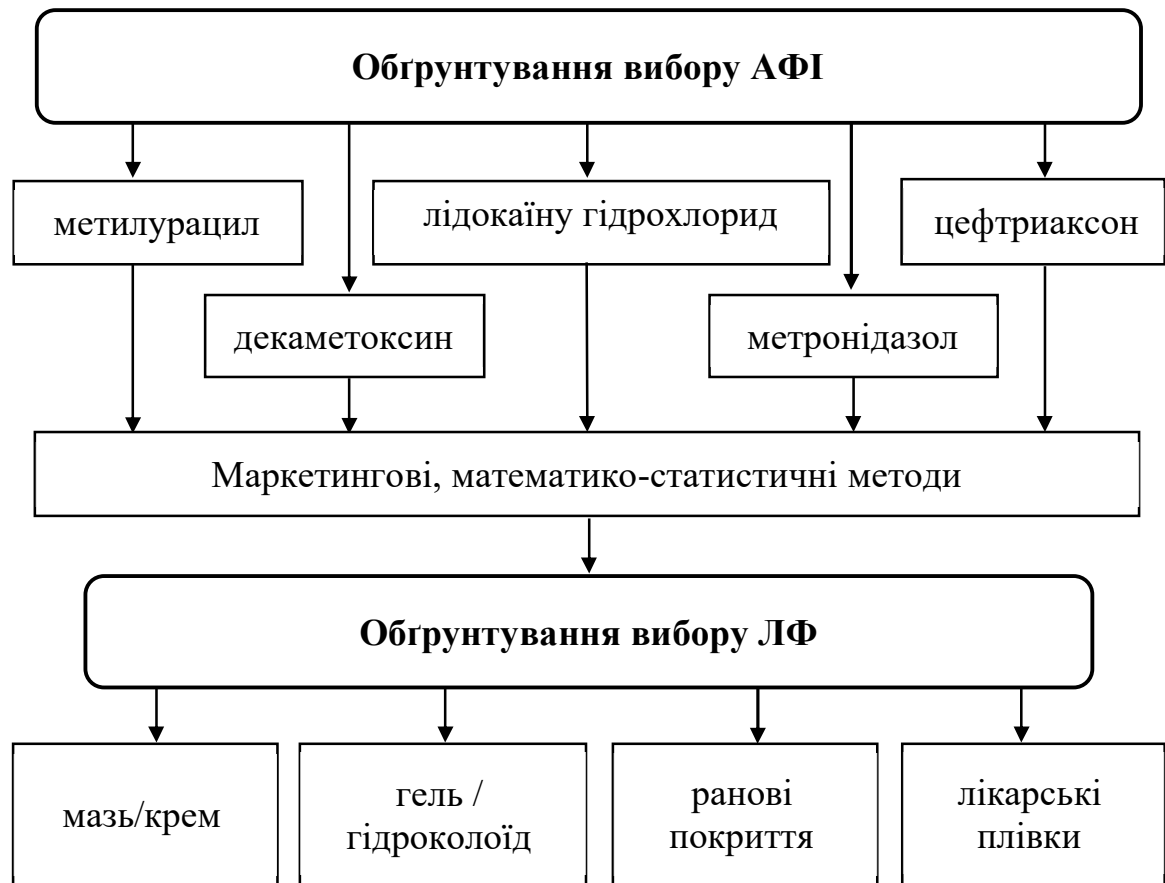


Рисунок 2.1 – Методологія вибору АФІ у складі ЛЗ для лікування ран

Наступний блок досліджень полягає в обґрунтуванні розробки раціонального складу та технології ЛЗ [361]. Для отримання стабільного, ефективного та нешкідливого ЛЗ необхідно враховувати вплив фармацевтичних факторів на якість розроблюваних ЛЗ (рис. 2.2).

Розвиток фармацевтичної індустрії в секторі антибіотиків сприяє використанню (у тому числі і безконтрольного) нових ЛЗ антимікробної дії, що тягне за собою розвиток резистентних штамів мікроорганізмів. Дана медична проблема може бути вирішена через реалізацію фармацевтичної розробки нових ЛЗ спрямованої дії для місцевого застосування у формі мазей, гелів, лікарських плівок та ранових покриттів [104, 134, 133, 157, 158]. Тобто створення аплікаційних ЛЗ з врегульованим вивільненням АФІ може суттєво підвищити терапевтичну ефективність лікування ран.

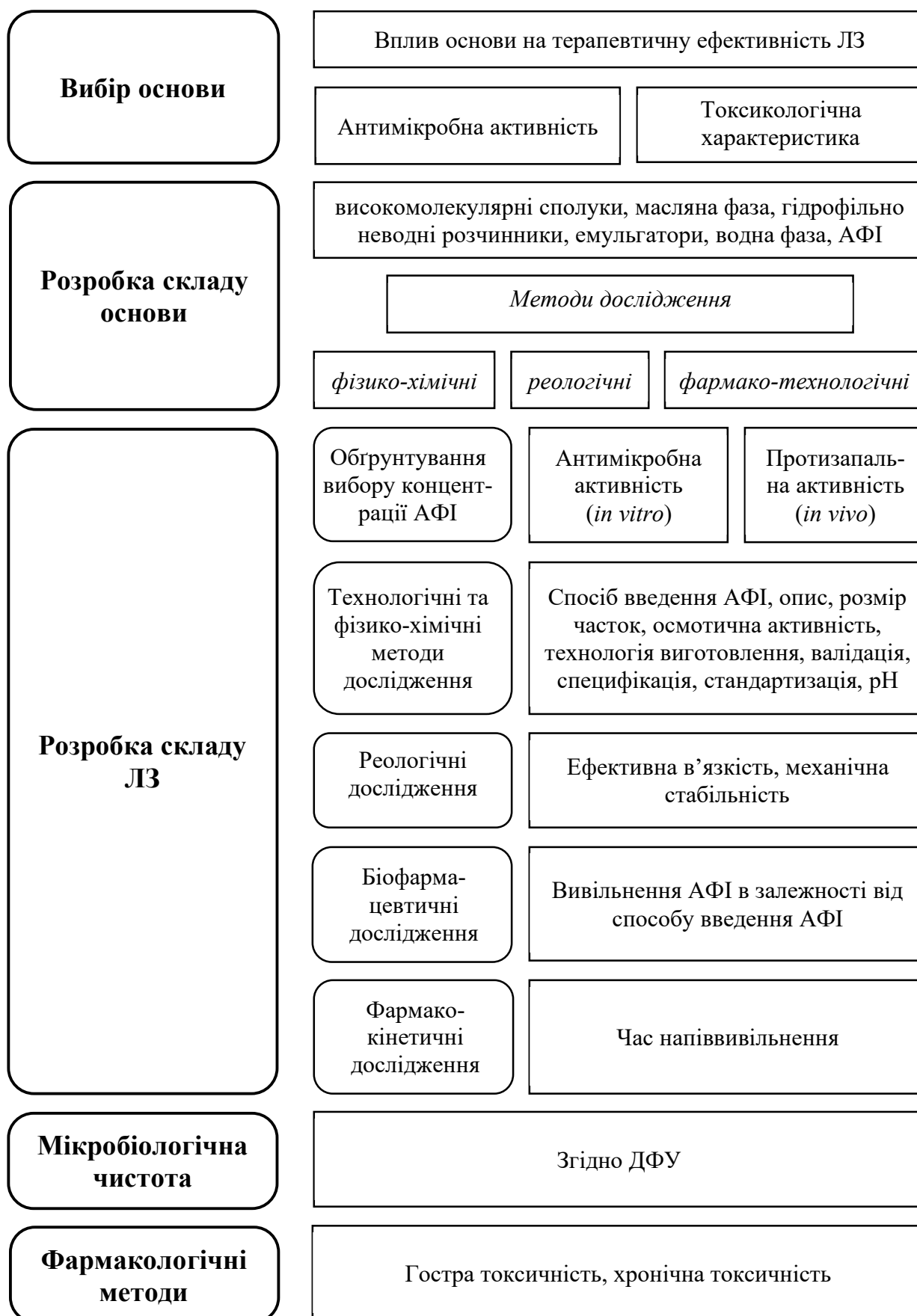


Рисунок 2.2 – Методологія розробки м'яких ЛЗ

До аплікаційних ЛЗ нами сформульовані наступні медико-біологічні вимоги: можливість видалення надлишку ексудату в рані та токсичних компонентів ексудату; сприяння оптимальній вологості на поверхні рани; забезпечення достатнього газообміну між раною та атмосферою; перешкодження втраті тепла; запобігання вторинній інфекції рани та контамінації об'єктів навколишнього середовища; відсутність токсичних сполук; забезпечення антиадгезивності у відношенні до поверхні рани; підтримання механічної міцності; тривалість зберігання. Необхідно відмітити, що перераховані медико-біологічні вимоги поширюються на всі ЛЗ місцевої дії. Однак, створюючи новий аплікаційний ЛЗ, необхідно досягти балансу між усіма медико-біологічними показниками. Особливо це стосується осмотичної активності та зволожувальної дії.

Необхідно відмітити, що для створення ЛЗ із врахуванням усіх медико-біологічних вимог, необхідне створення умов, що забезпечують досягнення реалізації цих вимог: підтримання вологості поверхні рани; достатнє напруження кисню у тканинах рани; відсутність надмірної кількості ранового ексудату; захист від зовнішнього травмуючого впливу; запобігання вторинної інфекції; захищення від надлишкових втрат тепла.

Для нас представляє інтерес створення ЛЗ антимікробної, протизапальної, анестезувальної дії з сорбційною активністю.

Реалізація мети потребує обґрунтованого підходу до вибору допоміжних речовин, які створюють матрицю ЛЗ. Як допоміжні речовини використані полімери природного (натрію карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ), альгінат натрію) та синтетичного (ПВС, полівінілпіролідон, ПЕО) походження.

Наукову розробку ЛЗ планувалося провести за напрямками, що передбачали створення ЛФ, які будуть активізуватися під дією фізіологічного розчину (хірургічна рана, суха рана) й ексудату (в районі проведення бойових дій, в екстремальних умовах); гідроколоїдів на гідрофобній основі, гелю та мазі.

У відповідності до розробок професора Л. Давтян та її учнів у першому випадку (лікарська плівка) нами були дотримані всі умови створення полімерної

лікарської плівки [25, 26]. У даному випадку необхідно враховувати кінетику (*in vitro* та *in vivo*) вивільнення АФІ [130]. Так як препарат планувалося застосовувати для лікування ран, обов'язковою умовою стало конструювання основи у такий спосіб, щоб насамперед вивільнялася анестезувальна речовина (лідокіаїну гідрохлорид).

У другому випадку (гідроколоїди) нами буде розглянуто технологічне питання почергового заморожування – розморожування полімерної композиції [66]. Авторами [226, 248, 268, 342, 385] обґрунтовано отримання гідроколоїдів методом γ -опромінення полімерного розчину. Однак даний метод є високовартісним та громіздким. Тому нами обрано метод заморожування – розморожування.

Розробку гелю та мазі було проведено згідно класичних методів отримання даних ЛФ [13].

Однією з основних вимог до ЛЗ, що розробляються – атравматичність. У нашому випадку препарати не будуть травмувати ранову поверхню, так як вони є біорозчинними.

Отже, нами розроблено дизайн розробки лікарського засобу у формі ранового покриття для лікування ранового процесу.

2.2 Основні тренди розвитку фармацевтичного ринку України на лікарські засоби для лікування ранового процесу

Перспективність та необхідність створення нових вітчизняних ЛЗ з метою підвищення ефективності лікування та поліпшення якості життя населення є напрямком реалізації ряду нормативно-правових документів: Закону України «Про лікарські засоби» та постанови КМ України від 5 грудня 2018 р. № 1022 «Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року». Зазначені положення щодо розробки та впровадження нових вітчизняних ЛЗ сприяють поступовому вирішенню проблеми імпортозаміщення та покращенню ситуації в

цій сфері. Створення нових ЛЗ є важливою складовою розвитку фармацевтичної галузі України, реалізації стратегічних пріоритетів розвитку науки та технологій, покращення доступності ліків для населення та правил державного регулювання ринку ЛЗ [82, 84, 136, 151, 155, 159, 169, 314, 359].

Встановлено, що станом на 14.04.2021 р. в Україні зареєстровано 13640 найменувань ЛЗ. Кількість ЛЗ вітчизняного виробника складає 4218 найменувань, а 9422 найменування – іноземного виробництва (рис. 2.3) [371].

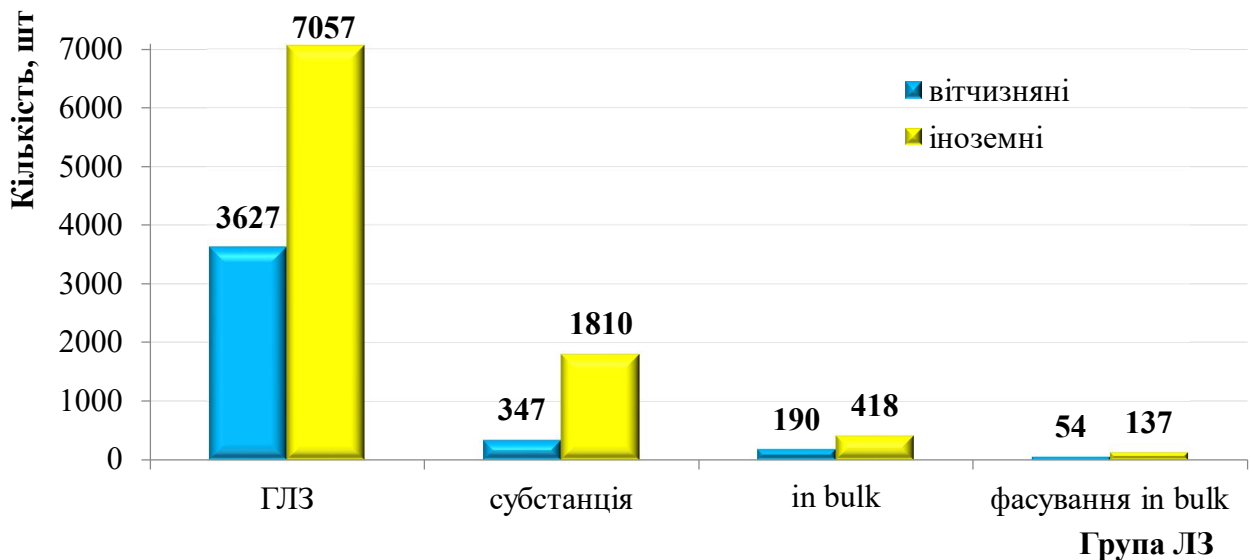


Рисунок 2.3 – Графічна залежність кількості препаратів вітчизняного та іноземного виробництва від груп ЛЗ

У дослідженні використані маркетингові методи аналізу [169] та довідкова література – Державний реєстр лікарських засобів України Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України [41], а також ретроспективний аналіз роздрібного аудиту фармацевтичного ринку України за 5 років та аудиту лікарських призначень щодо лікування вогнепальних поранень згідно МКХ-10.

Аналіз спрямований на детальне вивчення ЛЗ вітчизняного фармацевтичного ринку за групами A14B, J01F A01, D08A J10, D04A B01, J01X D [15, 129, 151, 159, 155, 314, 370] згідно анатомо-терапевтичної хімічної класифікації (АТС) [149].

На першому етапі дослідження нами вивчено асортимент ЛЗ групи D03, D06, D07, D08 (ЛЗ, що використовуються для лікування ранового процесу), які зареєстровані на момент аналізу (квітень 2020). Асортимент ЛЗ даних груп складав 407 торгових назв (без урахування ЛФ).

Структуризація ринку ЛЗ групи D03, D06, D07, D08 залежно від країни-виробника представлена на рис. 2.4.

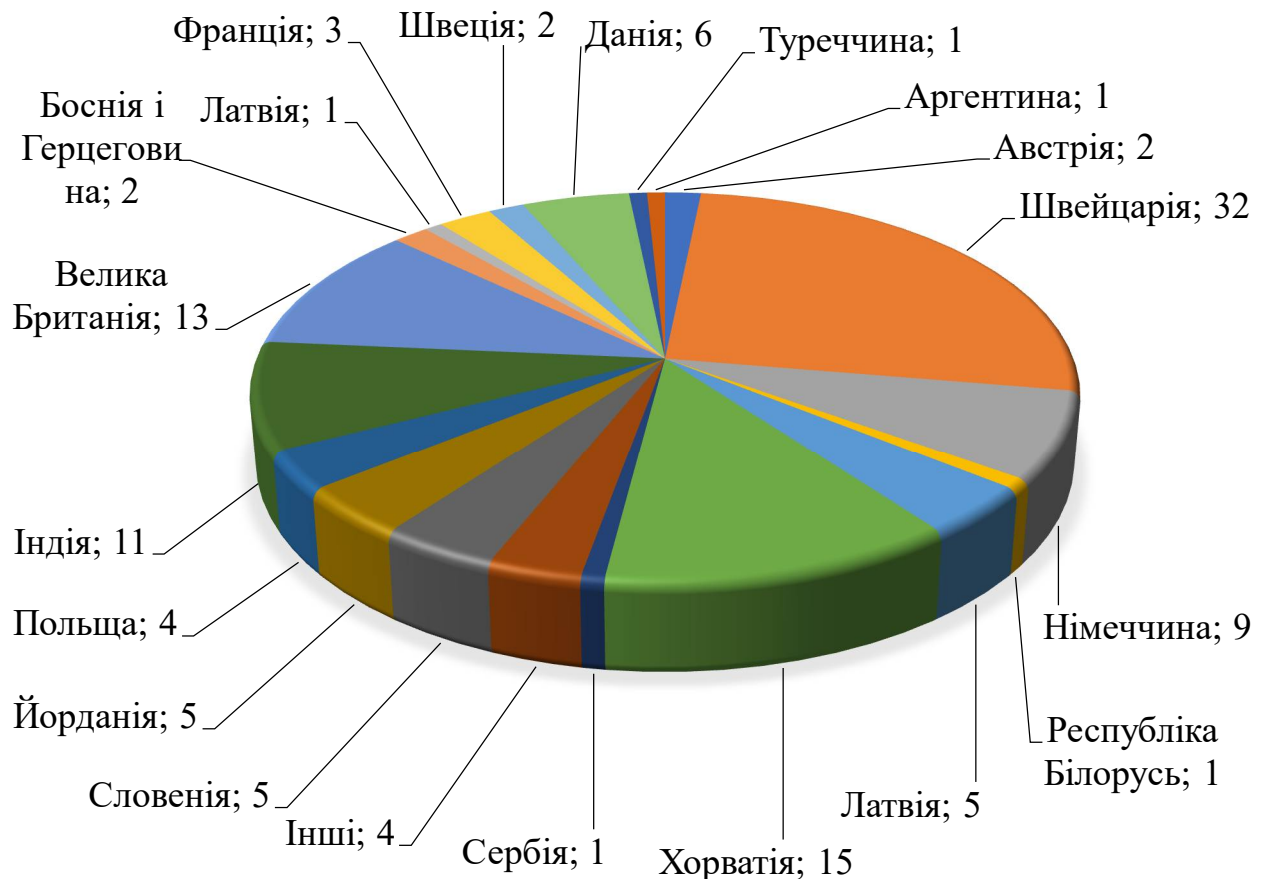


Рисунок 2.4 – Діаграма розподілу ЛЗ групи D в залежності від країни-виробника

ЛЗ вітчизняного виробництва складають вагому частку у 42,2 %, разом із тим наявні зареєстровані ЛЗ з 20 зарубіжних країн. Іноземні ЛЗ поступають на український фармацевтичний ринок із країн, серед яких значну частину займають Швейцарія, Хорватія та Велика Британія.

Серед ЛЗ групи D03, D06, D07, D08, які містять біологічно активні речовини (БАР) рослинного походження, представлено 38 найменуваннями ЛЗ. Серед них

тільки 2 препарати представлені іноземними виробниками: Цесра Арцнайміттель ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Ілон® Класік) у формі мазі та Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина (Контрактубекс) у формі гелю.

Аналіз ЛЗ групи D03, D06, D07, D08 показав, що ЛЗ представлені різними дисперсійними середовищами (рис. 2.5).

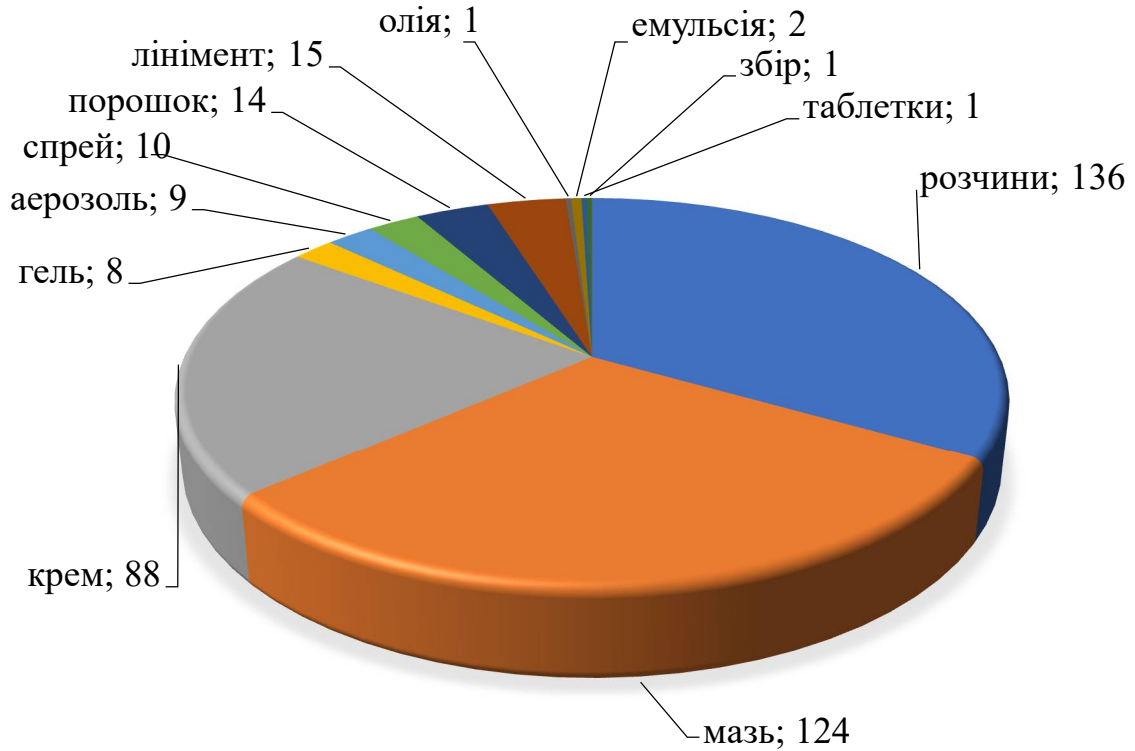


Рисунок 2.5 – Діаграма розподілу ЛЗ групи D в залежності від країни-виробника

У ході сегментації асортименту ЛЗ за лікарськими формами доведено, що домінують розчини (136), мазі (124) і креми (88), які разом складають основну частину асортименту. Заслужують на увагу перспективні ЛФ: гель (8), аерозоль (9), спрей (10), які останніми роками збільшили свою присутність на ринку України.

У подальшому нами проаналізовано динаміку продажу ЛЗ за міжнародними непатентованими назвами (МНН), які часто використовуються для лікування ран [15, 112, 129, 151, 155, 159]. Для аналізу обрані засоби, які містять цефтриаксон (J01D D04), діоксидин (J01X X13**), метилурацил (A14B), еритроміцин (J01F A01), декаметоксин (D08A J10), лідокаїн (D04A B01) та метронідазол (J01X D01)

у ЛФ для зовнішнього застосування. Дані ЛЗ на фармацевтичному ринку України присутні як у формі монопрепаратів, так і в комбінаціях [169, 359, 370]. Динаміку продажу ЛЗ за МНН (в упаковках) за останні 5 років наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Динаміка продажу ЛЗ за МНН в упаковках за 2015–2019 рр.

| ЛЗ за МНН | Роки | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| Декаметоксин | 862975 | 1111871 | 1151582 | 1128918 | 940776 |
| Діоксидин | 129407 | 136781 | 139580 | 133416 | 123643 |
| Лідокаїн | 23893 | 32199 | 37046 | 42061 | 50176 |
| Метилурацил | 143688 | 132 095 | 126072 | 14373 | 0 |
| Еритроміцин | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Метронідазол | 88277 | 99071 | 118351 | 131290 | 158527 |
| Лідокаїн + офлоксацин | 416344 | 465782 | 503558 | 546845 | 550852 |
| Метилурацил + мірамістин | 98658 | 166949 | 215873 | 317499 | 363641 |
| Діоксидин + лідокаїн | 173307 | 198505 | 223291 | 245001 | 266010 |
| Метилурацил + сульфадиметоксин + тримекаїн + хлорамфенікол | 143430 | 138987 | 151604 | 151301 | 150036 |
| Метилурацил + хлорамфенікол | 2140435 | 2221198 | 2445792 | 2845071 | 2946537 |
| Всього | 4220535 | 4703438 | 5112750 | 5555775 | 5550198 |

Аналіз даних табл. 2.1 показав, що лідерами продажу даного сегмента є ЛЗ, які містять антисептики або антимікробні препарати – хлорамфенікол, декаметоксин, офлоксацин, діоксидин та метронідазол. Більше половини сегмента займає хлорамфенікол у комбінації з метилурацилом. У формі монопрепаратів антимікробні ЛЗ представлені декаметоксином, діоксицином та метронідазолом. Варто зазначити, що за останні чотири роки в цьому сегменті відсутній еритроміцин.

Найчастіше антимікробні засоби комбінують з анестетиками (лідокаїн) або ранозагоювальними засобами (метилурацил). Структура продажу показує, що саме комбіновані препарати є найбільш популярними. Спостерігається зростання продажу ЛЗ даного сегмента протягом 2016–2018 років: 11,6 % у 2016 році та по 8,7 % у 2017 та 2018 роках, і зменшення на 0,1 % у 2019 році. Тенденцію до падіння продажу протягом останніх двох років мав декаметоксин, діоксидин, метилурацил та комбінований препарат, який містить метилурацил, сульфадиметоксин, тримекаїн та хлорамфенікол. Невелику позитивну динаміку продажу показує комбінований препарат, який містить лідокаїн і офлоксацин. Найбільш стабільну тенденцію до зростання продажу має метронідазол, лідокаїн, діоксидин із лідокаїном та метилурацил із мірамістином.

Графіка кількості ЛЗ для місцевої терапії вогнепальних поранень згідно АТС класифікації наведено на рис. 2.6.

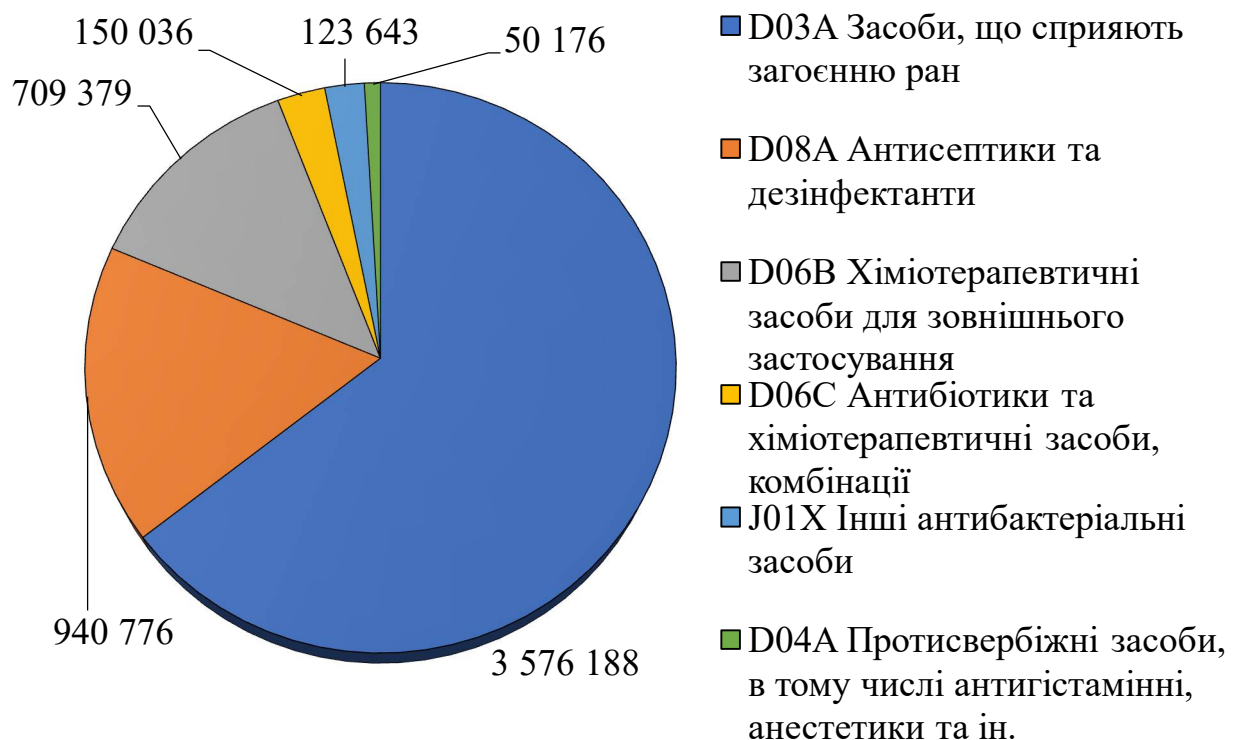


Рисунок 2.6 – Розподіл ЛЗ для місцевої терапії групи D і J згідно АТС класифікації

Аналіз даних рис. 2.6 показав, що серед ЛЗ для місцевої терапії вогнепальних поранень, згідно АТС класифікації, найбільша кількість препаратів представлено у групі D (D03A, D08A, D06B, D06C, D04A).

Група J01X включає діоксидин, який зареєстрований у формі розчину для промивання порожнин, але використовується і для зовнішнього застосування, а саме для обробки ран у пов'язках у формі 1 % розчину.

Динаміку продажу ЛЗ вітчизняного та закордонного виробництва за 2015–2019 рр. наведено на рис. 2.7.

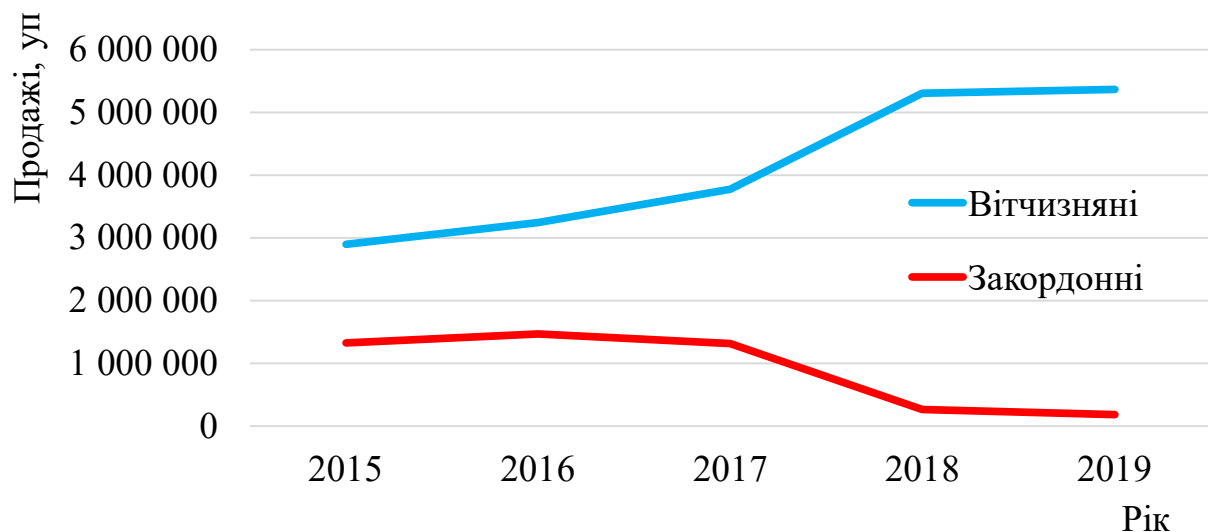


Рисунок 2.7 – Динаміка продажу ЛЗ за виробниками

Згідно даних, які наведені на рис. 2.7, починаючи з 2015 р. спостерігається поступове зростання продажу ЛЗ вітчизняного виробництва досліджуваного сегмента. Значний стрибок продажу препаратів спостерігається у 2018 р. Паралельно зі зростанням продажу вітчизняних препаратів спостерігається зменшення продажу ЛЗ іноземного виробництва починаючи з 2017 р.

Якщо значний стрибок зростання продажу ЛЗ вітчизняного виробництва спостерігається у 2018 р., то стрімке скорочення продажу ЛЗ іноземного виробництва приходить на 2018 рік. У період з 2018 р. по 2019 р. продаж ЛЗ як вітчизняного, так й іноземного виробництва залишаються на рівні 2018 р. Це пояснюється з одного боку ціновою політикою, а з іншого боку – імпортозаміщенням.

Аналіз динаміки продажу ЛЗ у розрізі країн-виробників показав, що на ринку України представлені іноземні виробники. Сегмент продажу ЛЗ країн-виробників за 2015–2019 рр. наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Сегмент продажу ЛЗ країн-виробників за 2015–2019 рр. у кількісному виразі (в упаковках)

| ЛЗ за МНН | Роки | | | | |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| Україна | 2894389 | 3236946 | 376814 | 5296431 | 5365778 |
| Індія | 77504 | 79211 | 90947 | 96810 | 106456 |
| Угорщина | 14476 | 18108 | 17990 | 17418 | 17447 |
| Хорватія | 10773 | 19860 | 27404 | 34480 | 52071 |
| Інші | 1223393 | 1349313 | 120894 | 110636 | 8448 |
| Всього | 4220535 | 4703438 | 5112750 | 5555775 | 5550198 |

З 2017 р. кількість російських ЛЗ почала зменшуватись, попри зростання сегмента, а у 2018 р. спостерігається різке їх скорочення. Це пов'язано з тим, що наприкінці 2017 р. були внесені пропозиції із заборони імпорту низки російських ЛЗ до України.

Цей факт був одним з основних чинників зменшення частки ЛЗ російського виробництва на фармацевтичному ринку України. Їх місце було зайняте препаратами українського виробництва. Їх продажі в 2018 році збільшились понад 1,5 млн упаковок.

Об'єм реалізації ЛЗ індійського та хорватського виробництва за період 2015–2019 рр. збільшується, а угорського виробництва – суттєво не змінився.

Сегмент продажу ЛЗ бренда виробника за 2015–2019 рр. наведено в табл. 2.3. Згідно даних табл. 2.3 лідерами продажу (в упаковках) є Левомеколь виробництва Віола та Червона Зірка. За період 2018–2019 рр. спостерігається поступове витіснення з ринку України препаратів Левомеколь та Левосин виробництва Стада препаратами українського виробництва.

Таблиця 2.3 – Сегмент продажу ЛЗ бренду та виробника за 2015–2019 рр. у кількісному виразі (в упаковках)

| Бренд та виробник | Роки | | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> |
| Левомеколь, Віола, Запоріжжя | 402248 | 333047 | 463094 | 1026501 | 1287604 |
| Левомеколь, Червона Зірка, Харків | 217410 | 195874 | 451 985 | 1113097 | 984486 |
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ | 862975 | 1111871 | 1151582 | 1128918 | 940776 |
| Офлокаїн, Дарниця, Київ | 416344 | 465782 | 503 558 | 546845 | 550852 |
| Метилурацил з Мірамістином, Дарниця, Київ | 98658 | 166949 | 215873 | 317499 | 363641 |
| Левомеколь, БХФЗ, Київ | 328275 | 384853 | 419444 | 512595 | 357592 |
| Діоксізол, Дарниця, Київ | 173307 | 198505 | 223291 | 245001 | 266010 |
| Левомеколь, Стада, Німеччина | 1052453 | 1223440 | 1079049 | 115099 | 168690 |
| Левомеколь, Фармак, Київ | 140049 | 83984 | 32219 | 77778 | 148166 |
| Левосин, Червона Зірка, Харків | 54187 | 83864 | 105168 | 90907 | 148039 |
| Діоксидин, Фармак, Київ | 129407 | 136781 | 139580 | 133416 | 123 643 |
| Метрогіл, Юнік, Індія | 77504 | 79211 | 90947 | 96810 | 106456 |
| Розамет, Ядран, Хорватія | 10773 | 19860 | 27404 | 34480 | 52071 |
| Лідокаїн, Здоров'я, Харків | 9417 | 14092 | 19056 | 24643 | 32730 |
| Лідокаїн, Здоров'я, Харків | 9417 | 14092 | 19056 | 24643 | 32730 |
| Лідокаїн, Егіс, Угорщина | 14476 | 18108 | 17990 | 17418 | 17447 |
| Левосин, Стада, Німеччина | 89243 | 55123 | 46436 | 60394 | 1997 |

Продовження табл. 2.3

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> |
|----------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Метилурацил, Стада, Німеччина | 143688 | 132095 | 126072 | 14373 | 0 |
| Еритроміцин, Стада, Німеччина | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Всього | 4220535 | 4703438 | 5112750 | 5555775 | 5550198 |

Кожна позиція додала приблизно по 500 000 упаковок у роздрібних продажах. Препарат Левомеколь на ринку України представлений 4 вітчизняними виробниками.

Компанія Stada, яка представляє собою міжнародний концерн із штаб-квартирою у Німеччині, на фармацевтичному ринку України представлена препаратами Левомеколь, Левосин, Метилурацил та Еритроміцин. Однак продаж даних ЛЗ в Україні поступово зменшується завдяки впровадженню на ринок вітчизняних ЛЗ. Метилурацил із мірамістином виробництва Дарниця перебрав продажі Метилурацилу виробництва Стада. Лідокан (спрей) виробництва Здоров'я є альтернативою імпортному Лідокану виробництва Егіс, Угорщина. А для препаратів метронідазолу та еритроміцину відсутні вітчизняні аналоги. Враховуючи те, що до хлорамфеніколу сформувався високий рівень резистентності, на нашу думку в арсеналі лікаря для лікування ран важливо мати інші антибактеріальні засоби з кращим рівнем чутливості. На теперішній час альтернативою левомеколу серед ЛЗ місцевої дії може бути офлокан, що є комбінацією офлоксацина з лідокаїном.

Також відсутні закордонні аналоги Декасану, Діоксидину і Діоксизолу. Ці препарати є вітчизняними розробками. Загалом комбіновані ЛЗ з антисептиками в цьому сегменті є менш популярними, ніж антибіотики. Кількість антисептичних ЛЗ та сумарний об'єм їх продажу (в упаковках) у сегменті складає близько 30 %. Декасан і Діоксидин у 2019 р. втратили свої позиції. А діоксизоль, мірамістин із

метилурацилом (виробництво Дарниця) демонструють слабку тенденцію до зростання.

У 2019 році на ринку представлено 27 форм випуску ЛЗ. Загальна кількість їх у сегменті нараховує 34 форми випуску лікарських препаратів. Більшість ЛЗ, які представлені на ринку, мають первинну упаковку різного об'єму: 15 г, 40 г (мазь, гель, крем); 100, 200, 400 мл (розчини), що дає змогу оптимізувати вартість лікування для різних пацієнтів, залежно від важкості та поширеності ранового процесу, і необхідної тривалості лікування.

У подальших дослідженнях нами проаналізовано швидкість реалізації ЛЗ за ідентифікатором товарної позиції (SKU). SKU є одиницею обліку запасів та складським номером, який використовується в торгівлі для відстеження статистики продажів. Кожній товарній позиції, незалежно від того, чи це товар, варіант товару, комплект, послуга або інший внесок, присвоюється свій унікальний SKU. Результати досліджень наведені в табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Реалізація ЛЗ згідно SKU за 2015–2019 рр. у кількісному виразі (в упаковках)

| ЛЗ згідно SKU | Роки | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> |
| Левомеколь, Віола, Запоріжжя, мазь 40 г | 400720 | 332410 | 435980 | 989513 | 1070326 |
| Левомеколь, Червона Зірка, мазь 40 г | 217410 | 195874 | 451985 | 1113097 | 984486 |
| Офлокаїн-Дарниця, Київ, мазь 15 г | 416322 | 465777 | 503548 | 546805 | 496505 |
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н, 200 мл, скляний фл. | 447029 | 465902 | 404143 | 406169 | 417543 |
| Левомеколь, БХФЗ, Київ, мазь 40 г | 326817 | 384443 | 418486 | 510806 | 356727 |

Продовження табл. 2.4

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н, 100 мл, скляний фл | 217597 | 408568 | 512293 | 506668 | 318472 |
| Метилурацил з мірамістином, Дарниця, Київ, мазь 15 г | 77952 | 123533 | 150084 | 221359 | 266099 |
| Левомеколь, Віола, Запоріжжя, мазь 40 г | 0 | 0 | 0 | 10407 | 209331 |
| Левомеколь, Стада, Німеччина, мазь 25 г | 62111 | 61346 | 43463 | 79231 | 162179 |
| Діоксидин-Дарниця, Дарниця, Київ, р-н 50 мл | 90462 | 102219 | 112248 | 133877 | 149024 |
| Левомеколь, Фармак, Київ, мазь 40 г | 140049 | 83984 | 32219 | 77778 | 148166 |
| Левосін, Червона Зірка, Харків, мазь 40 г | 54187 | 83864 | 105168 | 90907 | 148039 |
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н, 400 мл скляний фл. | 159715 | 194706 | 194858 | 147666 | 141742 |
| Діоксидин, Фармак, Київ, р-н 10 мл в ампулах, 10 шт. | 129407 | 136781 | 139580 | 133416 | 123643 |
| Діоксізол-Дарниця, Дарниця, Київ, р-н 100 мл | 82846 | 96286 | 111044 | 111124 | 116986 |
| Метрогіл, Юнік, Індія, гель, 30г | 77504 | 79211 | 90947 | 96810 | 106456 |
| Метилурацил з мірамістином, Дарниця, Київ, мазь 30 г | 20706 | 43416 | 65789 | 96140 | 97542 |
| Офлокаїн-Дарниця, Дарниця, Київ, мазь 30 г | 19 | 0 | 8 | 36 | 54342 |

Продовження табл. 2.4

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н 100 мл, полімер. конт. | 8555 | 19436 | 26497 | 60458 | 53782 |
| Розамет, Ядран, Хорватія, крем 1 %, туба 25 г | 10773 | 19860 | 27404 | 34480 | 52071 |
| Лідокаїн-Здоров'я, Здоров'я, Харків, спрей для зовнішнього застосування 10 % 38 г | 9417 | 14092 | 19056 | 24643 | 32730 |
| Лідокаїн, Егіс, спрей 10 % 38 г | 14476 | 18108 | 17990 | 17418 | 17447 |
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н 250 мл, полімер. конт. | 30079 | 23259 | 13752 | 7 955 | 9236 |
| Левомеколь, Віола, Запоріжжя, мазь 20 г | 0 | 0 | 26733 | 26322 | 7521 |
| Левомеколь, Стада, Німеччина, мазь 40 г | 990342 | 1162095 | 1035586 | 35868 | 6511 |
| Левосин, Стада, Німеччина, мазь 40г | 89243 | 55123 | 46436 | 60394 | 1997 |
| Левомеколь, БХФЗ, Київ, мазь 30 г | 1457 | 410 | 958 | 1790 | 865 |
| Левомеколь, Віола, Запоріжжя, мазь 25 г | 1489 | 637 | 381 | 260 | 427 |
| Офлокаїн-Дарниця, Дарниця, Київ, мазь 1000 г | 3 | 4 | 1 | 4 | 5 |
| Метилурацил, Стада, Німеччина, мазь 25 г | 143688 | 132095 | 126072 | 14373 | 0 |
| Еритроміцин, Стада, Німеччина, мазь 15 г | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Продовження табл. 2.4

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|
| Левомеколь, Віола, Запоріжжя, мазь 30 г | 39 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н 50 мл, склян. фл. | 0 | 0 | 18 | 1 | 0 |
| Декасан, Юрія-Фарм, р-н 50 мл, полімер. конт. | 0 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н 500 мл, полімер. конт. | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| Всього | 4220535 | 4703438 | 5112750 | 5555775 | 5550198 |

Згідно даних табл. 2.4 встановлено, що 2/3 продажу в упаковках становлять препарати у формі мазі, і ця частка збільшується. На другому місці із значним відривом є ЛЗ у формі розчинів для зовнішнього застосування. Інші форми м'яких ЛЗ (крем, гель) в сегменті представлені досить обмежено – один препарат у формі гелю (Метрогіл) та один препарат у формі крему (Розамет). Такий розподіл є наслідком того, що більше половини сегмента представлено препаратами левомеколу різних виробників, який представлений у формі мазі. Однак відомо, що в лікуванні ран, залежно від локалізації та етапу ранового процесу, є потреба у використанні більш широкого асортименту ЛЗ та лікарських форм місцевої дії.

На рис. 2.8 у формі графіку представлено співвідношення ЛЗ з різним дисперсійним середовищем.

Згідно даних рис. 2.8 серед ЛЗ із різним дисперсійним середовищем доведено, що найбільшим попитом користуються ЛЗ у формі мазі (72 %) та розчину (24 %).

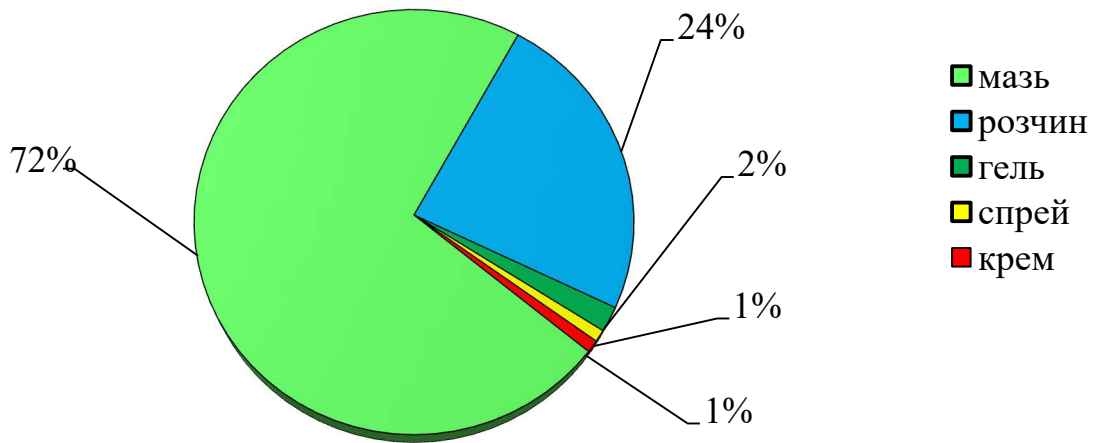


Рисунок 2.8 – Графік співвідношення ЛЗ з різним дисперсійним середовищем

Динаміку продажу ЛЗ у різних лікарських формах представлено на рис. 2.9.

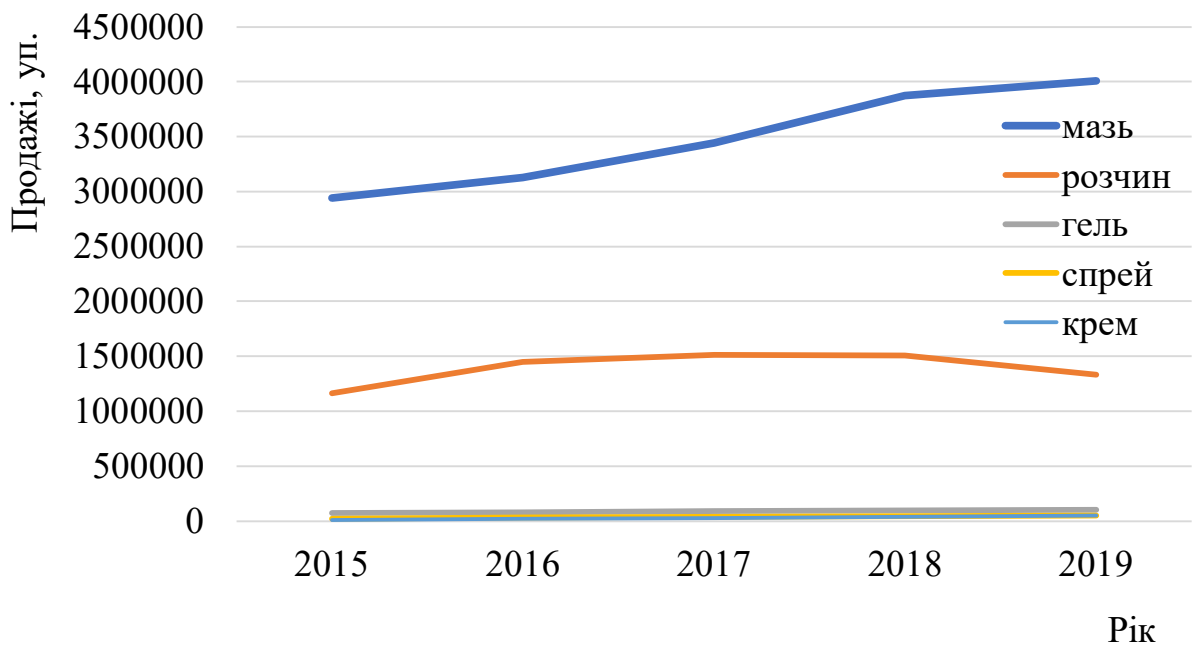


Рисунок 2.9 – Динаміка продажу ЛЗ у різних лікарських формах

Доведено, що найбільш популярні позиції в сегменті належать до низьковартісного. У цілому в сегменті представлено 11 препаратів вартістю 25–27 грн. Їх продажі складають 58 % продажу сегмента в упаковках. Це переважно препарати Левомеколь різних виробників.

Тобто, в цьому сегменті споживач обирає препарат насамперед за ціною. Менш чутливий до цінової конкуренції середньо ціновий сегмент, в якому представлені інші комбіновані мазі (Офлокаїн, Мірамістин з метилурацилом, Метрогіл). Більш високі ціни мають ЛЗ у формі розчинів – Декасан, Діоксизоль, Діоксидин, препарати Лідокаїну) [112].

Реалізація ЛЗ в Україні згідно ціни, кількості SKU, упаковок ЛЗ та відсотку наведено в табл. 2.5.

Таблиця 2.5 – Реалізація ЛЗ згідно ціни, кількості SKU, упаковок

| Ціна | Кількість SKU | Продажі, уп. | Частка, % |
|-----------|---------------|--------------|-----------|
| до 25 | 11 | 3 144 226 | 58 % |
| 30 – 80 | 7 | 1 007 672 | 19 % |
| 97 – 120 | 7 | 963 879 | 18 % |
| понад 180 | 4 | 320 439 | 6 % |

Згідно даних табл. 2.5 встановлено, що ціна до 25 грн має найбільшу SKU, найбільшу реалізацію в упаковках та найбільший відсоток попиту.

Реалізація ЛЗ в Україні з окремих форм випуску наведено в табл. 2.6.

Таблиця 2.6 – Вартість окремих форм випуску ЛЗ

| ЛЗ, форма випуску, країна-виробник | Роки | | | | |
|---|------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| | Вартість окремих форм випуску, грн | | | | |
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> |
| Левомеколь, Стада, Німеччина, мазь 40 г | 15,37 | 16,98 | 19,45 | 17,65 | 17,22 |
| Левомеколь, Віола, Запоріжжя, мазь 40 г | 9,71 | 9,90 | 12,95 | 15,35 | 18,21 |
| Левомеколь, Червона Зірка, мазь 40 г | 10,74 | 9,95 | 13,39 | 15,89 | 18,64 |
| Офлокаїн-Дарниця, Київ, мазь 15 г | 40,58 | 43,45 | 46,99 | 50,39 | 55,66 |

Продовження табл. 2.6

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н, 200 мл, скляний фл. | 51,65 | 64,21 | 93,63 | 114,72 | 119,41 |
| Левомеколь, БХФЗ, Київ, мазь 40 г | 10,22 | 11,71 | 12,88 | 16,54 | 22,35 |
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н, 100 мл, скляний фл. | 42,35 | 49,95 | 65,27 | 83,73 | 109,06 |
| Метилурацил з мірамістином, Дарниця, Київ, мазь 15 г | 28,34 | 28,92 | 31,26 | 35,30 | 38,51 |
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н, 400 мл, скляний фл. | 63,63 | 76,43 | 118,91 | 182,22 | 185,40 |
| Діоксидин, Фармак, Київ, р-н 10 мл в ампулах, 10 шт. | 108,75 | 137,74 | 169,23 | 210,20 | 258,43 |
| Діоксидин-Дарниця, Дарниця, Київ, р-н 50 мл | 40,60 | 44,30 | 48,01 | 53,19 | 58,26 |
| Діоксізол-Дарниця, Дарниця, Київ, р-н 100 мл | 67,40 | 72,58 | 80,14 | 93,33 | 113,30 |
| Левомеколь, Фармак, Київ, мазь 40 г | 11,12 | 11,67 | 14,17 | 17,80 | 24,21 |
| Левосін, Червона Зірка, Харків, мазь 40 г | 23,09 | 26,51 | 30,90 | 37,10 | 44,71 |
| Метрогіл, Юнік, Індія, гель, 30 г | 80,12 | 97,04 | 94,97 | 94,13 | 97,92 |
| Метилурацил, Стада, Німеччина, мазь 25 г | 32,39 | 38,26 | 48,26 | 53,68 | 0 |
| Левомеколь, Стада, Німеччина, мазь 25 г | 9,46 | 9,51 | 9,82 | 13,90 | 17,84 |
| Метилурацил з мірамістином, Дарниця, Київ, мазь 30 г | 43,40 | 47,39 | 51,37 | 61,42 | 76,48 |
| Левосін, Стада, Німеччина, мазь 40 г | 29,15 | 32,99 | 36,15 | 43,30 | 45,10 |

Продовження табл. 2.6

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|
| Левомеколь, Віола, Запоріжжя, мазь 40 г | 0 | 0 | 0 | 16,12 | 22,73 |
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н 100 мл, полімерний контейнер | 40,61 | 48,41 | 68,88 | 87,33 | 108,26 |
| Розамет, Ядран, Хорватія, крем 1 %, туба 25 г | 10773 | 19860 | 27404 | 34480 | 52 071 |
| Лідокаїн-Здоров'я, Здоров'я, Харків, спрей для зовнішнього застосування 10 % 38 г | 147,93 | 163,55 | 167,07 | 195,93 | 218,40 |
| Лідокаїн, Егіс, спрей 10 % 38 г | 228,58 | 223,78 | 240,39 | 264,31 | 287,79 |
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н 250 мл, полімерний контейнер | 50,75 | 62,71 | 90,08 | 115,55 | 117,72 |
| Левомеколь, Віола, Запоріжжя, мазь 20 г | 0 | 0 | 15,51 | 15,48 | 16,73 |
| Офлокаїн-Дарниця, Дарниця, Київ, мазь 30 г | 43,37 | 0 | 46,51 | 49,95 | 67,70 |
| Левомеколь, БХФЗ, Київ, мазь 30 г | 10,66 | 12,90 | 14,78 | 19,49 | 24,66 |
| Левомеколь, Віола, Запоріжжя, мазь 25 г | 11,57 | 10,32 | 12,51 | 16,22 | 18,33 |
| Еритроміцин, Стада, Німеччина, мазь 15 г | 16,68 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Левомеколь, Віола, Запоріжжя, мазь 30 г | 15,00 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н 50 мл, скляний фл. | 0 | 0 | 59,69 | 85,60 | 0 |

Продовження табл. 2.6

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| Офлокаїн-Дарниця, Дарниця, Київ, мазь 1000 г | 496,10 | 571,75 | 533,41 | 620,30 | 694,70 |
| Декасан, Юрія-Фарм, р-н 50 мл, полімерний контейнер | 0 | 0 | 65,12 | 0 | 0 |
| Декасан, Юрія-Фарм, Київ, р-н 500 мл, полімерний контейнер | 0 | 0 | 123,48 | 0 | 0 |

Згідно даних табл. 2.6 доведено, що ЛЗ у формі крему та розчину мають найбільш демократичну цінову політику, що і визначає попит серед пацієнтів.

Результати маркетингового дослідження знайшли застосування у практичній діяльності підрозділів медичного постачання (Додатки И₁ – И₈) та впроваджені в науковий та освітній процес ЗВО України (Додатки К₁ – К₈).

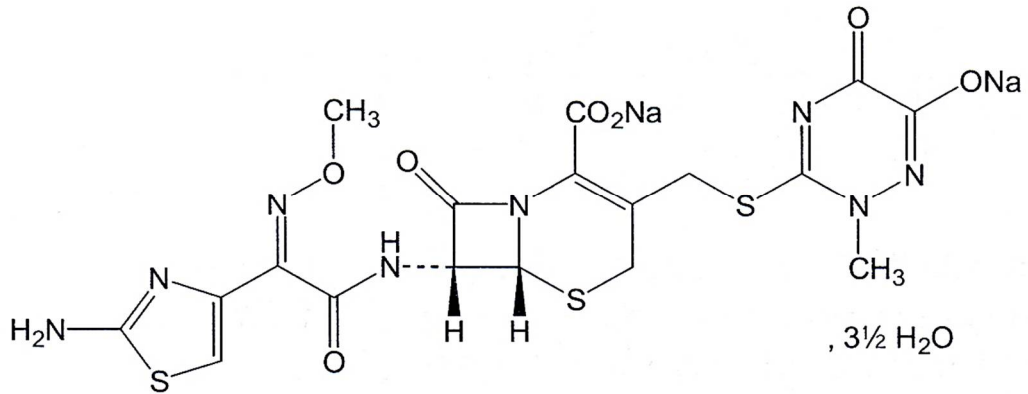
2.3 Об'єкти досліджень

У цьому розділі описані об'єкти та методи дослідження, що в сукупності розкривають суть і характер виконаної роботи. Матеріали подані у відповідності з послідовністю проведених досліджень.

Усі АФІ та допоміжні речовини відповідають вимогам ДФУ та/або відповідних специфікацій.

Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів

Цефтриаксон. Динатрію(6Л,7А)-7-[[[(22)-(2-амінотіазол-4-іл)(метоксі-іміно)ацетил]аміно]-3-[[[(2-метил-6-оксидо-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)сульфаніл]-метил]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату 3.5 гідрат, у перерахунку на безводну речовину (у вигляді динатрієвої солі) (ДФУ 2.0, Том 2) [39].

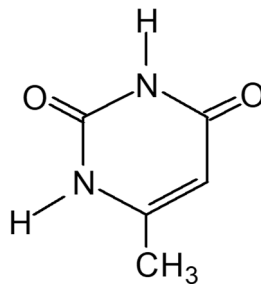


$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$, 3,5H₂O

М.м. 662

Білий або жовтуватий гігроскопічний кристалічний порошок, гіркуватого смаку, що легко розчиняється у воді, мало в етанолі.

Метилурацил. 2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин, похідне піримідинового метаболіту нуклеїнового обміну (урацилу). ФС 42-2255-95 під назвою «Метилурацил».

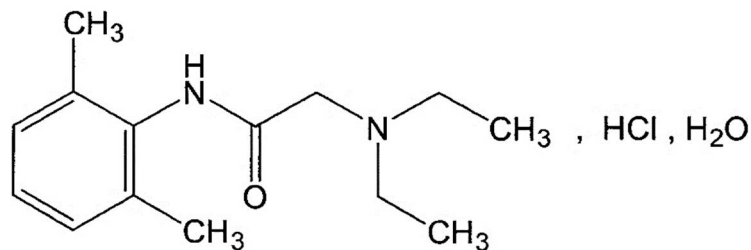


$C_5H_6N_2O_2$

М.м. 126,12

Кристалічний порошок білого кольору без запаху, малорозчинний у воді й етанолі.

Лідокаїну гідрохлорид. 2-(Діетиламіно)-N-{2,6-диметилфеніл}ацетамід гідрохлорид моногідрат. (ДФУ 2.0, Том 2) [39].

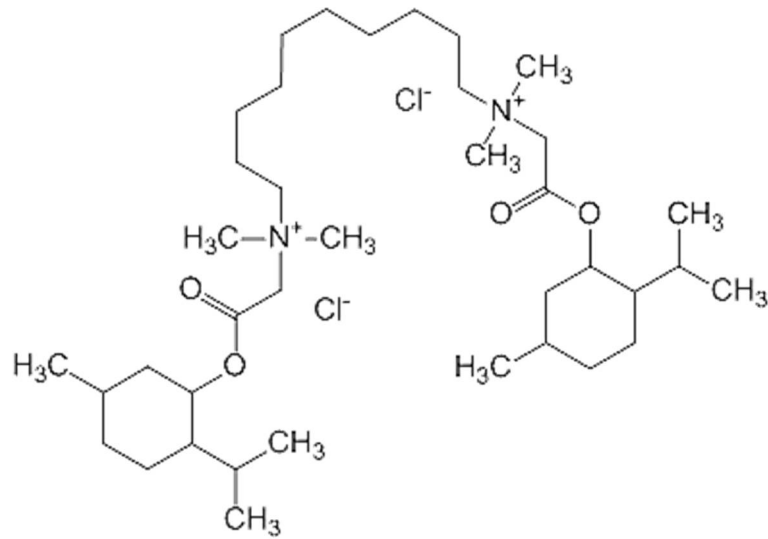


$C_{14}H_{23}N_2O$, H₂O

М.м. 288,8

Кристалічний білий (майже білий) порошок, розчиняється у воді та етанолі.

Декаметоксин. 1,10-Декаметилен-бис(N,N-диметилментоксикарбонил метил)аммонія дихлорид (EurPh) [227].



$C_{36}H_{76}N_2O_2$

М.м. 693,911

Дрібнокристалічний порошок гіркуватого смаку з характерним запахом, розчиняється у воді.

Метронідазол. 1 – (β-оксиетил)-2 метил-5-нітроімідазол (ДФУ 2.0, Том 2) [39].



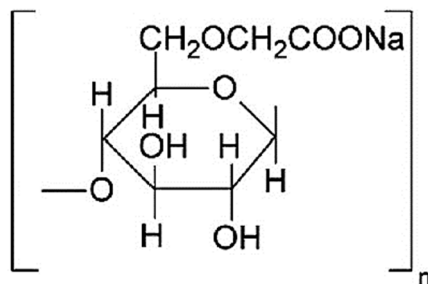
$C_6H_9N_3O_3$

М.м. 171,2

Кристалічний білий жовтувато-зеленуватий) порошок, гіркуватого смаку. Розчинний у воді помірно.

Характеристика допоміжних речовин

Натрію карбоксиметицелюлоза. Na-КМЦ (EurPh) [227].

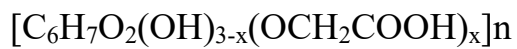
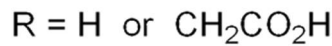
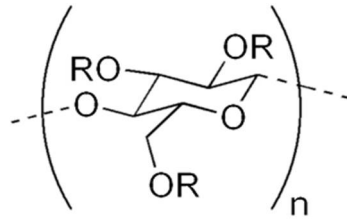


$C_6H_7O_2(OH)_2CH_2COONa$

М.м. 21 – 500

Білий порошок або гранули, водорозчинні.

Карбоксиметилцелюлоза. (КМЦ, целюлозогліколева кислота) (EurPh) [227].

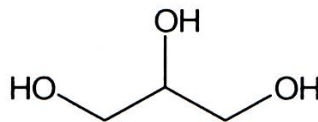


М.м. 240,208

де $x=0,08-1,5$.

Безбарвна аморфна речовина, водорозчинна.

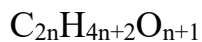
Гліцерин. Пропан-1,2,3-тріол (ДФУ 2.0, Том 2) [39].



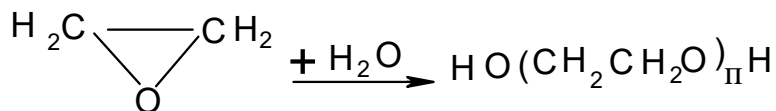
М.м. 92,09

Безбарвна прозора гігроскопічна рідина.

Макрогол 400. Поліетиленоксид-400 (ПЕО-400). (ДФУ 1.0, доп. 1) [32].

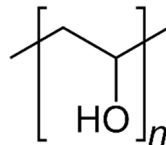


М.м. 400



Безбарвна гігроскопічна в'язка рідина.

Полівініловий спирт. (ПВС) (PhEur) [227].



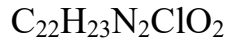
М.м. 130000–200000

Кристалічний, сипкий, гігроскопічний термопластичний полімер білого кольору.

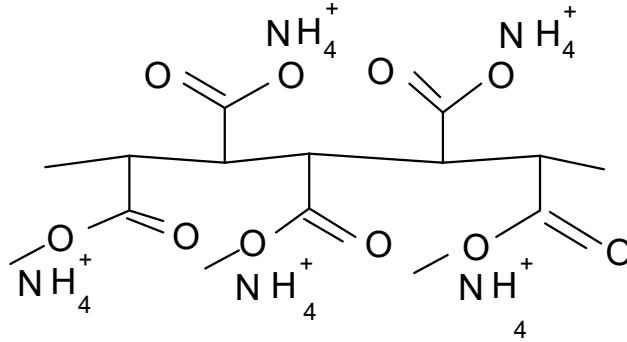
Віск емульсійний. (ТУ У 24.1-22942814.018-2001).

Біла або світло-кремова маса. Емульгатор другого роду (в/о).

Карбопол 940Р. Етиловий ефір 4- (8-хлор-5,6-дигідро-11Н-). ДФУ 1.0, доп. 1) [32].



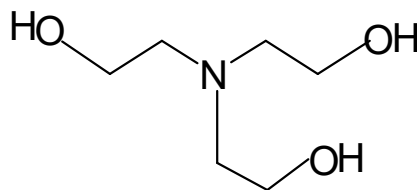
М.м. 382,9



Біла, гігроскопічна речовина.

Показник рН водної дисперсії варіюється від 2,5 до 3,0. Для досягнення необхідного рівня в'язкості використовують нейтралізуючі агенти, включаючи гідроксиди лужних металів, розчини аміаку, органічні аміни та інші.

Триетаноламін. 2,2',2''-нітрилотриетанола. (EurPh) [227].



М.м 149,2

В'язка, прозора, гігроскопічна рідина із специфічним запахом [132].

Вазелінове масло. (ДФУ 2.0, Том 2) [39].

Безбарвна, прозора, масляниста рідина.

Вода очищена. (ДФУ 2.0, Том 2) [39].



М.м. 18,02

Прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху.

2.4 Методи досліджень

У роботі використані фармако-технологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні, мікробіологічні та фармакологічні методи дослідження згідно ДФУ 1.0, розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування» [39];

ДФУ 2.0, розділ «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування» [36]; ДСТУ EN ISO 22716:2015 Косметика. Належна виробнича практика (GMP). Настанови з належної виробничої практики (EN ISO 22716:2007, IDT) [43], Технічного регламенту на косметичну продукцію [80].

Відповідно до вимог ДФУ 1.2 та ДФУ 2.0 розроблені м'які ЛЗ контролювали за наступними показниками: опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту контейнера, мікробіологічна чистота, кількісне визначення, розмір часток, рН, реологічні властивості, герметичність контейнера тощо [35, 36, 38, 39, 40, 43, 80, 127, 386].

Опис. Контролювали зовнішній вид і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо). Досліджувані ЛФ контролювали на предмет наявності згірлого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування).

Визначення однорідності. Визначення проводили за методикою, наведеною в ДФУ 1.0, С. 511 [32].

Визначення рН. Рівень рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично відповідно до методики ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.2.3 [38].

Визначення термо– та колоїдної стабільності проводили згідно ДСТУ EN ISO 22716:2015 Косметика. Належна виробнича практика (GMP). Настанови з належної виробничої практики (EN ISO 22716:2007, IDT) [43], Технічного регламенту на косметичну продукцію [80].

Однорідність вмісту. Визначення проводили згідно вимог статті ДФУ 2.0 Том 1, п. 2.9.6 «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу», використовуючи тест А [38].

Маса вмісту контейнера визначали за методикою ДФУ 2.0, Т.1, п. 2.9.28 [35]. Маса вмісту кожного контейнера повинна відповідати вимогам нормативної документації і знаходитися в межах від 24,0 до 26,0 грамів.

Герметичність контейнера перевіряли згідно методики, описаної у ДФУ 1.0, Доп. 2 [33].

При температурі 34 ± 1 °C здійснювали вивчення **осмотичної активності** зразків через напівпроникну мембрану (целофанову плівку) [80].

Фізико-механічні методи дослідження ЛЗ проводили згідно розроблених методичних рекомендацій [303].

Метод розтягнення – експериментальний метод для визначення міцності на розрив матеріалу. Основні кроки включають фіксацію зразка у затискачах, один з яких статично закріплений, а інший під'єднаний до контейнера з рідиною. Цей контейнер наповнюється рідиною зі сталою швидкістю до моменту розриву зразка. Після розриву зважують контейнер, щоб виміряти силу, необхідну для розриву зразка.

Визначення міцності кріогелю (гідрогелю) здійснювали за допомогою навантаження на одиницю площі сили, яка потрібна для того, щоб стрижень з відомим поперечним перерізом проникнув у гель на визначену глибину. Процедура включає фіксацію стрижня у штативі та поступове збільшення маси стрижня, доки він не проникне у гель на задану глибину (у вашому випадку 1,5 см). Після цього можна розрахувати механічну міцність гелю за формулою, яка наведена у відповідній статті або методичному посібнику [98].

Відносне видовження визначали за різницею довжини зразків до і після визначення показника зусилля на розривання за формулою, що наведена у статті [98].

Сила адгезії. Кріогель товщиною 1 мм наносять на скляну підкладку і визначають силу, необхідну для його відділення від поверхні. За допомогою скальпеля роблять паралельні надрізи до утворення решітки з 25 квадратів з відстанню 1 мм між ними. Силу адгезії оцінюють за кількістю квадратів, які залишаються прикріпленими до підкладки після прорізання і тертя тупим краєм скальпеля після висихання зразка. Відлущування зразка від підкладки спостерігають візуально.

Еластичність означає здатність матеріалу повертатися до свого початкового розміру і форми після невеликої пружної деформації, спричиненої

невеликим навантаженням. Це відмінно відображається на міцності гелю, яка визначається силою, необхідною для його руйнування.

Вимірювання *товщини зразка* здійснювали за допомогою товщиноміру КИ (ДЕСТ 6507-78) з точністю до 10 мкм.

Реологічні дослідження проводили за допомогою приладу «Rheotest-2» (Німеччина) згідно ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.2.8 [35] при різних температурах. Термостатування здійснювали за допомогою ультратермостату, який входить до комплектації приладу [386].

Визначення дотичної напруження зсуву здійснювали відповідно розрахунків, наведених у статті [388].

Після обчислення напруження зсуву при визначених швидкостях зсуву, проводили оцінку структурної в'язкості досліджуваних зразків [388].

Коефіцієнт динамічної течії був визначений при швидкостях зсуву 3,49 і 10,3 с⁻¹, а також при швидкостях зсуву 27,2 і 149,0 с⁻¹, що відповідає швидкостям технологічної обробки у процесі її виготовлення [11, 17, 87, 215, 250, 352]. Відповідно до отриманих результатів розраховували величини коефіцієнтів динамічної течії системи за формулами (2.1) та (2.2).

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3.49} - \eta_{10.3}}{\eta_{3.49}} 100\% , \quad (2.1)$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{27.2} - \eta_{149.0}}{\eta_{27.2}} 100\% , \quad (2.2)$$

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

η – ефективна в'язкість при певних швидкостях зсуву.

Для більш детального вивчення зразків розраховували показники їх механічної стабільності (MC). Відомо, що оптимальним значенням MC є 1 [11, 17].

Значення MC визначали за формулою (2.3):

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau_2} , \quad (2.3)$$

де: MC – механічна стабільність;

τ_1 – межа міцності структури до розкладу, Па;

τ_2 – межа міцності структури після розкладу, Па.

Індекс розкладу (K_p) розраховували за формулою (2.4):

$$K_p = \frac{\tau_n - \tau_p}{\tau_n} 100, \quad (2.4)$$

де: τ_n – межа міцності (напруження зсуву) незруйнованого зразка, Па;

τ_p – межа міцності (напруження зсуву) після зруйнування, Па.

Індекс тиксотропного відновлення (K_B) розраховували за формулою (2.5):

$$K_B = \frac{\tau_2 - \tau_1}{\tau_2} 100, \quad (2.5)$$

де: τ_1 – межа міцності (напруження зсуву) після відновлення, Па;

τ_2 – межа міцності (напруження зсуву) після зруйнування зразка, Па.

Для визначення кінетичних параметрів ЛЗ використовували метод діалізу через напівпроникну мембрану (целофанова плівка). Дослідження проводили у спеціальній камері, що складалася з двох циліндричних частин з діаметрами 50 мм і 70 мм відповідно.

У внутрішній циліндр поміщали зразок мазі (5 г), кріогель (площа 1 см²) та гідрогель, а потім камеру заповнювали 100 мл очищеної води при температурі 36±1 °С. Протягом експерименту відбирали проби (10 мл) через різні інтервали часу: 30, 60, 180, 360 хвилин. Після кожного відбору проб знову доводили об'єм води в камері до початкового рівня (100 мл).

Температуру підтримували стабільно за допомогою спірального теплообмінника, підключеного до ультратермостата УТ-15. Всю систему з камерою розташовували між трубами теплообмінника і ізолювали в спеціальній коробці з пінопласту для термоізоляції.

Для кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) у діалізаті використовували метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Визначення антимікробної активності ЛЗ проводили методом дифузії в агаровий гель, згідно ДФУ, використовуючи тест-культури: *Klebsiella pneumoniae* (*K. Pneumoniae*) ATCC 10031, *Escherichia coli* (*E. Coli*) ATCC 25922. А також

штами тих самих м/о, які були виділені у хворих із патологічними вогнищами запалення.

У дослідженні використовували стерильне поживне середовище з відповідними ростовими властивостями: для *E. coli* агар Гівенталя-Відьминої (АГВ), а для *K. pneumoniae* – соєво-казеїновий агар (СКА).

При проведенні мікробіологічних досліджень важливо дотримуватися встановленої товщини агарового шару в чашці Петрі. Це критично через вплив глибини та рівномірності агарового шару на розмір і форму зони пригнічення росту тест-культур [26].

Суспензію мікроорганізмів готували за допомогою приладу Денситометр «Densimat», який вимірює густину в одиницях McFarland. Відбирали колонії з характерним ростом і тінкторіальними властивостями при забарвленні за Грамом, які були гладкі або рівномірно пігментовані. Потім пересіювали ці колонії на щільне поживне середовище та інкубували відповідно до вимог виду мікроорганізмів: 18–24 год для аеробних та 24–48 год для анаеробних бактерій (табл. 2.7).

Таблиця 2.7. – Відповідність одиниць McFarland оптичній густині

| Стандарт McFarland | Бактеріальна концентрація×10 ⁸ мл | Теоретична оптична густина при 550 нм |
|--------------------|--|---------------------------------------|
| 0,5 | 1,5 | 0,125 |
| 1 | 3 | 0,25 |
| 2 | 6 | 0,50 |
| 3 | 9 | 0,75 |
| 4 | 12 | 1,00 |
| 5 | 15 | 1,25 |
| 6 | 18 | 1,50 |
| 7 | 21 | 1,75 |

При випробуванні м'яких ЛЗ для досягнення густого посіву мікроорганізмів у частину розплавленого поживного середовища при температурі 48–50 °С вносили суспензію мікроорганізмів до концентрації 10^7 КУО/мл (колонієутворюючі одиниці). За допомогою обертового столика на попередньо застиглий стерильний агаровий шар наносили по 5 мл інокульованого поживного середовища та залишали при кімнатній температурі до застигання агару.

За допомогою стерильного стрижня діаметром 6 мм створювали отвори у двошаровому агаризованому середовищі. Після цього в ці отвори вносили зразки: мазь у обсязі 50 мкл, гідрогель і криогель площею 0,25 см² кожен, а також препарат порівняння у обсязі 50 мкл. Інкубацію проводили в термостаті протягом 18–24 год при температурі 30–35 °С. При вимірюванні діаметрів зон затримки росту тест-культур використовували штангенциркуль з точністю до 1 мм.

Визначення *мінімальної пригнічуючої концентрації* (МПК). Визначення МПК проводили методом серійних розведень.

Як тест-культури використовували еталонні штами *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 10031, а поживне середовище – стерильне рідке соєво-казеїнове (виробництво «Biomeérieux», Франція, № 51019).

Гідрогель та криогель розводили у співвідношенні від 1:2 до 1:128 стерильним рідким тіогліколевим поживним середовищем німецького виробництва. У кожену пробірку додавали по 0,1 мл зависі тест-штаму в концентрації 10^7 КУО/мл. Для одержання зависі тест-штамів відсівали на скошене стерильне густе агаризоване поживне середовище №1 (м'ясо-пептонний агар). Після інкубації при 35–37 °С 18–24 год готували завись мікроорганізмів на стерильному рідкому соєво-казеїновому поживному середовищі, визначаючи оптичну густину мікроорганізмів при 550 нм за допомогою приладу «Densimat» виробництва фірми «Biomeérieux» і перераховували одержані показники, визначаючи бактеріальну концентрацію в КУО/мл. Пробірки з посівами інкубували в термостаті при 30–35 °С протягом п'яти діб. Результати оцінювали за наявністю чи відсутністю помутніння поживного середовища у пробірках із препаратом у різних концентраціях. Концентрація цефтриаксону в останній

пробірки із прозорим поживним середовищем (відсутність росту тест-штаму) відповідала МПК.

Мазь. Вивчення антимікробної активності мазі проводили методом дифузії (ДФУ) на базі кафедри клінічної імунології та мікробіології ХМАПО під керівництвом проф. С. В. Бірюкової.

Для перевірки мікробіологічної чистоти лікарського засобу визначали кількість живих анаеробів (бактерій та грибів) і також перевіряли присутність патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема: *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*), види роду *Clostridium*, родини *Enterobacteriaceae*.

Встановлено наступні вимоги до мікробіологічної чистоти:

- кількість бактерій і грибів у препараті не перевищує 10^2 на 1 г препарату;
- відсутність *S. aureus* та *P. aeruginosa* у препараті;
- кількість мікроорганізмів з родини *Enterobacteriaceae* та інших грамнегативних паличок у препараті не перевищує 10 на 1 грам препарату.

У роботі використані еталонні тест-штами з американської типової колекції культур мікроорганізмів (США) (АТСС) (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 – Таксономічна характеристика тест-штамів

| | | | | |
|--------------------|---|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Родина | Staphylococcaceae | Pseudomonadaceae | Enterobacteriaceae | Saccharomycetaceae |
| Рід | Staphylococcus | Pseudomonas | Escherichia | Candida |
| Вид | <i>S. aureus</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>E. coli</i> | <i>C. albicans</i> |
| Тест-мікроорганізм | <i>Staphylococcus aureus</i> АТСС 6538 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 9027 | <i>Escherichia coli</i> АТСС 10536 | <i>Candida albicans</i> АТСС 10231 |

Антимікробну активність випробовуваних зразків оцінювали за допомогою мікробіологічного методу дифузії в агарі на твердому поживному середовищі, що базується на здатності антибіотиків пригнічувати ріст мікроорганізмів.

Для оцінки активності випробовуваних зразків порівнювали зони пригнічення росту тест-штамів мікроорганізмів з діаметрами зон, утвореними при використанні референтного нативного зразка.

У табл. 2.9 наведено перелік використаних поживних середовищ.

Таблиця 2.9 – Перелік використаних поживних середовищ, розчинів та їх призначення

| № з/п | Назва | Виробництво | Призначення |
|-------|---|--------------------|---|
| 1 | Соєво-казеїновий агар | «MERCK», Німеччина | Вирощування та проведення випробування бактерій |
| 2 | Сабуро-декстрозний агар | «MERCK», Німеччина | Вирощування та проведення випробування <i>C. albicans</i> |
| 3 | Буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном, рН 7.0 | – | Приготування суспензії тест-мікроорганізмів |

Всі партії готових поживних середовищ були перевірені на відповідність стандартам щодо ростових, індикативних, селективних властивостей і стерильності.

Приготування суспензії тест-мікроорганізмів. Мікроорганізми *S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 9027 і *E. coli* ATCC 10536 вирощували на поверхні СКА при (35–37) °С протягом 18–20 год.

C. albicans ATCC 10231 вирощували при (20–25) °С протягом 18–48 год на поверхні Сабуро-декстрозного агару (СДА).

Суспензії мікроорганізмів готували в буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0, згідно з стандартом мутності (10^9 КУО/мл для бактерій і 10^7 КУО/мл для *C. albicans*).

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

Результати аналізу характеристик використаних тест-мікроорганізмів подані у таблиці 2.10.

Таблиця 2.10 – Результати перевірки властивостей використаних тест-мікроорганізмів

| № з/п | Назва мікроорганізму, колекція | Відповідність | | |
|-------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| | | морфологічні властивості | культуральні властивості | біохімія |
| 1 | <i>S. aureus</i> ATCC 6538 | + | + | + |
| 2 | <i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027 | + | + | + |
| 3 | <i>E. coli</i> ATCC 10536 | + | + | + |
| 4 | <i>C. albicans</i> ATCC 10231 | + | + | + |

Для тестування використовували нативні зразки мазі.

Відповідне густе поживне середовище при температурі (40–45) °C інокулювали мікроорганізмом у оптимальній концентрації (10⁷ КУО/мл для бактерій та 10⁵ КУО/мл для грибів) і заливали по 20 мл у чашки Петрі, розташовані на горизонтальній поверхні до застигання агару.

Кількість вегетативних клітин у суспензії визначали експериментально, керуючись такими критеріями, як оптимальний ріст мікроорганізмів та наявність зон пригнічення росту.

Після застигання поживного середовища з використанням стерильного металевого пробійника з внутрішнім діаметром 6 мм та зовнішнім діаметром 8 мм створювали лунки, у які за допомогою дозатора вносили однакову кількість досліджуваних зразків.

Під час дослідження лікарського препарату, шматочки досліджуваних зразків діаметром 6 мм розташовували на поверхні агару. Щоб знизити вплив

відмінностей у часі між внесенням досліджуваних зразків, після їх розміщення в лунки чашок Петрі при кімнатній температурі їх залишали протягом 1 години перед інкубацією при $(36 \pm 1)^\circ\text{C}$ протягом (18–24) год.

Для вимірювання діаметрів зон пригнічення росту мікроорганізмів з точністю до 0,01 мм використовували електронний штангенциркуль. Зона пригнічення росту з діаметром до 11 мм вважалася неактивною, від 11 до 16 мм – помірно активною, а понад 16 мм – активною.

Оцінку показника «мікробіологічна чистота» проводили як безпосередньо після виготовлення лікарських засобів, так і під час їх зберігання в природних умовах (зберігалися протягом 27 міс. на момент дослідження) при двох температурних режимах: $2\text{--}8^\circ\text{C}$ та $15\text{--}25^\circ\text{C}$.

При вивченні показника «мікробіологічна чистота» ЛЗ з антибактеріальною дією необхідно нейтралізувати антибактеріальну дію препарату, використовуючи нейтралізуючі агенти: твін-80, лецитин яечний 0,3 %, гістидину гідрохлорид – 0,1 %. Дослідження проведені згідно методик, які описані автором у статті [105].

Для визначення **антиальтеративної активності** досліджуваних зразків проводили експерименти на моделі стандартних шкірних ран у щурів.

Біологічні дослідження проводились на базі віварію НУОЗ України імені П. Л. Шупика під керівництвом доцента Наумової М. І. згідно методичних рекомендацій [116] методом *in vivo* (модель стандартних шкірних ран) на білих щурах масою 200 – 240 г. Дана модель є найбільш поширеною для вивчення антиальтеративної активності та дає змогу простежити лікувальну дію препарату при альтеративному запаленні та його вплив на загоєння ран.

Під час гексеналового наркозу формували стандартні рани шкіри діаметром 10 мм і з глибиною від 1,5 до 5 мм, використовуючи скарифікатор. Попередньо депілювали область і наносили шкірну рану, згідно з методичними рекомендаціями, тримаючи скарифікатор тісно прижатим до шкіри [116].

Для оцінки ефективності препаратів проти рубців використовували площу (S) рани, виміряну планіметрією. На основі цього показника обчислювали

відсоток зменшення площі рани після застосування досліджуваних засобів порівняно з контрольною групою тварин.

Швидкість загоєння ран розраховували за формулою (2.6) [110]:

$$V = \frac{S_y - S_t}{S_y} 100\% , \quad (2.6)$$

де: V – швидкість загоєння рани (%);

S_y – площа рани початкова (мм);

S_t – площа рани в день вимірювання (мм).

Вивчення специфічної (антиексудативної) активності проводили на білих безпородних мишах масою 17–22 г методом *in vivo*.

Запалення викликали за допомогою занурення задньої правої лапи мишей у гарячу воду з температурою $65 \pm 0,5$ °C протягом 4 секунд згідно з методичними рекомендаціями [116]. Тваринам негайно після опіку та через 2 год наносили зразки лікарських препаратів та препарати-порівняння на обпечену лапу. Після цього тварин вилучали з експерименту з обов'язковим дотриманням встановлених методичних процедур. Ампутацію проводили на рівні кульшового суглобу для запалених та незапалених задніх лап.

Ефективність модельних зразків визначали за їх здатністю зменшувати запалення в порівнянні з контрольною групою за формулою (2.7) [110]:

$$A = 100\% - \frac{(M_{00} - M_{30})100}{M_{0k} - M_{3k}} , \quad (2.7)$$

де: A – протизапальна активність, %;

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

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

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

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

Вивчення токсикологічних характеристик ЛЗ. Дослідження були проведені відповідно до загальноприйнятих методик у токсикології, біохімії та статистиці [116, 122], що наведено автором в статті [106]. Для досліджень використовували здорових тварин з такими ваговими категоріями: щури вагою

150–180 г і миші вагою 20–25 г. Кількість тварин у дослідних групах була наступною: 8 щурів і 10 мишей [106].

Для оцінки ступеня небезпеки досліджуваних ЛЗ при одноразовому нанесенні на шкіру використовували два види тварин: щурів (вагою 200–220 г) та кролів (вагою 2,0–2,5 кг). Мазь/кріогель/гідрогель у дозі 2500 мг/кг та гідрогель або плівки в нативному вигляді або у вигляді 20 % водного розчину наносили на спеціально оброблені, підстрижені від вовни ділянки шкіри тварин: щурам розміром 2×2 см і кролям розміром 4×6 см. Кількість тварин у дослідних групах складала: 8 щурів і 3 кролі. Критерієм ефекту були час прояву та ступінь вираження симптомів отруєння, а також наявність або відсутність летальних випадків.

Для оцінки впливу мазі/гелю та гідрогелю/плівок при множинному нанесенні на шкіру тварин використовували дозу, що становила 1/10 середньосмертельної дози (ЛД₅₀), на спеціально оброблені, підстрижені від волосяного покриву ділянки шкіри щурів протягом 14 днів. Оцінювали комплексні показники, такі як час початку симптомів отруєння, їх характер, поведінку тварин, зміни маси тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів і, як кінцевий результат, летальність.

Для аналізу морфологічного складу периферійної крові враховували інтегральні показники.

Стан центральної нервової системи лабораторних тварин оцінювали за їх загальною руховою активністю та реакцією на орієнтацію у просторі.

Ефект впливу мазі/гелю/гідрогелю/плівок при множинному застосуванні на шкіру білих щурів досліджували шляхом аналізу їх поведінки, змін в масі тіла та аналізу крові з периферії. В кінці дослідження проводили вимір абсолютної та відносної маси внутрішніх органів. Експерименти з визначенням подразнюючих властивостей розроблених препаратів при одноразовому нанесенні на шкіру виконувались на білих щурах (вагою 200–220 г) та кролях (вагою 2,0–2,5 кг). Препарати наносили на спеціально підготовлені, підстрижені від волосся ділянки шкіри розміром: для кролів – 4 см × 6 см, для щурів – 2 см × 2 см, з дозою 20 мг

на кожен квадратний сантиметр. Кількість тварин у кожній дослідній групі становила: для щурів – 8 осіб, для кролів – 3.

Критерієм оцінки подразнюючого ефекту були візуальні зміни на шкірі, такі як червоніння, набряк, утворення корки, тріщини, виразки та інші ознаки ушкодження шкіри.

Для експериментів з визначенням подразнюючої дії на слизову оболонку очей використовували кролів. Препарати вводили одноразово в кон'юнктивальний мішок лівого ока: мазь або гель у нативному вигляді – 50,0 мг та 20 % водний розчин гідрогелю у об'ємі 0,1 мл. Стан слизової оболонки ока оцінювали через 15 хв, 1, 3, 6 і 24 год після введення препаратів та щоденно протягом 14 днів. Око справа використовувалося як контроль.

Для оцінки функціонального стану нирок визначали наступні параметри: обсяг сечі при водному навантаженні, відносну густину сечі за допомогою рефрактометра та рН сечі.

Статистичну обробку результатів проводили за методикою, наведеною в ДФУ 1.0 [34].

2.5 Методики технологічного контролю якості лікарських засобів

Розробка методики якісного та кількісного визначення АФІ в досліджуваних ЛЗ та наступні дослідження щодо встановлення кінетичних параметрів препарату проводились на кафедрі клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти під керівництвом доцента Чубенка О. В.

Ранова пов'язка (гідрогель). Ідентифікація метронідазолу проводилась шляхом додавання різних реагентів до гідрогелевої пов'язки: до 0,1 г препарату додавали 1 мл води, 10 мг цинкового пилу та 2 мл 2 М розчину натрію гідроксиду. Після нагрівання суміші протягом 5 хв спостерігалось зміна кольору від червоно-фіолетового до жовтого після додавання розведеної хлористоводневої кислоти, а

потім знову до червоно-фіолетового після додавання розчину натрію гідроксиду [111].

Цефтриаксон (лідокіаїну гідрохлорид, метронідазолу). Час утримання основних піків стандартного зразка для цефтриаксону (лідокіаїну гідрохлориду, метронідазолу) має співпадати з часом утримання піків випробуваних зразків (метод ВЕРХ) і становить відповідно 4,97, 13,57 та 1,93 хв з точністю до $\pm 2\%$ [111].

Для *виявлення та визначення цефтриаксону (лідокіаїну гідрохлориду, метронідазолу)* використовувався рідинний хроматограф «Agilent 1100». Рухома фаза складалась з елюенту А – ацетонітрилу та елюенту Б – 0,1% розчину оцтової кислоти у 0,01 М розчині калійного дигідрогенфосфату у співвідношенні 30:70. Швидкість руху рухомої фази становила 2,0 мл/хв. Температура колонки підтримувалась на рівні 50 °С. Об'єм введеної проби складав 20 мкл. Використана хроматографічна колонка мала розмір 250×4,6 мм і була заповнена октилсилільним силікагелем з розміром часток 5 мкм (Phenomenex Luna 5μ C18). Детектування проводилося за допомогою спектрофотометричного детектора при довжині хвилі 254 нм.

Приготування випробуваного розчину. Для підготовки випробуваного розчину взяли приблизно 5,0 г препарату і додали його до мірної колби об'ємом 25 мл. Потім додали 10 мл розчинника і перемішували на орбітальному шейкері протягом 10 хв до того моменту, поки препарат не розчинився повністю. Після цього довели об'єм розчину до 25 мл тим самим розчинником, перемішали і профільтрували через мембранний фільтр з пором 0,45 мкм. З отриманого розчину взяли 10,0 мл і помістили їх у мірну колбу об'ємом 50 мл, після чого довели об'єм розчину до потрібного рівня, додавши високоочищену воду.

Розчин порівняння 1 (цефтриаксон). Близько 0,02 г (точна наважка) стандартного зразка цефтриаксону додавали до мірної колби об'ємом 100 мл, куди попередньо додали 50 мл метанолу Р. Колбу закривали пробкою і ставили на ультразвукову ванну на 15 хв, після чого доводили об'єм розчину до позначки з водою і ретельно перемішували. З отриманого розчину взяли 10 мл і перемістили

їх до нової мірної колби об'ємом 100 мл, доводячи розчин до позначки за допомогою суміші води та метанолу у співвідношенні 50:50, після чого знову перемішували.

Розчин порівняння 2 (лідокаїну гідрохлорид): 0,2 г (точна наважка) стандартного зразка лідокаїну гідрохлориду були додані до мірної колби об'ємом 100 мл. До цієї колби додали 80 мл етилового спирту 96 % і помістили на ультразвукову ванну для повного розчинення протягом визначеного часу. Після цього об'єм розчину був доведений до позначки, використовуючи той же розчинник. З отриманого розчину взяли 10 мл і перемістили до нової мірної колби об'ємом 25 мл, доводячи до позначки тим же самим розчинником і перемішували.

Розчин порівняння 3 (метронідазол). Близько 0,025 г (точна наважка) метронідазолу були додані до мірної колби об'ємом 50 мл. До цієї колби додали 25 мл розчинника і перемішували на орбітальному шейкері протягом 10 хвилин для повного розчинення метронідазолу. Об'єм розчину був доведений до 50 мл тим самим розчинником, після чого розчин фільтрували через мембранний фільтр з пором розміром 0,45 мікромметра. З отриманого розчину взяли 10,0 мл і перемістили до нової мірної колби об'ємом 25 мл, доводячи до позначки високоочищеною водою.

Було проведено аналіз на рідинному хроматографі з ультрафіолетовим детектором, використовуючи поперемінне хроматографування по 20 мкл випробовуваного розчину та розчину порівняння. Це відбувалося за градієнтними умовами з метою отримання не менше п'яти хроматограм для кожного з розчинів за наступних умов: колонка розміром 250×4,6 мм «Symmetry C18» з розміром часток 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»; рухома фаза: буферний розчин – ацетонітрил Р (70:30); швидкість рухомої фази – 1,5 мл/хв; детектування при довжині хвилі – 254 нм; температура колонки – 30 °С.

Підбір умов хроматографування наведено в табл. 2.11.

Таблиця 2.11 – Умови хроматографування

| Час хроматографування | Буферний розчин, % | Ацетонітрил, % |
|-----------------------|--------------------|----------------|
| 0 → 7 | 70 | 30 |
| 7 → 20 | 70 → 30 | 30 → 70 |
| 20 → 25 | 30 | 70 |
| 25 → 26 | 30 → 70 | 70 → 30 |
| 26 → 35 | 70 | 30 |

Хроматографічна система: перевірка придатності. Результати кількісного аналізу вважаються достовірними, якщо виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи» [32].

Примітки:

1. Приготування буферного розчину. Близько 2,0 г тетрадециламонію броміду та 2,0 г тетрагептиламонію броміду розчиняють в 440 мл води Р, додають 55 мл фосфатного буферного розчину, рН 7,0, 5 мл цитратного буферного розчину, рН 5,0, (який готують розчиненням 20,17 г лимонної кислоти у 800 мл води, та доводять рН до 5,0 10 % розчином натрію гідроксиду). Об'єм розчину доводять до 1000 мл водою та перемішують.

2. Перевірка придатності хроматографічної системи. Хроматографічна система вважається придатною за наступних вимог:

– ефективність хроматографічної колонки, оцінена за піками цефтриаксону та німесуліді на хроматограмі розчину порівняння, має бути не менше 2000 теоретичних тарілок;

– відносне стандартне відхилення, визначене для площ піків цефтриаксону, лідокаїну гідрохлориду та метронідазолу на хроматограмах розчину порівняння, має бути не більше 2%;

– коефіцієнт симетрії піку, визначений за піками цефтриаксону, лідокаїну гідрохлориду та метронідазолу, має бути в діапазоні від 0,8 до 2,0;

– між будь-якими піками в хроматограмі розчину препарату має бути забезпечена ступінь розділення не менше 5.

– коефіцієнт асиметрії піку, розрахований з піку цефтриаксону, лідокаїну гідрохлориду та метронідазолу повинен бути від 0,8 до 2,0.

Коефіцієнт асиметрії піку (T) розраховують за формулою (2.8) [111]:

$$T = \frac{\mu_{0.05}}{2f}, \quad (2.8)$$

де: $\mu_{0.05}$ – ширина піку на висоті 5 % від базової лінії, мм;

f – відстань від початку піку на висоті 5 % від базової лінії до перпендикуляру проведеного з його вершини, мм.

3. Розчинник. Змішують 50 мл метанолу Р і 50 мл води Р (50:50).

Хроматограми випробуваного та стандартного розчинів наведено на рис. 2.10 і 2.11.

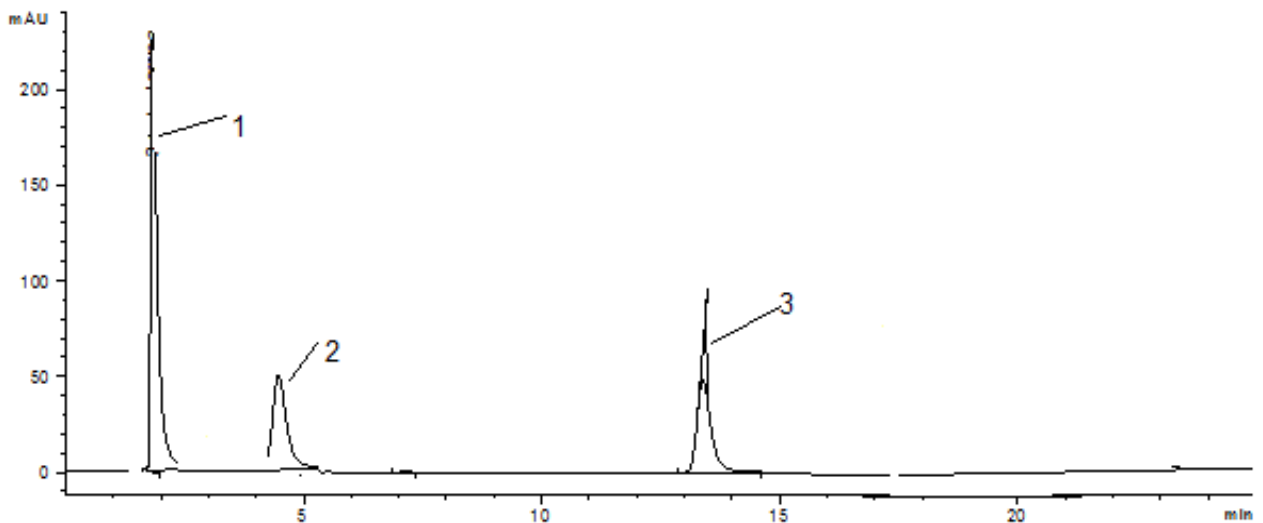


Рисунок 2.10 – Хроматограма випробуваного розчину: 1 – метронідазол; 2 – цефтриаксон; 3 – лідокаїну гідрохлорид

У табл. 2.12 наведені результати досліджень кількісного визначення цефтриаксону, лідокаїну гідрохлориду та метронідазолу в розробленому ЛЗ – гідрогелева пов'язка.

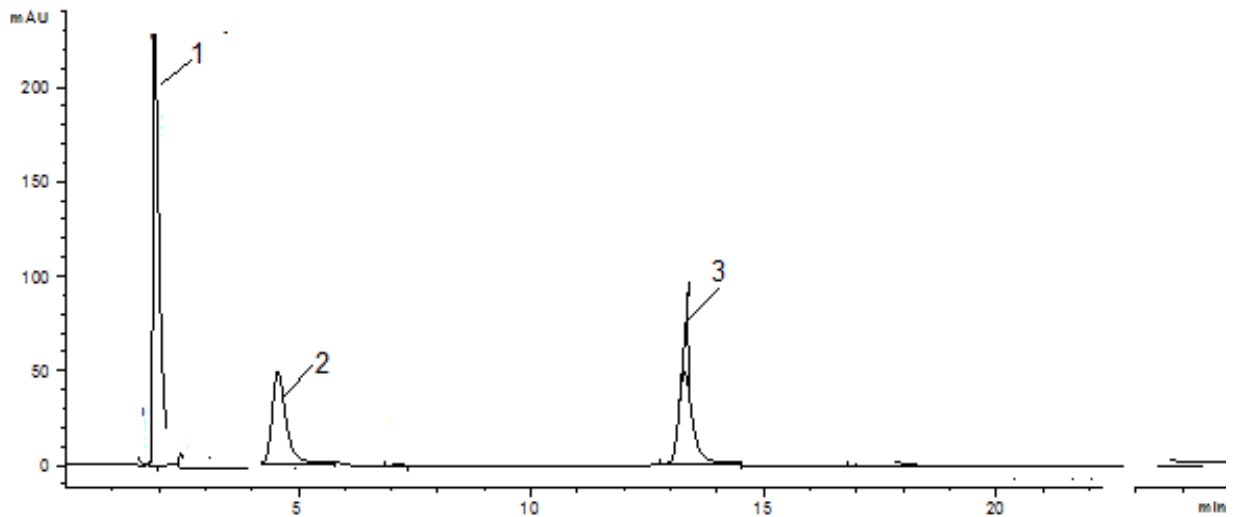


Рисунок 2.11 – Хроматограма стандартного розчину: 1 – метронідазол; 2 – цефтриаксон; 3 – лідокаїну гідрохлорид

Таблиця 2.12 – Кількісний вміст інгредієнтів у ЛЗ у формі гелю

| Інгредієнти | Вміст | Встановлено | | |
|--------------------------|-------------------|-------------|----------|--|
| | | мг/г | відсоток | характеристика |
| Цефтриаксон | 0,54–0,66 мг/г | 0,57 | 95,00 | $X=98,99$ $S_{(X)}=3,02$ $S_{\bar{x}}=1,35$ $\varepsilon=\pm 3,79 \%$ $X \pm S_{\bar{x}}=98,99 \pm 1,35$ |
| | | 0,58 | 96,67 | |
| | | 0,60 | 100,00 | |
| | | 0,61 | 101,66 | |
| | | 0,61 | 101,66 | |
| | | сер. 0,59 | | |
| Метронідазол | 4,5–5,5 мг/г | 4,79 | 95,80 | $X=98,56$ $S_{(X)}=1,71$ $S_{\bar{x}}=0,76$ $\varepsilon=\pm 2,16 \%$ $X \pm S_{\bar{x}}=98,56 \pm 1,71$ |
| | | 4,93 | 98,60 | |
| | | 4,93 | 98,60 | |
| | | 4,97 | 99,40 | |
| | | 5,02 | 100,4 | |
| | | сер. 4,93 | | |
| Лідокаїну гідрохлорид | 18,0–22,0 мг/г | 18,41 | 92,00 | $X=95,56$ $S_{(X)}=2,88$ $S_{\bar{x}}=1,29$ $\varepsilon=\pm 3,75 \%$ $X \pm S_{\bar{x}}=95,56 \pm 1,29$ |
| | | 18,65 | 93,25 | |
| | | 19,21 | 96,05 | |
| | | 19,55 | 97,75 | |
| | | 19,75 | 98,75 | |
| | | сер. 19,11 | | |

Доведено, що вміст цефтриаксону в 1 г препарату складає 0,59 мг (при нормі 0,54–0,66 мг), метронідазолу – 4,93 мг (при нормі 4,5–5,5 мг), лідокаїну гідрохлориду – 19,11 мг (при нормі 18–22 мг) [111].

Отже, дослідження кількісного вмісту АФІ показали, що вміст цефтриаксону, метронідазолу та лідокаїну гідрохлориду в ЛЗ гідрогелева пов'язка знаходиться у припустимих межах.

Для аналізу МДМ-мазі, а саме для виявлення декаметоксину та метилурацилу, використовували метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) за допомогою приладу «Agilent 1100». Хроматографічну колонку Symmetry C18 (розміри 150 мм × 3,9 мм) заповнювали сорбентом з силікагелю октилсилільного з розміром часток 4 мкм.

Хроматографічні умови включали використання двох елюентів. Елюент А готували, розчиняючи 2,73 г калію дигідрофосфату в 900 мл очищеної води, до якої додавали 1 мл триетиламіна. Рівень рН встановлювали на значенні 7,2, використовуючи фосфорну кислоту. Об'єм доводили до 1000 мл водою, після чого фільтрували розчин через мембранний фільтр з діаметром пор 0,45 мкм і проводили дегазацію. Елюент Б складався з ацетонітрилу. Швидкість рухомої фази була 1,2 мл/хв, при цьому колонку утримували при кімнатній температурі, а об'єм зразка становив 20 мкл. Детектування виконували за допомогою спектрофотометричного детектора на довжині хвилі 226 нм.

Для приготування випробувального розчину, приблизно 1,0 г (точна наважка) мазі поміщали у мірну колбу об'ємом 100 мл, додавали 30 мл 96 % етилового спирту та перемішували на магнітній мішалці протягом 30 хвилин. Потім додавали 40 мл води і перемішували ще 20 хв. Після цього додавали 25 мл елюенту Б, обробляли розчин на ультразвуковій бані протягом 5 хвилин, доводили об'єм до 100 мл ацетонітрилом, перемішували та фільтрували через мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм.

Для приготування стандартного розчину 1, 100 мг (точна наважка) декаметоксину розчиняли в мірній колбі об'ємом 100 мл, додаючи 80 мл 96 %

етилового спирту та перемішуючи на ультразвуковій бані до повного розчинення. Об'єм розчину доводили до мітки тим самим розчинником.

Для приготування стандартного розчину 2, 15 мг (точна наважка) метилурацилу розчиняли в мірній колбі об'ємом 100 мл з додаванням 80 мл 96 % етилового спирту, перемішуючи на ультразвуковій бані до повного розчинення. Об'єм доводили до мітки тим самим розчинником.

Підготовка стандартного розчину для кількісного визначення декаметоксину та метилурацилу. У мірну колбу об'ємом 100 мл додавали 1 мл стандартного розчину 1 і 2 мл стандартного розчину 2, потім доливали 20 мл 96 % етилового спирту, 40 мл води та 25 мл ацетонітрилу, перемішуючи суміш протягом 10 хвилин. Після цього об'єм розчину доводили до мітки ацетонітрилом. Отриманий розчин фільтрували через мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм.

Перевірка придатності хроматографічної системи підтвердила її відповідність вимогам, оскільки були виконані наступні критерії: ефективність хроматографічної колонки щодо піків декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду на хроматограмі розчинів порівняння перевищувала 1000 теоретичних тарілок; коефіцієнт симетрії піків декаметоксину та метилурацилу не перевищував 2,0; відносне стандартне відхилення для площ піків декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду було менше 2,0 %. Дослідження показали, що часи утримання піків декаметоксину та метилурацилу у випробувальних та порівняльних розчинах збігалися з точністю ± 2 %.

Запропоновані умови хроматографічного аналізу методом ВЕРХ забезпечують високу селективність та ефективність розділення. Приблизний час утримання піків декаметоксину складав 18,4 хв, а метилурацилу – 9,75 хв. Приготування стандартного розчину для кількісного визначення декаметоксину та метилурацилу (рис. 2.12 та 2.13).

У табл. 2.13 представлені результати кількісного визначення декаметоксину та метилурацилу в розробленому ЛЗ – МДМ-мазь.

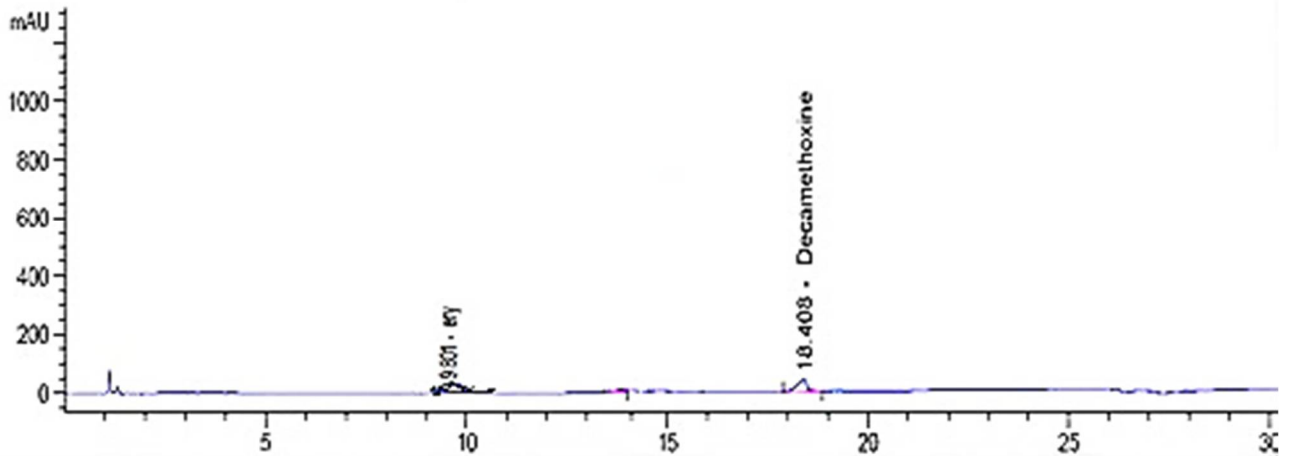


Рисунок 2.12 – Хроматограма стандартного розчину кількісного визначення декаметоксину та метилурацилу

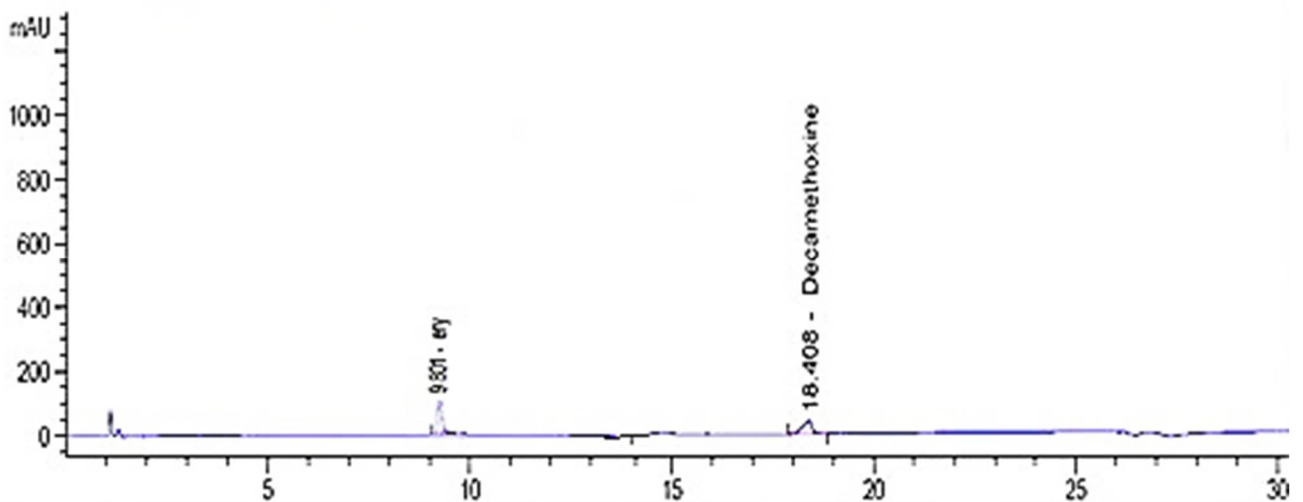


Рисунок 2.13 – Хроматограма розчину, що випробується

Доведено, що вміст декаметоксину в 1 г препарату становить 0,964 мг (при нормативі 0,9–1,1 мг), а метилурацилу – 29,85 мг (при нормативі 27–33 мг).

Кількісне визначення ментолу в МДМ-мазі проводили методом газової хроматографії згідно ДФУ 2.0 [38].

Готували випробувальний розчин наступним чином: точно зважений приблизно 1,0 г препарату переносили у мірну колбу об'ємом 25,0 мл. Додаючи 15,0 мл етанолу Р, ретельно перемішували на магнітній мішалці до повного розчинення. Після цього розчин досягали позначки тим самим розчинником і ще раз перемішували.

Таблиця 2.13 – Кількісний вміст інгредієнтів у препараті МДМ-мазь

| Інгредієнти | Вміст | Встановлено | | |
|--------------|-------------------|-------------|----------|---|
| | | мг/г | відсоток | характеристика |
| Декаметоксин | 0,9–1,1 мг/г | 0,96 | 96 | X=94,40 S _(X) =1,14 S=0,51 ε=±1,47 % X±S _{x̄} =94,40±0,51 |
| | | 0,98 | 98 | |
| | | 0,95 | 95 | |
| | | 0,97 | 97 | |
| | | 0,96 | 96 | |
| | | сер. 0,964 | | |
| Метилурацил | 27,0–33,0 мг/г | 29,79 | 99,30 | X=99,49 S _(X) =0,48 S=0,22 ε=±0,60 % X±S _{x̄} =99,49±0,22 |
| | | 29,93 | 99,76 | |
| | | 29,93 | 99,76 | |
| | | 29,97 | 99,90 | |
| | | 29,62 | 98,73 | |
| | | сер. 29,85 | | |

Для підготовки стандартного розчину А використовували мірну колбу об'ємом 10,0 мл, в яку помістили приблизно 50,0 мг стандартного робочого зразка ментолу. Після додавання 5,0 мл етанолу Р і перемішування до повного розчинення, об'єм розчину доводили до позначки тим самим розчинником і перемішували.

Для підготовки розчину порівняння В використовували мірну колбу об'ємом 25,0 мл, в яку додали 1,0 мл стандартного розчину А. Після додавання етанолу Р до позначки, розчин перемішували.

Хроматографічний аналіз проводили на газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором за наступними умовами: використовували капілярну кварцову колонку Optima 624 з полі[(ціанопропіл)(феніл)] [диметил]силоксаном Р розміром 30 м × 0,53 мм і товщиною шару 3,0 мкм. Температура колонки становила 190 °С з приростом температури 40 °С/хв, температура блоку введення зразка – 260 °С, температура детектора – 280 °С. Газ-носії-гелій для хроматографії Р і швидкість його руху – 7 мл/хв, об'ємна

швидкість – 30 мл/хв, поділ потоку – 1:10. Об'єм ін'єкції становив 5 мкл, загальний час аналізу – 11 хв.

Час виходу піків ментолу на хроматограмі випробувального розчину мав збігатися з часом виходу піків на хроматограмі розчину порівняння В. Аналіз проводили через обидва розчини за вищезазначеними умовами.

Для перевірки придатності хроматографічної системи оцінювали ефективність хроматографічної колонки за піком ментолу з хроматограми розчину порівняння стандартного робочого зразка ментолу, яка мала складати не менше 2000 теоретичних тарілок, і відносне стандартне відхилення при хроматографуванні розчину порівняння, не повинне перевищувати 3,0 %.

Для підтвердження специфічності методики визначення ментолу в мазі виконали зразок плацебо мазі МДМ-мазь без ментолу. Підготовку розчину плацебо мазі проводили так само, як і випробуваний розчин мазі МДМ-мазь.

Хроматограми випробуваного розчину мазі МДМ-мазь, розчину порівняння та розчину плацебо наведено на рис. 2.14.

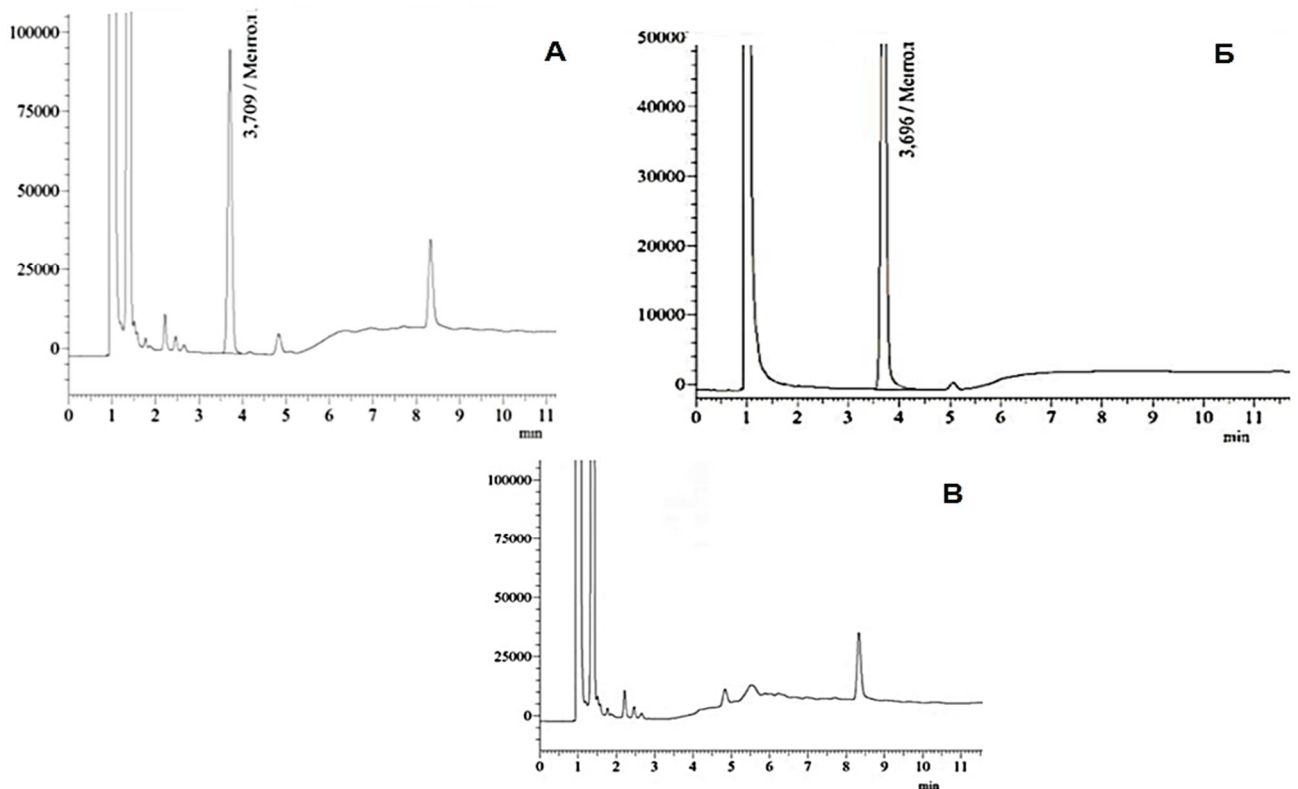


Рисунок 2.14 – Хроматограми: випробуваного розчину (А), розчину порівняння (Б), розчину плацебо (В)

У табл. 2.14 наведені результати досліджень кількісного визначення ментолу в розробленому ЛЗ – МДМ-мазь.

Доведено, що вміст ментолу в 1 г препарату складає 4,928 мг (при нормі 4,5–5,5 мг).

Кріогель. Методологію виявлення та визначення декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду у кріогелі виконували з використанням рідинного хроматографа «Agilent 1100» за допомогою методу ВЕРХ. В якості хроматографічної колонки використовувалась Symmetry C18 розміром 150 мм × 3,9 мм, заповнена октилсилільним сорбентом силікагелю для хроматографії Р з розміром часток 4 мкм.

Таблиця 2.14 – Кількісний вміст ментолу у препараті МДМ-мазь

| Інгредієнти | Вміст | Встановлено | | |
|-------------|--------------|-------------|----------|------------------------------------|
| | | мг/г | відсоток | характеристика |
| Ментол | 4,5–5,5 мг/г | 4,96 | 99,2 | $X=98,56$ |
| | | 4,94 | 98,8 | $S_{(X)}=0,43$ |
| | | 4,92 | 98,4 | $S_{\bar{x}}=0,19$ |
| | | 4,91 | 98,2 | $\varepsilon=\pm 0,54 \%$ |
| | | 4,91 | 98,2 | $X \pm S_{\bar{x}}=98,56 \pm 0,19$ |
| | | 4,928 | | |

Умови хроматографування включали елюент А, що містив 2,73 г калію дигідрофосфату розчиненого в 900 мл високоочищеної води, додавання 1 мл триетиламіну та корекцію рН до 7,2 за допомогою фосфорної кислоти. Об'єм розчину досягали до 1000 мл водою, після чого фільтрували через мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм та проводили дегазацію.

Елюент Б складав ацетонітрил, зі швидкістю рухомої фази 1,2 мл/хв. Хроматографічний аналіз проводили при кімнатній температурі з використанням детектора, що фіксував спектри за довжиною хвилі 226 нм.

Для підготовки випробувального розчину кріогелю точно зважений об'єм приблизно 0,5 г поміщали в мірну колбу на 100 мл, додавали 30 мл етилового

спирту (96 %) та перемішували протягом 30 хвилин на магнітній мішалці. Після додавання 40 мл води та перемішування протягом 20 хвилин, до розчину додавали 25 мл рухомої фази В, піддавали ультразвуковому впливу протягом 5 хвилин. Завершення процесу полягало у доведенні об'єму розчину ацетонітрилом, після чого проводили фільтрацію через мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм.

Для підготовки стандартних розчинів провели наступні кроки: стандартний розчин 1 містив 100 мг стандартного зразка декаметоксину, розчиненого в мірній колбі на 100 мл з додаванням 80 мл етилового спирту (96 %) та перемішуванням на ультразвуковій бані до повного розчинення. Точно такі ж дії провели для стандартного розчину 2, який містив 200 мг стандартного зразка лідокаїну гідрохлориду.

Стандартний розчин для кількісного визначення декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду приготували у мірній колбі на 100 мл, в яку помістили 1 мл стандартного розчину 1 та 2 мл стандартного розчину 2. До розчину додавали 20 мл етилового спирту (96 %), 40 мл води та 25 мл ацетонітрилу, перемішували протягом 10 хвилин. Після цього розчин доводили до мітки ацетонітрилом та фільтрували через мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм.

Перевірка придатності хроматографічної системи показала, що вона відповідає вимогам, оскільки були виконані наступні умови: ефективність хроматографічної колонки відносно піків декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду на хроматограмі розчинів порівняння перевищувала 1000 теоретичних тарілок, коефіцієнт симетрії піків не перевищував 2,0, а відносне стандартне відхилення для площ піку було менше 2 %.

Дослідження показали, що час утримання піків декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду у випробуваних та порівняльних розчинах збігався з точністю ± 2 %. Запропоновані умови хроматографічного дослідження методом ВЕРХ гарантували достатню селективність та ефективність розділення.

Експериментальними дослідженнями доведено, що приблизний час утримання піку декаметоксину складав 18,41 хв, лідокаїну гідрохлориду 13,57 хв (рис. 2.15 та 2.16).

У таблиці 2.15 подані результати аналізу вмісту активних речовин у розробленому криогелі. Дослідження показали, що кількість декаметоксину в 1 грамі препарату складає 43,38 мг (при нормі від 39,42 до 48,18 мг), а лідокаїну гідрохлориду – 2,18 мг (при нормі від 1,98 до 2,42 мг).

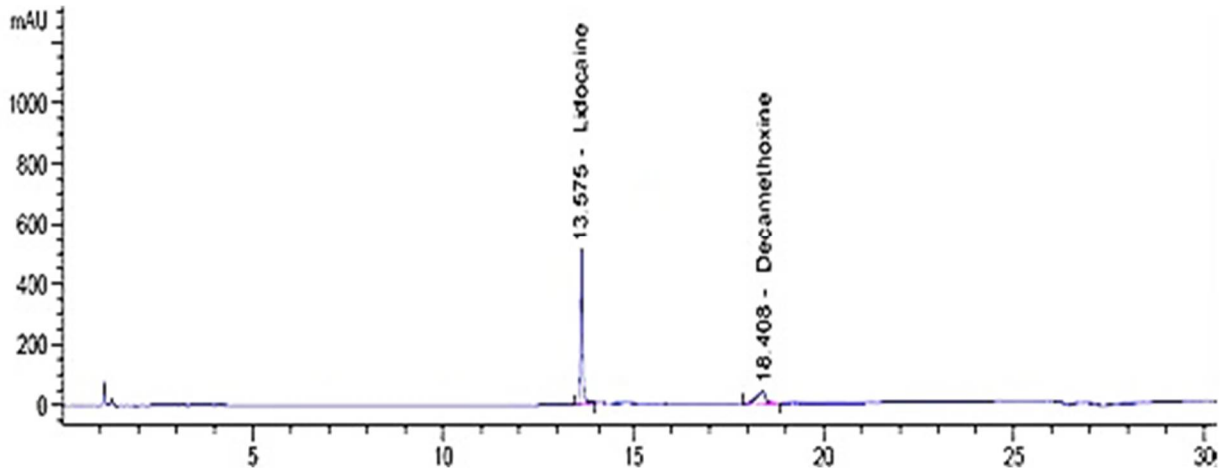


Рисунок 2.15 – Хроматограма стандартного розчину кількісного визначення декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду в криогелі

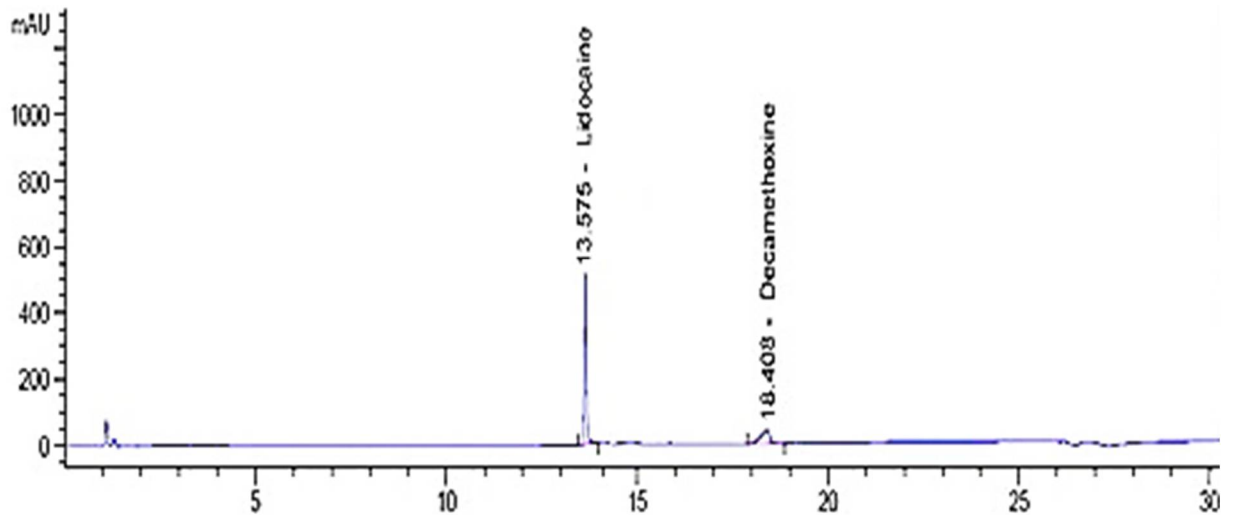


Рисунок 2.16 – Хроматограма розчину, що випробується

Таблиця 2.15 – Кількісний вміст інгредієнтів у криогелі

| Інгредієнти | Вміст | Встановлено | | |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------|---------------------------|
| | | мг/г | відсоток | характеристика |
| Декаметоксин | 39,42– 48,18 мг/г | 42,16 | 97,12 | $X=96,3$ |
| | | 42,21 | 97,30 | $S_{(x)}=1,52$ |
| | | 43,15 | 99,47 | $\bar{Sx}=0,88$ |
| | | 42,51 | | $\varepsilon=\pm 2,55 \%$ |
| | | $X\pm\Delta X=96,3\pm 2,55$ | | |
| Лідокаїну гідрохлорид | 1,98–2,42 мг/г | 2,08 | 96,74 | $X=99,2$ |
| | | 2,13 | 97,71 | $S_{(x)}=0,27$ |
| | | 2,17 | 99,54 | $\bar{Sx}=0,44$ |
| | | 2,13 | | $\varepsilon=\pm 3,1 \%$ |
| | | $X\pm\Delta X=99,2\pm 3,1$ | | |

Висновки до розділу 2

1. Розроблено методологію створення ЛЗ місцевого застосування для лікування ран постраждалих на догоспітальному етапі. Дослідження полягало у визначенні перспективності розробки ЛЗ із врахуванням їх специфічної дії та доступності на фармацевтичному ринку. В результаті проведеного наукового пошуку встановлено, що для лікування ран найбільш поширеними активно діючими речовинами є субстанції з антимікробною, протизапальною, ранозагоювальною дією, а також речовини з анестезувальною активністю. Препарати представлені у формі розчинів, мазей, кремів, гелів та інших форм, що дозволяє вибрати найбільш зручний варіант для пацієнта.

2. Концептуально створено алгоритм проведення дослідження, який базується на системному підході до аналізу системо-утворюючих зв'язків між дослідницькими блоками. Цей алгоритм включає інформаційно-пошуковий,

технологічно-дослідницький, фармакокінетичний, мікробіологічний та фармакологічний блоки досліджень ЛЗ.

3. Проведені маркетингові дослідження та визначені основні тенденції вітчизняного ринку ЛЗ групи D та підгруп D03, D06, D07, D08, які використовуються для лікування ранового процесу. Аналіз ЛЗ групи D03, D06, D07, D08 показав, що ЛЗ представлені різними дисперсійними середовищами. Крім того, була проведена сегментація асортименту ЛЗ групи D за лікарськими формами, що показала домінування розчинів (36,3 %), мазей (33,1 %) і кремів (23,5 %), які складають основну частину асортименту. Заслужують на увагу перспективні ЛФ, такі як гель (2,1 %), аерозоль (2,7 %) та спрей (2,7 %), які останніми роками збільшили свою присутність на ринку України. З цих даних можна зробити висновок, що ринок ЛЗ для лікування ранового процесу динамічно змінюється, а дослідження такого ринку дозволяє виявити тенденції та перспективи розвитку цієї галузі.

4. Проаналізовано динаміку продажу ЛЗ, які широко використовуються у медичній практиці для лікування ран. За результатами дослідження встановлено, що лідерами сегмента є ЛЗ, які містять антисептики або антимікробні препарати, такі як хлорамфенікол, декаметоксин, офлоксацин, діоксидин та метронідазол. Аналіз показав, що понад половина сегмента займає хлорамфенікол, який часто використовується у комбінації з метилурацилом. У формі монопрепаратів антимікробні ЛЗ представлені декаметоксином, діоксидином та метронідазолом.

5. Аналіз ринку антимікробних засобів для лікування ранового процесу показав, що найчастіше вони комбінуються з анестетиками (лідокан) або ранозагоювальними засобами (метилурацил). Такі комбіновані препарати є найбільш популярними серед споживачів. Найбільш стабільну тенденцію до зростання продажу мають метронідазол, лідокан, діоксидин з лідоканом та метилурацил з мірамістином. Ці результати свідчать про те, що споживачі більш віддають перевагу комбінованим препаратам, що містять антимікробні та інші компоненти, що сприяють швидкому загоєнню ран. Така структура продажу може вказувати на потребу у зручніших та більш ефективних методах лікування

ранових процесів, що можуть бути задоволені за допомогою комбінованих препаратів.

6. Дослідження структури продажу показує, що попит на препарати у формі мазі значно перевищує попит на інші форми м'яких ЛЗ, такі як креми та гелі. Зокрема, більше 2/3 продажу в упаковках становлять мазі, і ця частка продовжує зростати. На даний момент, сегмент кремів та гелів представлений дуже обмежено – лише один препарат у формі гелю (Метрогіл) та один препарат у формі крему (Розамет). Такий розподіл у різних формах м'яких ЛЗ є результатом того, що більшість сегменту представлена препаратами, що містять левомеколь від різних виробників, і зазвичай вони випускаються у формі мазей. Інші форми, такі як крем та гель, менш поширені в цьому сегменті. Однак, найбільш стабільну тенденцію до зростання продажу мають метронідазол, діоксидин з лідокаїном та метилурацил з мірамістином, що може призвести до зміни структури продажу м'яких ЛЗ у майбутньому.

7. На основі аналізу фармацевтичного ринку України було встановлено, що ранові пов'язки є одним із найбільш поширених засобів для лікування різноманітних видів порізів та ран. Проте, на сьогоднішній день не існує матеріалу, який би враховував усі сучасні уявлення про процес загоєння ран та відповідав всім сучасним вимогам. Таким чином, розробка сучасної ранової пов'язки з урахуванням усіх факторів процесу загоєння є невирішеною проблемою. У зв'язку з цим, для лікування різноманітних видів ран, залежно від їх локалізації та етапу ранового процесу, важливо використовувати більш широкий асортимент ЛЗ та ЛФ місцевої дії, що дозволить покращити ефективність лікування різноманітних видів порізів та ран.

8. Наведено характеристику властивостей АФІ та допоміжних речовин, що використовуються при розробці та дослідженні ЛЗ для лікування ранового процесу.

9. Визначено комплекс методів наукового дослідження, необхідних для розробки оптимального складу та створення ефективної технології гідрогелевих

лікарських засобів з анестезуючим, антимікробним, антибактеріальним та протизапальним впливом для лікування ран.

10. Визначені методики технологічного контролю якості ЛЗ. Результати дослідження кількісного вмісту АФІ для криогелю, гідрогелю та мазі мають наступні значення: вміст декаметоксину в 1 г криогелю складає $43,38 \pm 0,87$ мг (норма при випуску від 39,42 мг до 48,18 мг); вміст лідокаїну гідрохлорид в 1 г криогелю складає $2,18 \pm 0,04$ мг (норма при випуску від 1,98 мг до 2,42 мг); вміст лідокаїну гідрохлорид в 1 г гідрогелю складає $19,11 \pm 0,38$ мг (норма при випуску від 12 мг до 22 мг); вміст цефтриаксону в 1 г гідрогелю складає $0,59 \pm 0,01$ мг (норма при випуску від 0,54 мг до 0,66 мг); вміст метронідазолу в 1 г гідрогелю складає $4,93 \pm 0,1$ мг (норма при випуску від 4,5 мг до 5,5 мг); вміст метилурацилу в 1 г мазі складає $29,85 \pm 0,6$ мг (норма при випуску від 27 мг до 33 мг); вміст декаметоксину в 1 г мазі складає $0,964 \pm 0,02$ мг (норма при випуску від 0,9 мг до 1,1 мг); вміст ментолу в 1 г мазі складає $4,928 \pm 0,1$ мг (норма при випуску від 4,5 мг до 5,5 мг).

Результати експериментальних досліджень даного розділу висвітлені у статтях зарубіжних наукових видань [314, 386, 387], статті наукових фахових видань України [151], матеріалах конференцій [97, 103, 104, 111, 122, 133, 134, 153, 157, 158, 159, 361], навчальних посібниках [72, 149], нормативно-правовому документі [12] та захищено свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір [127].

РОЗДІЛ 3

ТЕОРЕТИКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ СТВОРЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ФОРМІ КРІОГЕЛЮ З ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ТА ДЕКАМЕТОКСИНОМ

Полімерні матеріали спроможні утворювати депо для АФІ [26, 27]. Тому можна спрогнозувати (або запрограмувати) кінетику вивільнення АФІ з композиції, а також проникнення їх через шкірні покриви та слизові оболонки [16, 246]. У роботах вчених [119, 177] вивчені полімерні системи під назвами «чутливі полімери», «розумні полімери» [131, 238], які спроможні утримати різкі конформаційні переходи при малих змінах зовнішніх умов. До таких полімерів відносяться рідкозшиті полімерні гідрогелі з високим ступенем набухання в рідинах [58, 92, 184, 366].

Рядом вчених [262, 385, 402] розроблено метод отримання пористих гідрогелів на основі зшитого ПВС. Перевага таких гідрогелів на основі ПВС полягає у здатності композиції поглинати та утримувати певну кількість рідини. Крім того їх абсорбційно-десорбційні властивості дають змогу використовувати їх як зволожувальний компонент для ранового покриття. Згідно з сучасним уявленням про лікування ран [51, 104, 115, 368] необхідною умовою є зволоження рани, що значно знижує травматичність від покриття та збільшує терапевтичний ефект лікування.

Механізм дії гідрогелів полягає у тому, що полімери в розчинах утворюють пори, які абсорбують ексудат та стимулюють епітелізацію ран. Крім того, АФІ, які вводяться до складу гідрогелю, упаковуються в цих порах, утворюючи депо. При зіткненні з рідиною відбувається абсорбція рідини полімером (гідрогелем), набухання полімеру, що сприяє розтягненню ланцюгів полімеру та вивільнення АФІ безпосередньо на ранову поверхню. Цей процес відбувається протягом певного часу, що забезпечує пролонгованість системи. Даний процес завдяки комбінації полімерів (синтетичні, синтетичні з природними) і мономерів можна

запрограмувати. У таких системах [29] використовується механізм вивільнення АФІ за рахунок набухання системи [20].

Пролонгація дії АФІ залежить у тому числі і від значення молекулярної маси полімеру [20]. В основі функціонування даної системи доставки лежать невисокі швидкості дифузії, що забезпечують ефект контрольованої пролонгації [29].

Швидкість вивільнення АФІ з депо-гідрогелю залежить від ступеня зшивання полімеру: чим сильніше зшивання, тим складніше відбувається розкриття пор полімеру і тим повільніше йде вивільнення АФІ.

Серед природних полімерів певний інтерес викликають альгінат, хітозан, пектини [9, 20, 160]. Останні є біосумісними, біодеградуємими, нетоксичними та мають антимікробні, гемостатичні властивості. Завдяки даним властивостям природні полімери викликають інтерес для лікування ран в якості ранових покриттів.

У даному розділі нами математичними розрахунками обґрунтовано технологію отримання фармацевтичної композиції у формі кріогелю на основі полімеру ПВС [2, 42, 93, 66]. Вибір полімеру обумовлено властивостями, які наведені у розд. 1.

Згідно патенту [66] зшивання полімеру відбувається завдяки фізичному способу заморожування – розморожування. Авторами доведено, що для полімерів ПВС і Na-КМЦ при температурі $-15 - -30$ °С оптимальною є концентрація полімерів 10 %, при температурі $-15 - -20$ °С – 13 %, а при температурі $-10 - -30$ °С – 15 %. Спосіб отримання кріогелю включає в собі наступні стадії: розчинення самоструктурованих полімерів, заморожування при температурі -20 °С, витримування за такої температури протягом 24 год, потім розморожування при кімнатній температурі протягом 2–5 год.

На підставі даних показників отримання кріогелю, нами проведені дослідження щодо одержання зшитого (фізичний метод) кріогелю на основі полімеру ПВС.

Обґрунтування дослідження проведено нами на підставі математичних розрахунків.

3.1 Математичне обґрунтування отримання кріогелю

Для отримання полімерної плівки з розчину ПВС необхідно забезпечити міцність, зносостійкість, еластичність та прозорість готової плівки. Це досягається в першу чергу шляхом використання субстанції ПВС вищої якості. Крім того на дані показники впливають також ПГ і вода, що входять до складу полімерної основи.

Дослідженнями фізико-механічних характеристик полімерних плівок із ПВС експериментально доведено, що полімерна плівка може отримати вищевказану фізико-механічну характеристику технологічної якості при концентрації ПВС у розчині від 10 до 20 %.

З метою отримання полімерної плівки спершу розчиняють ПВС у воді, після чого додають пластифікатор, зокрема ПГ, гліцерин, ПЕО-400. Нами в якості пластифікатору обрано ПГ. Після повного розчинення ПВС у воді і додавання ПГ зменшується кількісна частка ПВС в загальному розчині. Тому для подальших досліджень нами отримано зразки розчину ПВС з концентрацією ПВС від 10 до 20 %. Необхідно відмітити, що ПГ, введений до складу розчину ПВС, змінює концентрацію ПВС по відношенню до вихідного розчину.

Для проведення експериментальних досліджень нами будуть враховані наступні показники: розмір полімерної плівки 10 см, який відповідає діаметру чашки Петрі, а товщина плівки повинна бути від 3 до 4 мм. Дані характеристики обґрунтовані у роботах проф. Л. Л. Давтян [9, 20, 31, 56]. Для зручності проведення розрахунків нами у подальшому буде обрано середнє значення показника товщини плівки – 3,5 мм.

Насамперед нам необхідно визначити об'єм розчину. Розрахунковий об'єм розчину полімеру визначали за формулою (3.1):

$$V = \pi r^2 S \rho , \quad (3.1)$$

де: V – об'єм розчину, г;

r – радіус чашки, см;

π – константа, що дорівнює 3,14;

S – товщина розчину, см;

ρ – питома маса розчину, г/см³.

У нашому випадку радіус чашки Петрі дорівнює 5 см, а товщина шару плівки – 0,35 см. Питоми вагу розчину розраховували як сумарне значення питомої маси кожного компоненту відносно до маси розчину. Враховуючи те, що полімерна маса складається із води з питомою масою $\rho_{\text{вода}}=1$ г/см³, ПГ з $\rho_{\text{ПГ}}=1,0363$ г/см³ та ПВС ($\rho_{\text{ПВС}}$ від 1,0190 г/см³ до 1,0310 г/см³), для попередніх розрахунків значення питомої маси (ρ) нами буде прийнято за середнім показником: $\rho=1,0204$ г/см³.

Підставляючи відповідні значення у формулу (3.1), нами розраховано об'єм розчину (V), що підлягає поливу на поверхню чашки Петрі:

$$V = 3,14 \times 5^2 \times 1,0204 \times 0,35$$

$$V=28,03 \text{ г}$$

Розрахунковий об'єм полімерного розчину складає 28,03 г. Через те, що полімерна маса складається з розчину ПВС і ПГ у співвідношенні 70 % до 30 % відповідно, нами для зручності розрахунковий об'єм полімерного розчину умовно буде взято за 30 г.

У першу чергу нами отримано розчин ПВС (20 г) з концентрацією від 10 % до 20 %. Кількісне співвідношення ПВС (y %) у розчині та масу об'єму розраховували за формулами (3.2) та (3.3).

$$C = \frac{M}{(m_1 + m_2)} 100 \% = \frac{M}{(m_{\text{вода}} + m_{\text{ПВС}})} 100 \% , \quad (3.2)$$

де: C – концентрація розчину ПВС, %;

$m_{\text{ПВС}}$ – маса ПВС, г;

$m_{\text{вода}}$ – маса води, г;

M – маса об'єму розчину, г.

Масу (г) об'єму розчину розраховували за формулою (3.3):

$$m_{\text{вода}} = M - m_{\text{ПВС}}, \quad (3.3)$$

де: M – маса об'єму розчину, г;

m – маса ПВС (води), г.

Розраховуємо кількість води та ПВС при різних концентраціях розчину для 10 % розчину ПВС:

$$m_{10} = \frac{C \times M}{100} = \frac{10 \times 20}{100} = 2 \text{ г}$$

відповідно:

$$m_{\text{вода}} = M - m_{10} = 20 - 2 = 18 \text{ г}$$

для 11 % розчину:

$$m_{11} = \frac{C \times M}{100} = \frac{11 \times 20}{100} = 2,2 \text{ г}$$

$$m_{\text{вода}} = M - m_{11} = 20 - 2,2 = 17,8 \text{ г}$$

для 12 % розчину:

$$m_{12} = \frac{C \times M}{100} = \frac{12 \times 20}{100} = 2,4 \text{ г}$$

$$m_{\text{вода}} = M - m_{12} = 20 - 2,4 = 17,6 \text{ г}$$

для 20 % розчину:

$$m_{20} = \frac{C \times M}{100} = \frac{20 \times 20}{100} = 4 \text{ г}$$

$$m_{\text{вода}} = M - m_{20} = 20 - 4 = 16 \text{ г}$$

Значення отриманих показників наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Розрахункова кількість води і ПВС у полімерному розчині

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

Водночас необхідно враховувати для подальших розрахунків значення параметрів згідно ДЕСТ (Додаток П).

Для отримання розчинів у мірну колбу додавали необхідну кількість води (згідно табличних даних) та ПВС. Вода повинна бути або очищеною, або дистильованою з показником рН 5,5–6,5. Колбу поміщали у водяну баню з температурою 70–75 °С при постійному перемішуванні (від 0,5 до 1,5 год) до повного розчинення ПВС. Розчин полімеру доводили до 20 г водою очищеною. Після отримання однорідної маси колбу залишали при кімнатній температурі до охолодження розчину на 0,5–1 год. До отриманої маси (20,0 г) додавали 10 г ПГ й отримали полімерну масу із загальною масою 30 г. Перемішували (повільно, щоб уникнути утворення бульбашок) протягом 30 хв до отримання гомогенної маси.

Отриману масу методом поливу переносили на скляну поверхню (чашки Петрі) діаметром 10 см. Кількість ПВС розраховували за формулою (3.4):

$$C_{\text{ПВС}} = \frac{m}{M} 100 \% , \quad (3.4)$$

де: $C_{\text{ПВС}}$ – вміст ПВС у розчині, %;

M – маса розчину;

m – вміст ПВС, г.

$$C_{\text{ПВС}1} = \frac{2}{30} \times 100 \% = 6,6 \%$$

Відповідно отримаємо:

$$C_{\text{ПВС}2} = \frac{2,2}{30} \times 100 \% = 7,3 \%$$

$$C_{\text{ПВС}3} = \frac{2,4}{30} \times 100 \% = 8,0 \%$$

$$C_{\text{ПВС}4} = \frac{2,6}{30} \times 100 \% = 8,6 \%$$

$$C_{\text{ПВС}5} = \frac{2,8}{30} \times 100 \% = 9,3 \%$$

$$C_{\text{ПВС}6} = \frac{3}{30} \times 100 \% = 10 \%$$

$$C_{\text{ПВС}7} = \frac{3,2}{30} \times 100 \% = 10,6 \%$$

$$C_{\text{ПВС}8} = \frac{3,4}{30} \times 100 \% = 11,3 \%$$

$$C_{\text{ПВС}9} = \frac{3,6}{30} \times 100 \% = 12 \%$$

$$C_{\text{ПВС}10} = \frac{4}{30} \times 100 \% = 13,3 \%$$

Кількісне співвідношення ПВС та води в чашці Петрі діаметром 10 см і масою 30 г наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Розрахункова концентрація розчинів ПВС у розчині полімеру

| Речовина, г | Концентрація речовин, % | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | C ₁₀ | C ₁₁ | C ₁₂ | C ₁₃ | C ₁₄ | C ₁₅ | C ₁₆ | C ₁₇ | C ₁₈ | C ₁₉ | C ₂₀ |
| ПВС | 6,6 | 7,3 | 8 | 8,6 | 9,3 | 10 | 10,6 | 11,3 | 12 | 12,7 | 13,3 |
| Вода | 13,3 | 12,7 | 12,0 | 11,3 | 10,7 | 10,0 | 9,3 | 8,7 | 8,0 | 7,3 | 6,7 |

Після отримання модельних зразків із різною концентрацією ПВС (C_{10%} – C_{20%}) нами проведена їх полімеризація. Всі зразки залишали при кімнатній температурі протягом 24 год. Протягом доби полімерні плівки по мірі їх сушіння набувають свою певну форму. Зразки знімали із скляної поверхні і висушували з наступним відважуванням.

Оскільки у плівках залишаються вільна вода/залишкові сухі речовини, то плівки в залежності від концентрації будуть мати різну масу.

Результати дослідження наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Розрахункова маса зразків (n=5; P 95%)

| Показник | Номер зразків | | | | | | | | | |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Концентрація ПВС, % | 6,6 | 7,3 | 8,0 | 8,6 | 9,3 | 10,0 | 10,6 | 11,3 | 12,0 | 13,3 |
| Маса, г | 25,22 ± 0,01 | 25,32 ± 0,02 | 25,36 ± 0,01 | 25,41 ± 0,02 | 25,47 ± 0,02 | 25,52 ± 0,01 | 25,52 ± 0,01 | 25,37 ± 0,01 | 25,24 ± 0,01 | 25,22 ± 0,01 |

Аналіз даних табл. 3.3 показав, що зі збільшенням концентрації ПВС збільшується маса зразків. Однак необхідно відмітити, що не спостерігається лінійна залежність між концентрацією ПВС у пливці та масою зразка (рис. 3.1).

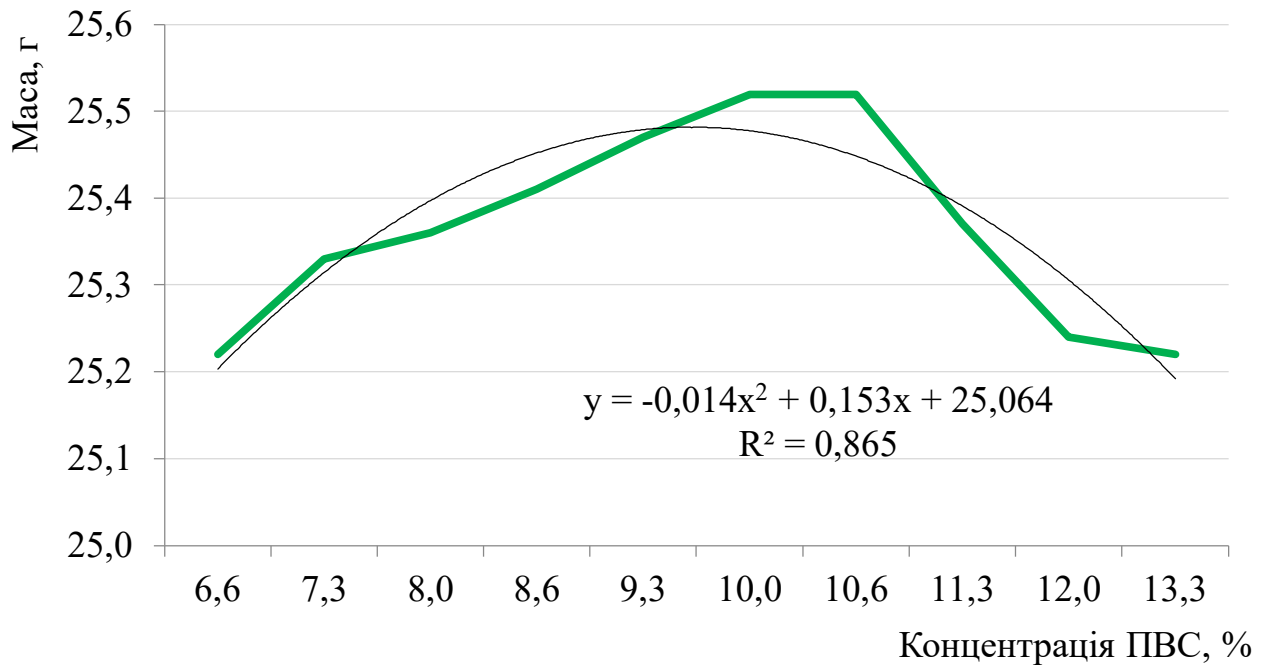


Рисунок 3.1 – Графічна залежність маси від концентрації ПВС

З рис. 3.1 видно, що збільшення маси зразка відбувається в 3 стадії: від 6,6 до 7,3 %; від 8,0 до 10,0 % і від 10,0 до 10,6 %.

Збільшення концентрації ПВС на 0,7 % (з 6,6 % до 7,3 %) маса зразка збільшується на 0,1 г (з 25,22 до 25,32 г).

При концентрації 8,0 % (від 7,3 до 8,0 %) спостерігається збільшення маси на 0,04 г. Подальше збільшення концентрації ПВС (з 10,6 до 11,3 %) призводить до зменшення маси зразків на 0,15 г. З даних рис. 3.1 видно, що в межах концентрацій 10,0–10,6 % утворюється плато. При даних значеннях концентрацій ПВС маса зразків складає 25,52 г.

Зменшення маси зразків відбувається зі збільшенням концентрації ПВС від 10,6 % до 13,3 %. Даний процес відбувається у 2 стадії: з 10,6 % до 12,0 % і з 12,0 % до 13,3 %. Маса зразків зменшується від 25,52 до 25,22 г. Зміна маси зразків, ймовірно, відбувається завдяки термодинамічним змінам, які відбуваються у полімерному розчині – зшивання полімеру або полімеризація полімеру.

З огляду на те, що в межах концентрацій ПВС 10,0–10,6 % максимальна маса зразка не змінюється і складає 25,52 г, нами за оптимальну обрано концентрацію ПВС 10 % у полімерному розчині (загальна кількість 30,0), що складається з розчину полімеру ПВС і ПГ у співвідношенні 70 % і 30 %. Технологічно для отримання розчину полімеру нам необхідно окремо виготовити розчин ПВС певної концентрації та до даного розчину додати ПГ. Щоб зберегти концентрацію ПВС у полімерній масі 10 %, необхідно виготовити зразки з концентрацією ПВС 15 % у кількості 20 г і додати ПГ у кількості 10 г.

Оптимальним вважається той зразок, який має мінімальну усадку і втрату маси по відношенню до розчину. Експериментальними даними нами встановлено, що втрата маси зразків (по відношенню до маси розчину) становить від 4,5 до 4,8 г. Доведено, що усадка в усіх зразках приблизно однакова (табл. 3.3, рис. 3.1).

Від самого початку нами проведені дослідження на полімерному розчині, який має масу 30 г. На підставі даного показника (30 г), нами розраховано усадку як розчину полімеру до зшивання (полімеризації), так і полімерної плівки після полімеризації за формулою (3.5):

$$S_p = \frac{V_p}{\pi r^2 \rho}, \quad (3.5)$$

де: S_p – товщина розчину, мм;

V_p – об'єм розчину, г;

r – радіус чашки, см;

ρ – питома маса розчину, г/см³.

До полімеризації:

$$S_p = \frac{V_p}{\pi r^2 \rho} = \frac{30}{3,14 \times 5^2 \times 1,04} = 3,67 \text{ мм}$$

Після полімеризації:

$$S_p = \frac{V_p}{\pi r^2 \rho} = \frac{25,52}{3,14 \times 5^2 \times 1,04} = 0,34 \text{ мм}$$

Аналізуючи математичні розрахунки щодо різниці (в мм) між діаметром чашки Петрі та остаточного діаметра полімерної плівки після промивки і сушіння,

можна стверджувати, що усадка (розмір усадки) є різниця між масою зразків, які відбуваються завдяки термодинамічним змінам у процесі полімеризації. Ця величина з 100 мм (діаметр розчину полімеру, що покриває чашку Петрі з діаметром 100 мм) зменшується до 98 мм (діаметр плівки після полімеризації). Тобто із розрахунку за формулою (3.6) усадка плівки складає 2 %:

$$y = \frac{D_p - D_p}{D_p} 100 \% = \frac{100 - 98}{100} 100 = 2 \% , \quad (3.6)$$

де: y – усадка, %;

D_p – діаметр розчину, мм;

D_p – діаметр полімеру, мм.

Враховуючи втрату маси зразків (4,5–4,8 г) при усадці 2 %, нами розраховано концентрацію ПВС у розчині за формулою (3.7):

$$C_{\text{ПВС}} = \frac{m_1}{m_0} 100 \% = \frac{4,5}{30} 100 \% = 15 \% , \quad (3.7)$$

де: $C_{\text{ПВС}}$ – концентрація ПВС, %;

m_1 – маса втрати, г;

m_0 – маса вихідного розчину.

Концентрація ПВС при показнику втрати маси 4,5 г встановить 15 %, а при масі 4,8 г – 16 %. Тобто оптимальною є концентрація ПВС від 15 % до 16 %. Нами для подальших досліджень буде використано показник концентрації 15 %.

Отже, математичним обґрунтуванням експериментальних даних нами встановлено, що оптимальною є концентрація ПВС у розчині полімеру 15 % [372].

З метою отримання об'ємного та рівномірного зшивання полімеру до розчину вводять агент, який сприяє зшиванню розчину або впливає на полімер β-опроміненням [121, 268, 385].

Авторами патенту [66] запропоновано метод зшивання полімерного розчину – криозшивання (метод заморожування).

Нами виготовлено модельний зразок наступного складу: розчин ПВС 15 % – 20,0 та ПГ – 10,0. Після цього по 20 г розчину полімеру вносили у чашки Петрі (25 чашок Петрі). Дослідженню піддавали 20 зразків, а 5 – залишали для

порівняльної характеристики. Чашки Петрі зі зразками поміщали в холодильник при постійній температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 6, 8, 10 і 12 год. По закінченню часу експерименту чашки Петрі (по 5 зразків) виймали з холодильника та залишали при кімнатній температурі для розморожування. Кімнатна температура, згідно ДФУ, дорівнює $15\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Нами проведені розрахунки виходячи із середньої температури $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Заморожування водних розчинів полімеру, їх витримування в кристалічному стані ($T < 0\text{ }^{\circ}\text{C}$) протягом певного часу з наступною стадією розморожування ($T > 0\text{ }^{\circ}\text{C}$) призводить до утворення кріогелю, що з точки зору реології характеризується як пружне тіло.

Утворення фази пружного тіла (гелю) відбувається на одній із стадій заморожування [289]: або безпосередньо під час заморожування вихідного розчину, або під час витримування зразків у стані заморожування, або у процесі розморожування зшитих кріогелів.

За нашими спостереженнями заморожування всіх зразків відбувається протягом 44–45 хв. Розморожування зразків відбувається протягом 47–48 хв незалежно від тривалості (часу) заморожування.

Процес заморожування і розморожування полімерних розчинів залежить від певних факторів: від швидкості охолодження, геометрії зразка, матеріалу підложки, часу заморожування.

Різниця у часі заморожування (44–45 хв) і розморожування (47–48 хв), ймовірно, обумовлена як інтенсивним охолодженням зразка, так і конвекцією повітря, що відрізняється замкнутістю простору камери холодильника.

У процесі заморожування і розморожування зразка відбувається отримання або виділення теплоти зі зразка. Кількість теплоти, отриманої або виділеної полімером, можна розрахувати на підставі формули питомої теплоємності (3.8).

$$C = \frac{Q}{M \times \Delta T}, \quad (3.8)$$

де: C – питома теплоємність, Дж/кг \times К;

Q – кількість теплоти, що отримає зразок при нагріванні/виділенні зі зразка при охолодженні, Дж;

ΔT – різниця між кінцевою та початковою температурою, К;

M – маса зразка, кг.

Полімерна маса складається з ПВС ($C_{\text{ПВС}} = 4186 \text{ Дж/кг}\times\text{К}$), води ($C_{\text{вода}} = 4200 \text{ Дж/кг}\times\text{К}$) та ПГ ($C_{\text{ПГ}} = 2483 \text{ Дж/кг}\times\text{К}$).

Питома теплоємність полімерної маси ($C_{\text{ПМ}}$) дорівнює:

$$\begin{aligned} C_{\text{ПМ}} &= \frac{M_{\text{В}} \times C_{\text{В}} + M_{\text{ПВС}} \times C_{\text{ПВС}} + M_{\text{ПГ}} \times C_{\text{ПГ}}}{M_{\text{В}} + M_{\text{ПВС}} + M_{\text{ПГ}}} = \\ &= \frac{0,017 \times 4200 + 0,003 \times 4186 + 0,01 \times 2483}{0,017 + 0,003 + 0,01} = \\ &= \frac{7,14 + 12,558 + 24,83}{0,03} = \\ &= 3626,3 \text{ Дж/кг}\times\text{К} = 3,6 \text{ кДж/кг}\times\text{°С} \end{aligned}$$

де: $M_{\text{В}}$; $M_{\text{ПВС}}$; $M_{\text{ПГ}}$ – маса води; ПВС; ПГ відповідно в полімерній масі, г;

$C_{\text{В}}$; $C_{\text{ПВС}}$; $C_{\text{ПГ}}$ – питома теплоємність води; ПВС; ПГ, Дж/кг \times К;

$C_{\text{ПМ}}$ – питома теплоємність полімерної маси, Дж/кг \times К;

Примітка: розрахунки наведені для полімерної маси на 30,0 г (0,03 кг).

Кількість теплоти Q визначаємо за формулою (3.9):

$$Q = C_{\text{ПМ}} \times M(t_1 - t_2) , \quad (3.9)$$

де: Q – кількість теплоти, що отримає зразок при нагріванні/виділене зі зразка при охолодженні, Дж;

$C_{\text{ПМ}}$ – питома теплоємність полімерної маси, Дж/кг \times °С;

M – маса полімеру, кг;

t_1 – середня кімнатна температура, °С;

t_2 – температура холодильника, °С.

$$Q = C_{\text{ПМ}} \times M(t_1 - t_2)$$

$$Q = 3,6 \text{ кДж/кг}\times\text{°С} \times 0,03 \text{ кг} \times 40 \text{ °С} = 4,32 \text{ кДж} = 4320 \text{ Дж}$$

$$1 \text{ Дж} = 0,2388 \text{ кал}$$

$$Q = 4320 \times 0,2388 = 1031,6 \text{ кал}$$

Отже, кількість теплоти, яку отримує зразок при розмороженні або віддає при заморожуванні, складає 1031,6 кал.

Після того, як після розморожування температура всіх зразків досягнула до кімнатної (20 °С) – їх занурювали у кювет із водою очищеною на 24 год при температурі води 20 °С. Ця процедура проведена з метою вивчення розчинності отриманих зразків у воді очищеній. У всіх зразках товщина полімерної плівки складає 3,5 мм з діаметром 98 мм.

Через 24 год експозиції зразки доставали з води очищеної, сушили і провели заміри діаметра та товщини полімерних плівок.

Результати експерименту наведено в табл. 3.4. та рис. 3.2 і 3.3.

Таблиця 3.4 – Зміна показників зразків у залежності від часу заморожування ($n=5$; $P 95 \%$)

| Показники | Заморожування при – 20°С протягом, год | | | | Без заморожування |
|-------------|--|------------|------------|------------|-------------------|
| | 6 | 8 | 10 | 12 | |
| Діаметр, мм | 92,01±3,23 | 94,01±3,07 | 94,04±2,31 | 94,04±2,71 | 89,11±2,31 |
| Товщина, мм | 1,71±0,01 | 1,90±0,01 | 1,91±0,03 | 1,91±0,01 | 1,42±0,02 |
| Маса, г | 11,71±1,37 | 13,65±1,21 | 13,65±1,19 | 13,65±1,46 | 9,0±1,09 |

Аналіз даних табл. 3.4 і рис. 3.2, 3.3 показав, що показники товщини, маси та діаметру зразків змінюють свої значення при заморожуванні протягом 8 год. З 8 по 12 год не спостерігається зміна показників, які вивчаються. Отже, нами для подальших досліджень буде обрано час заморожування 8 год.

Отже, нами встановлено, що для отримання полімерної плівки товщиною 3,5 мм і діаметром 98 мм необхідно полімерної маси 30 г. Тривалість часу заморожування зразків складає 8 год при температурі –20 °С (час заморожування – 8 год), а розморожування – 44–45 хв при кімнатній температурі (20 °С) [372].

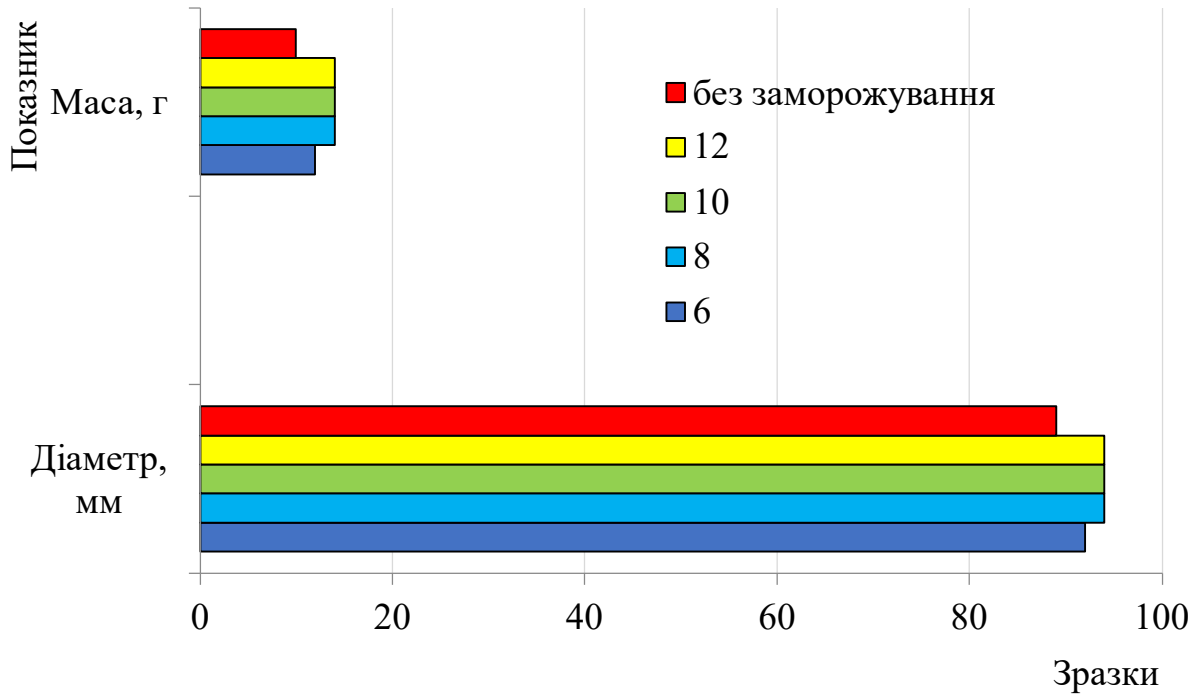


Рисунок 3.2 – Гістограма зміни діаметру та маси зразків у залежності від часу заморожування

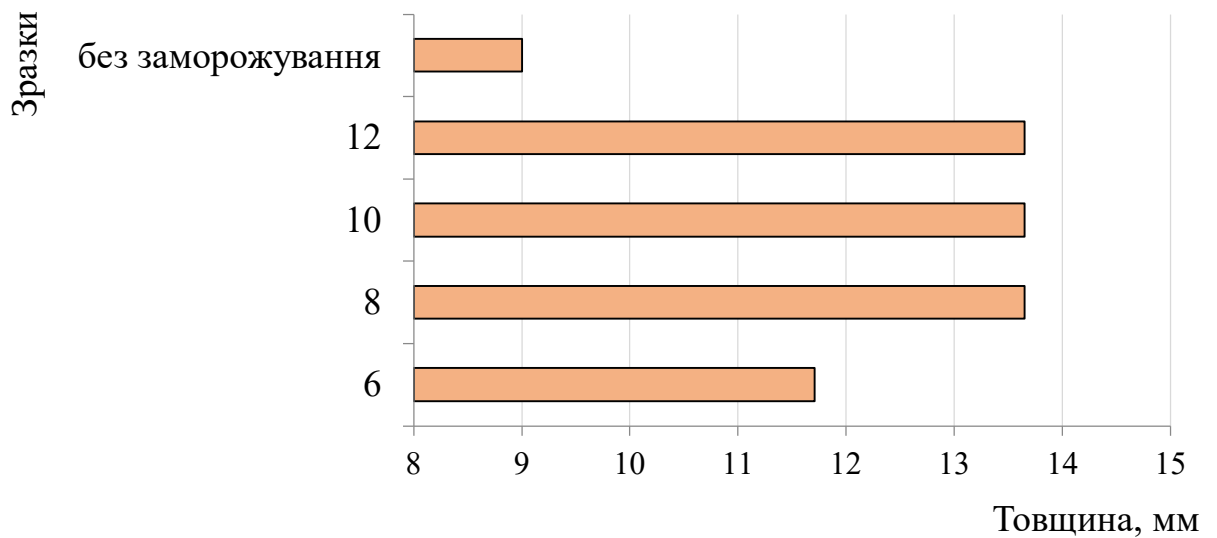


Рисунок 3.3 – Гістограма зміни товщини зразків у залежності від часу заморожування

Таким чином, нами математичними розрахунками обґрунтовано концентрацію ПВС (15 %), товщину (0,35 мм), масу (30 г), діаметр (98 мм),

відсоток усадки (2 %), час заморожування (8 год при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) і розморожування (44-45 хв при кімнатній температурі $20\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення технологічних і біофармацевтичних факторів створення фармацевтичний препарат композиції у формі криогелю з декаметоксином.

3.2 Експериментальне обґрунтування отримання криогелю

З метою підтвердження даних отриманих математичними розрахунками, нами формуються модельні зразки, які наведені в табл. 3.5.

Вибір оптимальних концентрацій лідокаїну гідрохлориду та декаметоксину базується на дослідженнях, поданих у розд. 4 і 5. Ці концентрації є орієнтованими і можуть бути детальніше виправдані з урахуванням різних фармацевтичних факторів, таких як методи введення і порядок застосування [102].

Таблиця 3.5 – Склад модельних зразків

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

У модельних зразках залишилися незмінними такі параметри: тривалість заморожування (8 год), час розморожування (45 хв), температура заморожування ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) і маса полімерної маси у розчині ПВС (15 %). При цьому нами не було витримано кількість полімерної маси (розрахунками нами доведено, що кількість полімерної маси повинна дорівнювати 30 г).

Потрібно відзначити, що при різних масах полімерного розчину та сталому діаметрі чашки Петрі (100 мм) можна отримати полімерну плівку з різною товщиною. Крім того, вид полімеру також впливає на товщину полімерної плівки. На основі наших спостережень варто зауважити, що товщина полімерної плівки збільшується при додаванні Na-КМЦ, КМЦ та ПГ до полімерної маси. Абсорбція рідини залежить від товщини плівки, тому в рамках нашого дослідження буде розраховано відсоток поглинання рідини.

Для початку було перевірено сумісність розчинів полімерів, а також їхню сумісність із лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином. Ці дослідження проводилися як одразу після виготовлення, так і через 3 та 24 год при кімнатній температурі. Тривалість спостереження протягом 3 год була обрана через те, що навіть при кімнатній температурі полімерні маси втрачають вологу завдяки конвекції та температурі повітря, і в полімерній масі починається процес плівкоутворення. Через 24 год полімерні плівки вже сформовані. Якщо протягом 24 год не відбувається утворення полімерної плівки або утворюється плівка, яка за своїми фізико-механічними характеристиками не відповідає вимогам до полімерних плівок [28, 53], такі зразки нами будуть відбраковані.

Сумісність перевіряли за показниками однорідності, розшарування, зміни кольору, запаху, агрегації часток та утворення осаду. Згідно з результатами проведених досліджень, встановлено, що всі зразки є однорідними, без ознак розшарування, і не спостерігаються жодні зміни (агрегація часток, осад, запах).

Усі створені експериментальні зразки поміщали в холодильник на 8 год при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Потім їх залишали на 45 хв при кімнатній температурі для розморожування. Після цього полімерні плівки розміром 1×1 см зважували та досліджували їх абсорбційні і десорбційні властивості протягом 96 год.

Результати експериментальних досліджень наведені на рис. 3.4 і 3.5.

Порівняльна оцінка кількості абсорбованої рідини показала, що показники зразків 1 (33%) і 2 (34%) майже однакові. Таким чином, лідокаїну гідрохлорид не має впливу на процес абсорбції рідини.

Кількість абсорбованої рідини через 2 год зростає у зразку 3 з 20,31% (після 1 год) до 40,13% (після 2 год). Це обумовлено наявністю в зразку № 3 ПГ, що забезпечує йому еластичність і пластичність. Крім того, завдяки ПГ, полімерна маса збільшується з 20,0 г до 30,0 г, що також сприяє підвищенню абсорбції зразка.

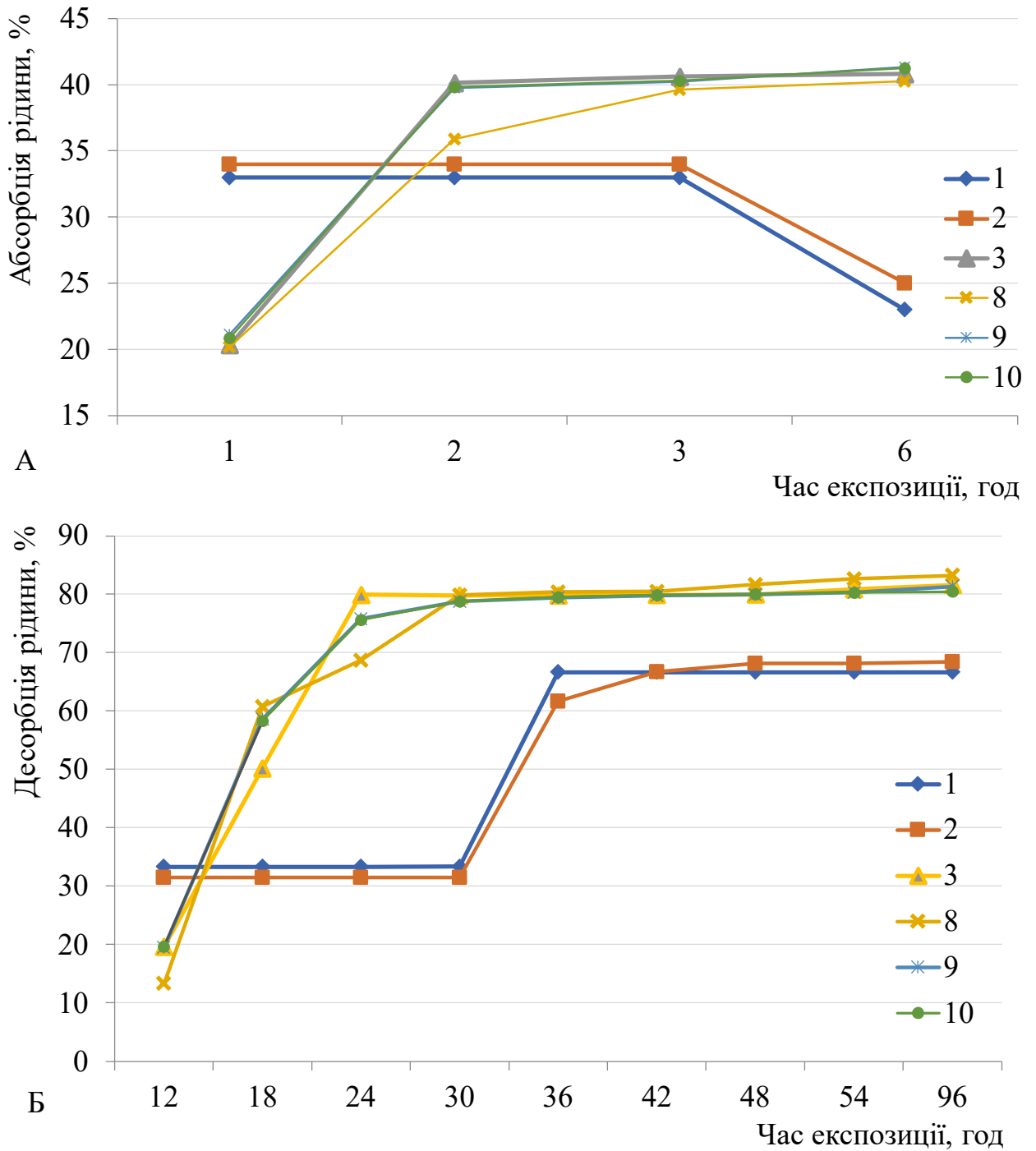


Рисунок 3.4 – Графік абсорбції (А) і десорбції (Б) зразків № № 1–3 і № № 8–10 (номери відповідають номерам модельних зразків табл. 3.5)

На основі вищевикладеного, можна зробити висновок, що зразки 3 і 8 відрізняються кількістю ПГ, проте концентрація ПГ (33,33% і 25,93% відповідно) не має впливу на їх абсорбційні властивості.

Зразки 3, 9 і 10, що містять абсорбуючі функціональні інгредієнти (АФІ), не виявили значних відмінностей у показниках абсорбційної здатності порівняно між собою.

Як відображено у розділі 3.4, зшиті полімерні кріогелі характеризуються значною кількістю пор, які займають основну частину об'єму зразка. Ця структура дозволяє рідині швидко абсорбуватися в напрямку до середини матриці завдяки капілярним силам, що призводить до швидкого набухання матеріалу, незалежно від його розміру. Проте кількість рідини, що поглинається матеріалом, обмежена. Рівновага при набуханні спостерігається протягом 2-5 годин. З 5-ї до 12-ї години експозиції відбувається процес десорбції, що означає, що через 12 годин матеріал втрачає таку ж кількість рідини, яку він здобув за першу годину.

Протягом 12 годин експозиції розпочинається процес десорбції, який триватиме протягом наступних 96 год. Це означає, що протягом цього періоду можна очікувати поступове вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що забезпечить пролонгований терапевтичний ефект за рахунок основи композиції.

Порівняння абсорбційних показників між зразками № 1 і 2; № 3 і 8; а також між № 3, 9 і 10 показало, що значення цих показників практично однакові. Процеси десорбції цих зразків схожі на процеси їх абсорбції.

На основі аналізу процесу абсорбції та десорбції зразків № 4–7 (рис. 3.5 А), виявлено, що зразок 7 досягає максимальної кількості поглиненої рідини протягом 30 год, а зразок 5 показав абсорбцію на рівні 100,35 % за 24 год.

Зразки 4 і 6 відрізняються один від одного за вмістом 15 % розчину ПВС та наявністю ПГ у зразка № 6. Абсорбція рідини у зразка № 6 перевищує ту, що у зразка № 4, що, на нашу думку, може бути пов'язано з наявністю ПГ.

На основі порівняльних досліджень, викладених на рис. 3.4 і 3.5, підтверджено припущення про те, що присутність ПГ у кріогелі сприяє

підвищенню здатності зразків до абсорбції рідини. Отже, тривалість дії композиції залежить, у тому числі, від наявності ПГ у складі зразка. За показником абсорбції рідини всі зразки можна розташувати в такій послідовності: $4 < 6 < 5 < 7$, щодо десорбції ж порядок буде наступним: $7 > 5 > 6 > 4$.

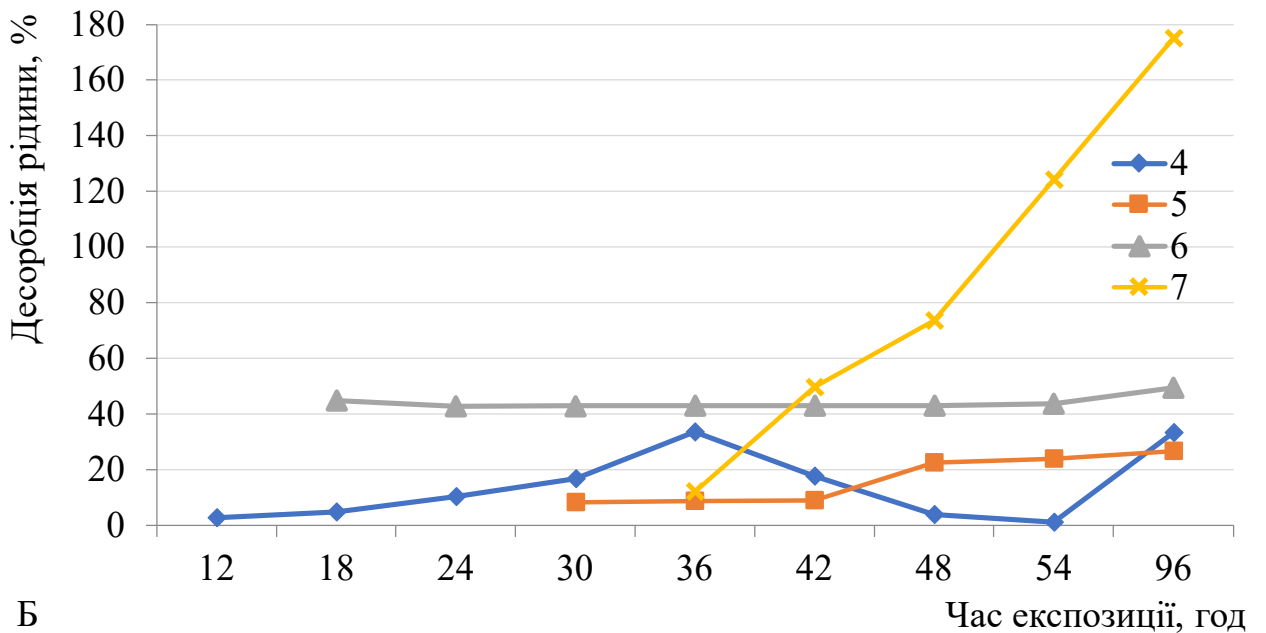
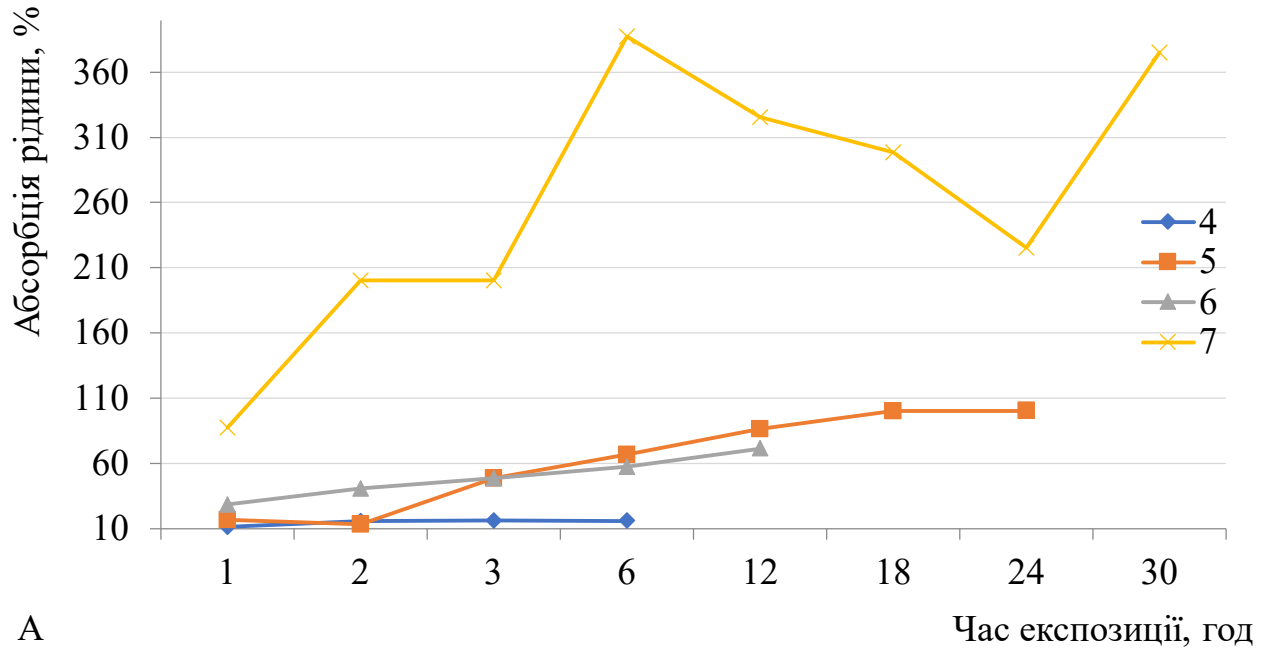


Рисунок 3.5 – Графік абсорбції (А) і десорбції (Б) зразків № № 4–7 (номери відповідають номерам зразків табл. 3.5)

На основі даних з рис. 3.4 можна зауважити, що криві для зразків 3, 8, 9 і 10 майже ідентичні як для процесу абсорбції, так і для десорбції. Перші дві години характеризуються активним поглинанням рідини, після чого спостерігається рівномірне насичення до шести годин. Починаючи з 12-ої години, починається фаза десорбції, де криві демонструють стабільний характер. Оскільки зразок № 10 відрізняється наявністю АФІ від зразків № 3, 8 і 9, обрано його для подальших досліджень.

Порівнюючи сорбційну активність зразків на рис. 3.4 і 3.5, можна стверджувати, що зразки 3, 8, 9 і 10 демонструють рівномірне поглинання рідини протягом тривалого періоду часу. Оскільки зразок № 10 виявив стабільну сорбційну активність, його обрано для подальших досліджень.

Повторне заморожування криогелю. Згідно даних літератури [289] особливостями криогелів є підвищення їх жорсткості в результаті багаторазового заморожування і розморожування.

З даною метою нами було проведено повторне заморожування зразка № 10 і вивчено сорбційна здатність його (розд. 2). Після розморожування зразка (протягом 47–48 хв) повторно заморожували протягом 8 год. Результати дослідження наведені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6 – Показники полімерної плівки після заморожування

| Показники | Заморожування при -20°C протягом | | Без заморожування |
|-------------|--|------------------------|-------------------|
| | 8 год | 8 год | |
| | Однократне заморожування | Повторне заморожування | |
| Діаметр, мм | $94,01 \pm 3,07$ | $93,23 \pm 3,64$ | $89,11 \pm 2,31$ |
| Товщина, мм | $1,90 \pm 0,01$ | $1,86 \pm 0,02$ | $1,42 \pm 0,02$ |
| Маса, г | $13,65 \pm 1,21$ | $13,12 \pm 1,91$ | $9,0 \pm 1,09$ |

На основі результатів в табл. 3.6 видно, що після повторного заморожування в порівнянні з одноразовим заморожуванням або без нього спостерігається зменшення діаметра, товщини та маси полімерної плівки. Цей процес призводить

до ущільнення структури матеріалу, що в свою чергу впливає на фізико-механічні характеристики плівки: зменшується її еластичність і збільшується жорсткість. Важливо відзначити, що збільшення жорсткості не призводить до зростання крихкості у цих зразках.

Перед повторним заморожуванням можна надати полімерній плівці необхідну геометричну форму, що робить їх потенційно корисними для медичного застосування, зокрема в ендопротезуванні.

Результати дослідження наведені в рис. 3.6.

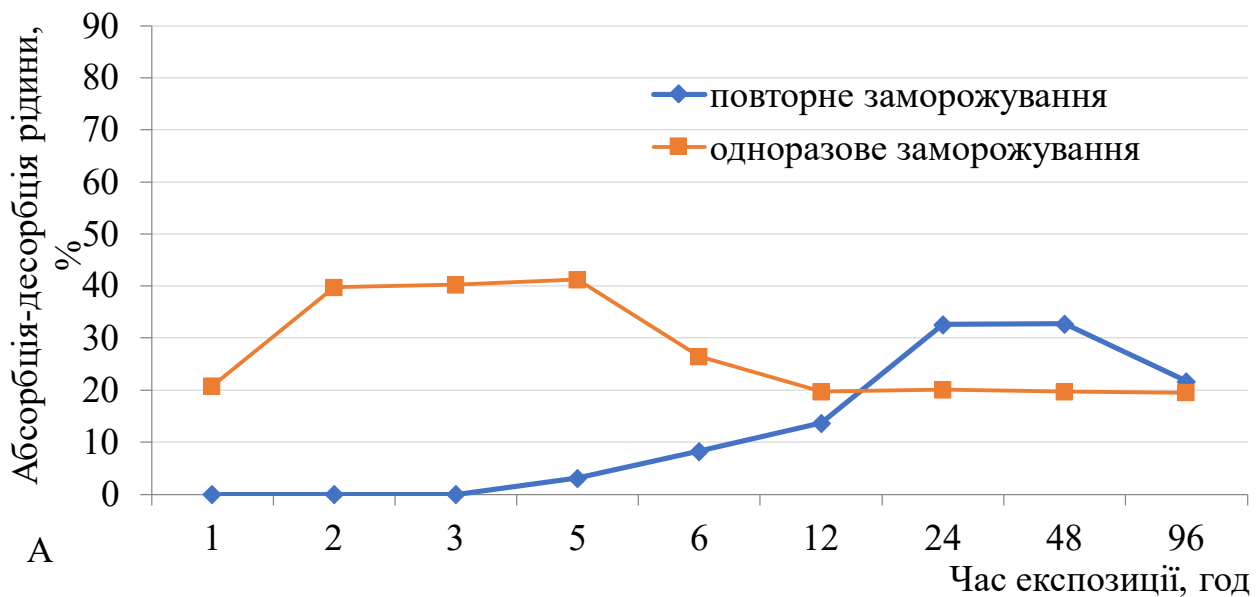


Рисунок 3.6 – Графік абсорбції – десорбції зразка № 10 (номер відповідає номеру зразка табл. 3.5)

Кріогенний вплив на полімерну масу, яка включає в себе воду і ПВС, може значно змінювати властивості цієї системи. Відповідно до конкретної сфери застосування кріогелю можна регулювати інтенсивність кріогенного впливу на систему вода-ПВС [102].

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення способу введення АФІ та встановлення їх оптимальної концентрації.

3.3 Обґрунтування способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу кріогелю та встановлення їх оптимальної концентрації

До складу кріогелю планується ввести лідокаїну гідрохлорид і декаметоксин. Враховуючи такі фізико-хімічні властивості даних АФІ, як здатність розчинятися у воді, нами до складу полімерної маси введено лідокаїну гідрохлорид і декаметоксин, як у формі розчину у воді, ПГ, так і у формі суспензії з основою [100].

Вибір ефективної концентрації лідокаїну гідрохлориду в залежності від способу введення до складу основи. Ефективну концентрацію лідокаїну гідрохлориду визначали на моделі анестезії ока кроля.

Як референтний препарат нами обрано стоматологічний гель Камістад (Haupt Pharma, Німеччина), який містить лідокаїну гідрохлориду 20 мг/г та настойки ромашки – 185 мг/г.

Лідокаїну гідрохлорид до складу основи вводили у кількості 0,25 %; 0,5 %; 1 %; 1,5 %, 2 % та 2,5 % (у формі розчину у воді для розчинення полімеру ПВС) – зразок № 1. Результати дослідження наведені на рис. 3.7.

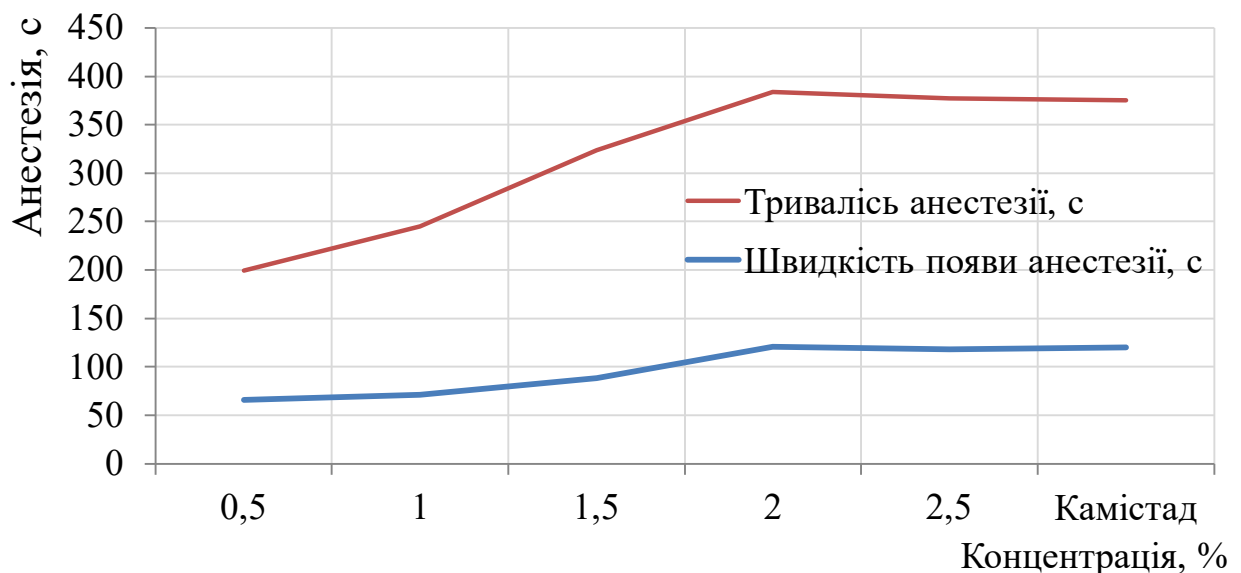


Рисунок 3.7 – Графік залежності анестезувальної активності зразків від концентрації лідокаїну гідрохлориду

Аналіз даних, наведених на рис. 3.7, показує, що збільшення концентрації лідокаїну гідрохлориду у складі гідрогелю від 0,5 % до 2,0 % призводить до підвищення анестезувальної активності модельних зразків: швидкість появи анестезії та тривалість анестезії підвищується з 57 с до 121 с та з 78 с до 263 с відповідно. У межах концентрації 2,0 % до 2,5 % тривалість та швидкість появи анестезії дещо зменшується від 263 с до 259 с та від 121 с до 118 с відповідно. Показники анестезії препарату порівняння (тривалість анестезії 255 с і швидкість появи анестезії 120 с) знаходяться на рівні концентрації лідокаїну гідрохлориду 2,5 %. Відповідно до аналізу показників швидкості появи та тривалості дії анестезії, нами було обрано концентрацію лідокаїну гідрохлориду 2,0 %.

Спосіб введення АФІ впливає на терапевтичну активність ЛЗ. Тому нами проведені біофармацевтичні дослідження з метою встановлення оптимального способу введення лідокаїну гідрохлориду до складу гідрогелю та оптимальної концентрації.

Лідокаїну гідрохлорид до складу основи нами введено у формі розчину в ПГ (зразок № 2), у формі суспензії до полімерної маси (зразок № 3) у концентрації 2 %. Для порівняння наведені також дані зразка (рис. 3.7), де лідокаїну гідрохлорид введений до складу основи у формі розчину у воді для розчинення полімеру ПВС (зразок № 1). Результати експериментальних досліджень наведені на рис. 3.8.

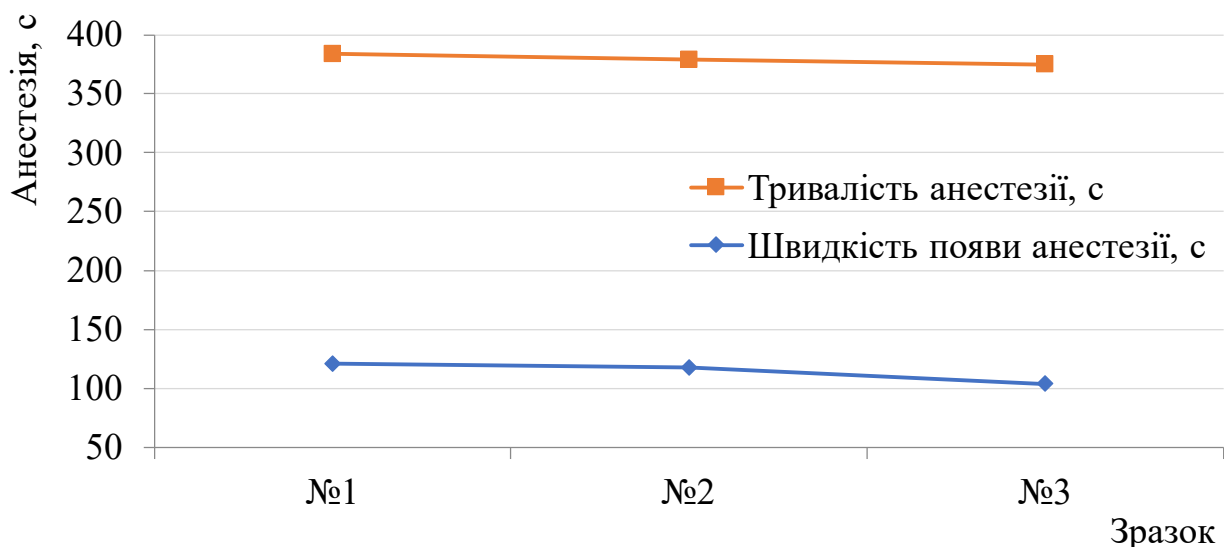


Рисунок 3.8 – Анестезувальна активність модельних зразків

Встановлено, що при способі введення лідокаїну гідрохлориду до основи у формі розчину в ПГ тривалість анестезії складає 261 с, а швидкість анестезії – 118 с. Тобто при такому способі введення показники анестезії поступаються за тривалістю та швидкістю анестезії при способі введення 1. При 3 способі введення лідокаїну гідрохлориду до основи збільшується тривалість (271 с) дії анестезії і зменшується швидкість появи анестезії (104 с).

Доведено, що швидше за всіх анестезувальний ефект проявляється при введенні лідокаїну гідрохлориду за способом 1. Всі модельні зразки можна розташувати у такій ряд: 1>2>3.

З огляду на те, що дану фармацевтичну композицію буде застосовано для лікування ран, необхідно, щоб препарат виявляв швидкий та тривалий анестезувальний ефект. Тому лідокаїну гідрохлорид нами буде введено за способом 1 – у формі розчину у воді для розчинення полімеру ПВС (зразок № 1).

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення способу введення та встановлення оптимальної концентрації декаметоксину до складу модельного зразка при постійній концентрації лідокаїну гідрохлориду 2,0 %.

Вибір ефективної концентрації декаметоксину в залежності від способу введення до складу основи. Оптимальна концентрація АФІ у складі ЛЗ впливає на терапевтичну ефективність препарату. А остання, в свою чергу, залежить від способу введення АФІ до складу основи, так як вивільнення активної речовини з ЛЗ залежить від її способу введення до основи. Тому нами вивчено спосіб введення декаметоксину до складу модельного зразка в залежності від концентрації та антимікробної активності. З даною метою декаметоксин у складі зразків уведено в концентрації від 0,025 % до 0,2 % із кроком збільшення на 0,05. Концентрація лідокаїну гідрохлориду в усіх зразках складала 2,0 %. Як препарат порівняння нами обрано Мірамістин-Дарниця.

Мікробіологічні дослідження проведені за методиками, які наведені в розд. 2 та у працях автора [105].

Декаметоксин добре розчинний у воді. Тому, в першу чергу, нами вивчено антимікробну активність зразків, де декаметоксин до складу основи введено у

формі розчину у воді для розчинення полімеру ПВС. У воді для розчинення полімеру ПВС також уведено лідокаїну гідрохлорид.

Результати дослідження наведені на рис. 3.9.

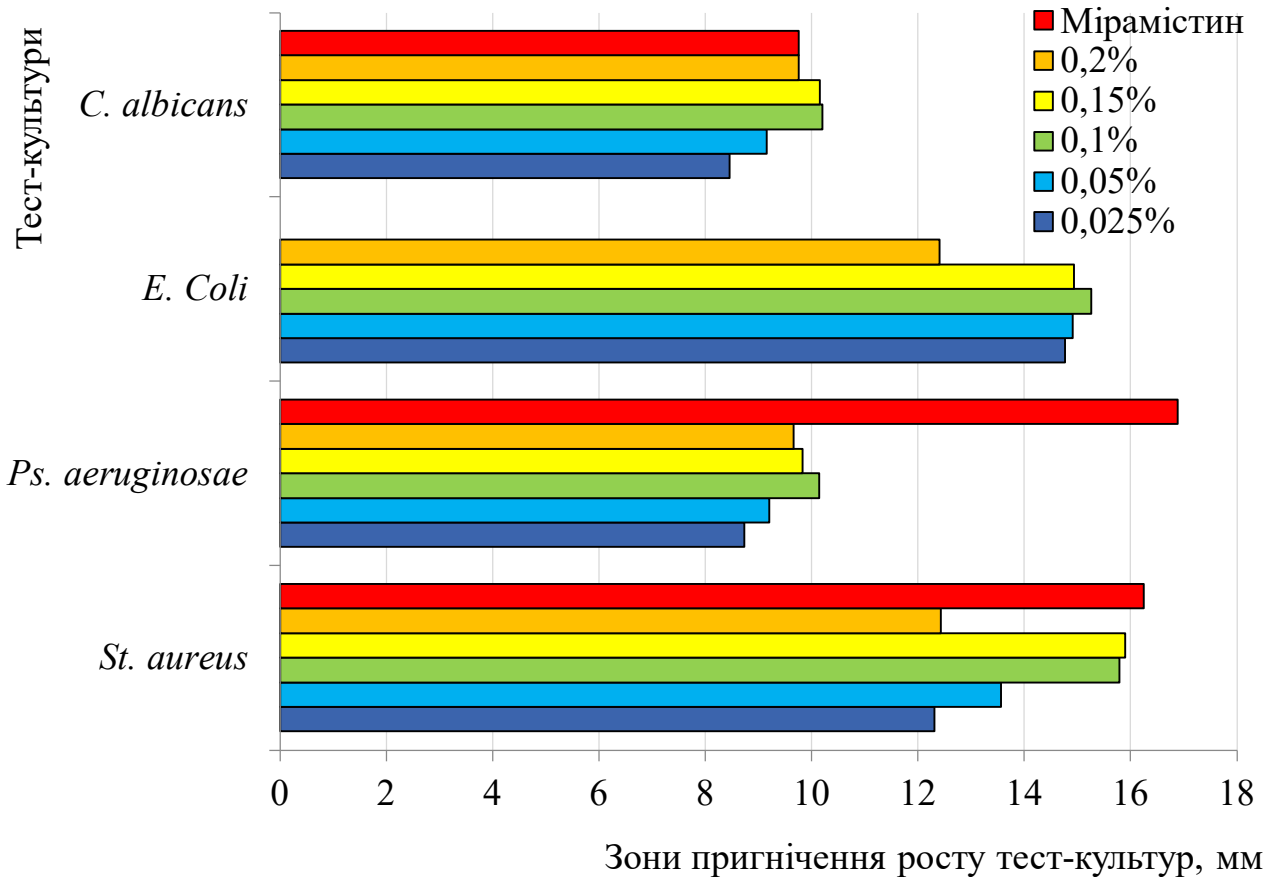


Рисунок 3.9 – Діаграма залежності антимікробної активності зразка від концентрації декаметоксину

Дослідженнями встановлено, що збільшення концентрації декаметоксину з 0,025 % до 0,15 % призводить до збільшення зон пригнічення росту тест-культур навколо колодязів. У межах концентрацій 0,1 % і 0,15 % показники зон пригнічення мікроорганізмів знаходяться майже на однаковому рівні (*S. aureus*, *P. aeruginosae*) або спостерігається зменшення антимікробної активності по відношенню до наступних тест-культур: *C. albicans*, *E. coli*. Тому оптимальною є концентрація декаметоксину 0,1 %. При цьому і декаметоксин, і лідокаїну гідрохлорид уведено до складу основи у формі розчину (мінімальна кількість води, яка призначена для ПВС).

Наступним кроком у наших дослідженнях було вивчення антимікробної

активності зразків в залежності від методу введення декаметоксину до модельних зразків.

Декаметоксин до складу основи введено у формі розчину у воді (спосіб 1); розчину в ПГ (спосіб 2) та суспензії з основою (спосіб 3).

Результати дослідження антимікробної активності від способу введення декаметоксину представлені на рис. 3.10.

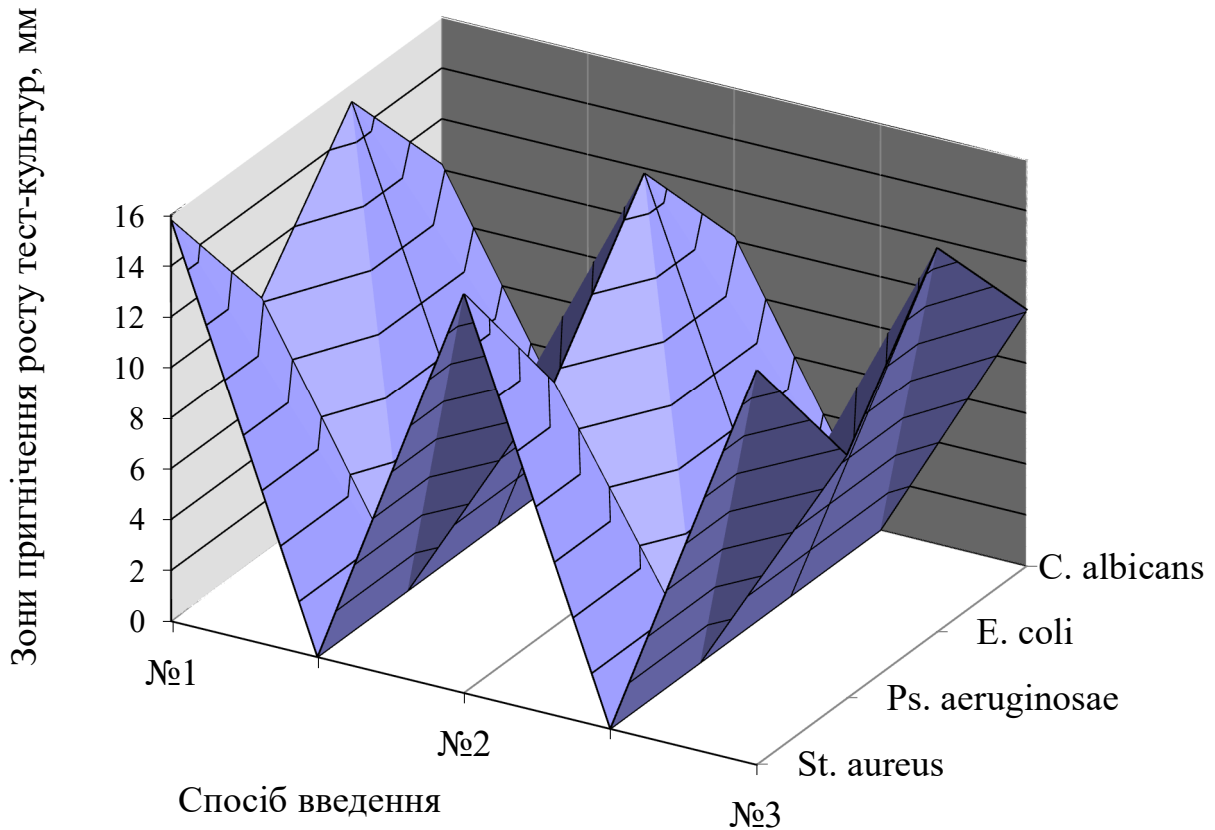


Рисунок 3.10 – Діаграма залежності антимікробної активності від способу введення

На основі даних з рис. 3.10 можна зробити висновок, що оптимальним є метод введення 1. Згідно з цим методом лідокаїн гідрохлорид та декаметоксин розчинені у воді для розчинення полімеру ПВС з подальшим додаванням ПГ. Ця технологія виготовлення забезпечує високі показники антимікробної активності зразка [100].

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення фізико-механічних характеристик кріогелю.

3.4 Вивчення фізико-хімічних характеристик кріогелю

Не менш важливою характеристикою кріогелю є морфологія його поверхні, зокрема пористість. Наявність у кріогелю пор є необхідною умовою для створення ефекту пролонгації та осмотичного ефекту препарату. Завдяки осмотичній активності ці пори наповнюються рідиною (контактуючи з ексудатами) та по мірі набухання полімеру відбувається розрив полімеру та вивільнення активних речовин.

Так, згідно даних авторів [174, 298] оптимальними для використання у тканинній інженерії вважаються матрикси з розміром пори від 20 до 1500 мкм, однак, мінімальним розміром пори необхідним для росту кісткової тканини вважається розмір від 75 до 100 мкм, оптимальним – від 100 до 135 мкм.

У матеріалах, які використовують для регенерації шкіри та лікування ран, забезпечують оптимальну клітинну активність і життєздатність, як оптимальний, визначається розмір пор в інтервалі від 20 до 120 мкм [218].

Згідно теоретичних даних авторів [174, 218, 298] процес формування пористої структури полімерного кріогелю характеризується двома процесами: з одного боку – утворенням кристалів льоду, які забезпечують після розморожування наявність в системі великих пор, а з іншого – формуванням матриці зшитого полімеру, який перешкоджає утворенню та росту полікристалів.

Утворення великого числа пор обумовлено [174, 218, 298] невисокою швидкістю утворення просторової сітки зшитого полімерного гелю. У результаті цього кристалізація розчинника протікає безперешкодно і утворюється система з великим числом пор. Якщо швидкість кристалізації розчинника поступається швидкості утворення зшитої полімерної фази гелю, утворюється система, яка характеризується слаборозвиненою пористістю, з дрібними порами.

Однак, у процесі зшивання матеріалу вищеописані два процеси можуть протікати одночасно, що визначається співвідношенням швидкостей кристалізації та гелеутворення. Нами доведено, що АФІ, які входять до складу матеріалу

(криогелю) практично не впливають на розмір пор та характер їх розподілу в криогелі.

Для вивчення морфології поверхні отриманого криогелю нами використана мікроскопія.

За даними авторів [174, 218, 298] температурний режим впливає на утворення пор. Нами гелеутворення проведено при постійній температурі -20°C і вивчено процес утворення криогелю протягом 8 год (рис. 3.11).

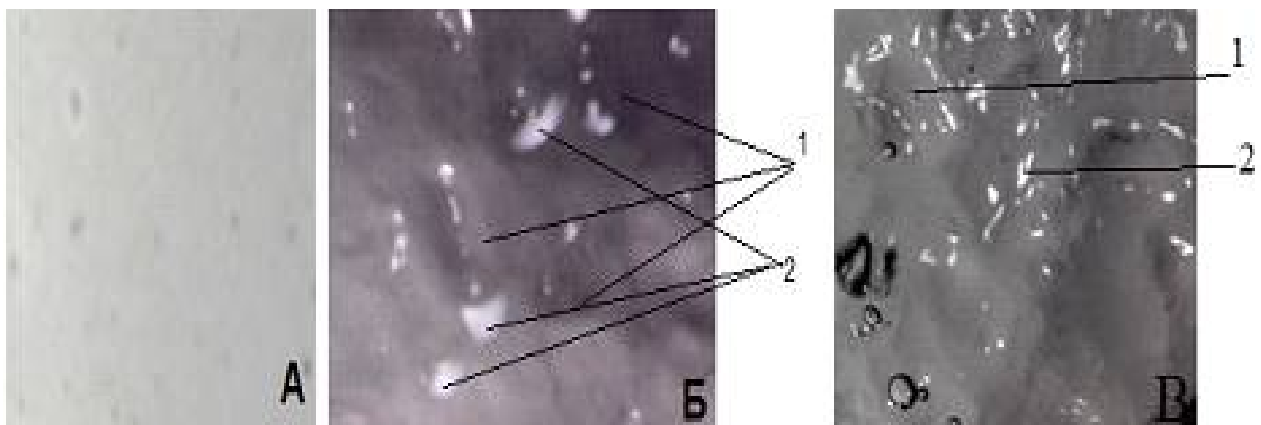


Рисунок 3.11 – Криогелеутворення матеріалу: після виготовлення (А), через 2 год (Б); через 8 год (В) зб.×40

1 – пори; 2 – кристалізаційна вода у формі льоду

Згідно із представленими на рис. 3.11 даними, вже через 2 год після заморожування гідрогелю починається процес утворення пор (рис. 3.11 Б 1). На рис. 3.11 (Б 2) також видно утворення льоду. Для достовірності процесу утворення пор нами проведено порівняння мікрозйомок матеріалу безпосередньо після виготовлення й у процесі заморожування. З рис. 3.11 видно, що пори утворюються під впливом низьких температур, тобто йде процес зшивання матеріалу. Під впливом температури утворюються (а з часом і збільшуються) центри кристалізації (рис. 3.11 Б 2) та спостерігається ріст швидкості полікристалів розчинника (води), що призводить до утворення дрібних пор. Збільшення кількості дрібних пор при криогенному гелеутворенні пояснюється різким замороженням матеріалу.

На рис. 3.12 наведено мікрозйомку криогелю при повздовжньому (А) та поперечному (Б) зрізі матеріалу.

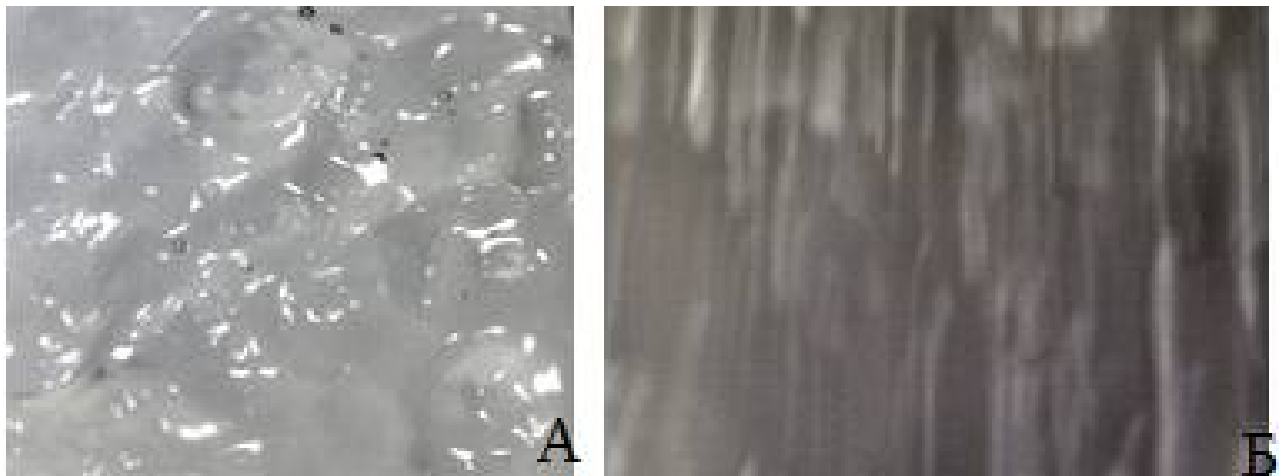


Рисунок 3.12 – Криогелеутворення матеріалу: повздовжній (А) та поперечний (Б) зріз матеріалу зб.×40

Згідно із представленими на рис. 3.12 (Б) даними, гідрогель містить систему сполучених між собою великих та маленьких мікропор, які займають основний об'єм зразків криогелів. Крім великих мікропор, які визначають основні фізико-хімічні характеристики, мікропористістю криогелів, у їх структурі присутня велика кількість дрібніших мікророзмірних пор, які збільшують питому поверхню пор і забезпечують додаткове сполучення між ними. Завдяки пористості матеріалу відбувається абсорбція рідини в результаті чого йде процес розриву полімеру та вивільнення АФІ.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення фізико-механічних характеристик криогелю: міцність, сила адгезії. Дослідження проведені за методиками, які наведені в розд. 2.

Фізико-механічні характеристики криогелю. Під час визначення міцності криогелю за допомогою методики занурення стрижня в досліджуваний зразок на певну глибину була виявлена міцність у межах від 1287 ($\pm 13,87$) кН/мм² до 1321 ($\pm 13,21$) кН/мм² (табл. 3.6).

В табл. 3.7 наведені фізико-механічні показники зразків № № 1–5 криогель з АФІ та № № 6–10 криогель без АФІ.

Порівняльний аналіз даних 1–5 і 6–10 показав, що АФІ не впливають на фізико-механічні властивості кріогелю.

Таблиця 3.7 – Фізико-механічні властивості кріогелю ($n=5$, $P 95\%$)

| № з/п зразка | Серія | Міцність гелю, кН/мм ² | Сила адгезії, % |
|-----------------|--------|-----------------------------------|-----------------|
| Кріогель з АФІ | | | |
| 1 | 120320 | 1321±13,21 | 83,13±2,22 |
| 2 | 190320 | 1304±13,83 | 82,82±1,68 |
| 3 | 260320 | 1298±12,95 | 82,61±2,32 |
| 4 | 080420 | 1319±14,21 | 82,82±2,57 |
| 5 | 230420 | 1287±13,87 | 83,14±2,47 |
| Кріогель основа | | | |
| 6 | 120320 | 1316±11,30 | 82,34±2,31 |
| 7 | 190320 | 1318±12,31 | 82,48±2,23 |
| 8 | 260320 | 1302±13,11 | 82,17±3,17 |
| 9 | 080420 | 1297±11,87 | 82,23±2,68 |
| 10 | 230420 | 1324±12,53 | 83,51±2,61 |

Важливим показником для кріогелю є сила адгезії до поверхні. Даний показник має велике значення для ЛЗ, які призначені для нанесення на ранову поверхню. Завдяки даному показнику кріогель буде міцно прилипати до рани, поглинаючи рановий ексудат. Сила адгезії зразків з АФІ знаходиться в межах від 82,61 ($\pm 2,32$) % до 83,14 ($\pm 2,47$) %. Показники адгезії основи кріогелю практично не відрізняються від показників адгезії зразків з АФІ. Отже, АФІ не впливають на фізико-механічні показники кріогелю.

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

Водневий показник ЛЗ має важливу роль у процесі загоєння ран (гострих, хронічних). У I фазі ранового процесу показник рН зміщується в кислий бік (рН 5,4–6,9), в II фазі – в нейтральний або лужний бік (рН 6,9–9,0), а в III фазі величина рН набуває значення здорової шкіри (рН 5,5–7,5) [170, 181]. Тому для нас інтерес представляло вивчення вивільнення АФІ, які входять до складу ЛЗ, в залежності від рН середовища: рН 7,0 (вода очищена), рН 6,1 (фізіологічний розчин), рН 4,2 (кисле середовище), рН 8,0 (слабко лужне середовище). Дослідження проведені при температурі 37 °С.

Результати дослідження наведені на рис. 3.13–3.16.

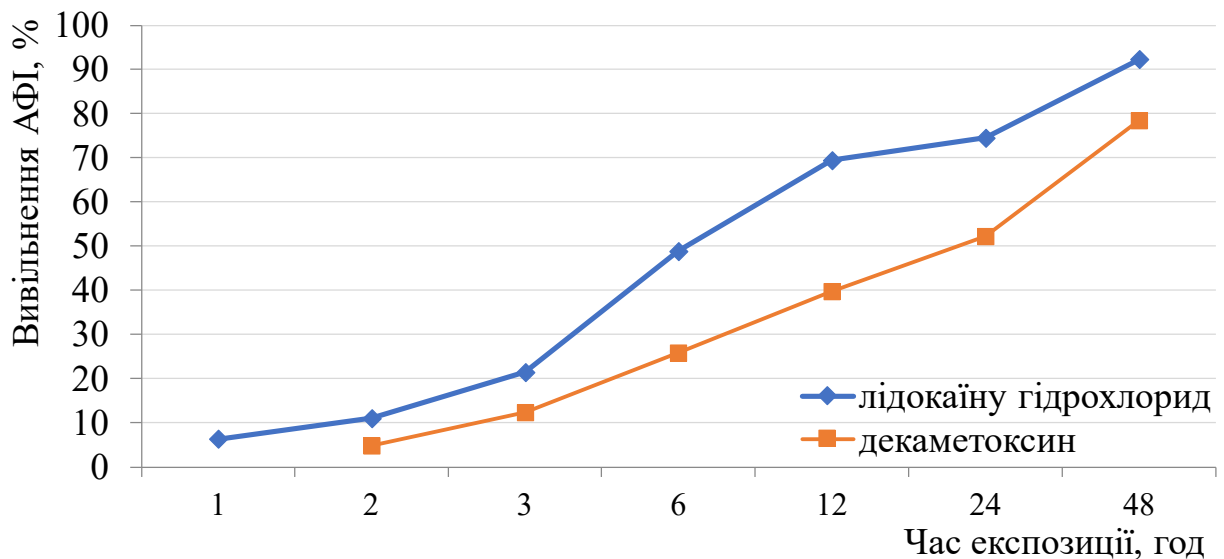


Рисунок 3.13 – Графічна залежність вивільнення АФІ з криогелю в середовище при рН 7,0 (вода очищена)

Аналіз отриманих даних засвідчує, що в першу чергу вивільняється лідокаїну гідрохлорид, а з часом – декаметоксин. Вивільнення лідокаїну гідрохлориду відбувається протягом першої години експозиції. І тільки на 2 год експерименту починається вивільнення декаметоксину. Кількість вивільненого лідокаїну гідрохлориду складає 6,41 % (рН 7,0); 7,21 % (рН 6,1); 3,66 % (рН 4,2) і 4,29 % (рН 8,0). Протягом часу спостерігається збільшення кількості вивільненої речовини. Максимальна кількість речовини спостерігається на 12 год експозиції (рН 7,0; рН 6,1; рН 8,0), після чого плавно збільшується вивільнення речовини до

93 %. А при рН 4,2 даний процес йде більш плавно при максимальній кількості вивільненої речовини 86 % протягом 48 год.

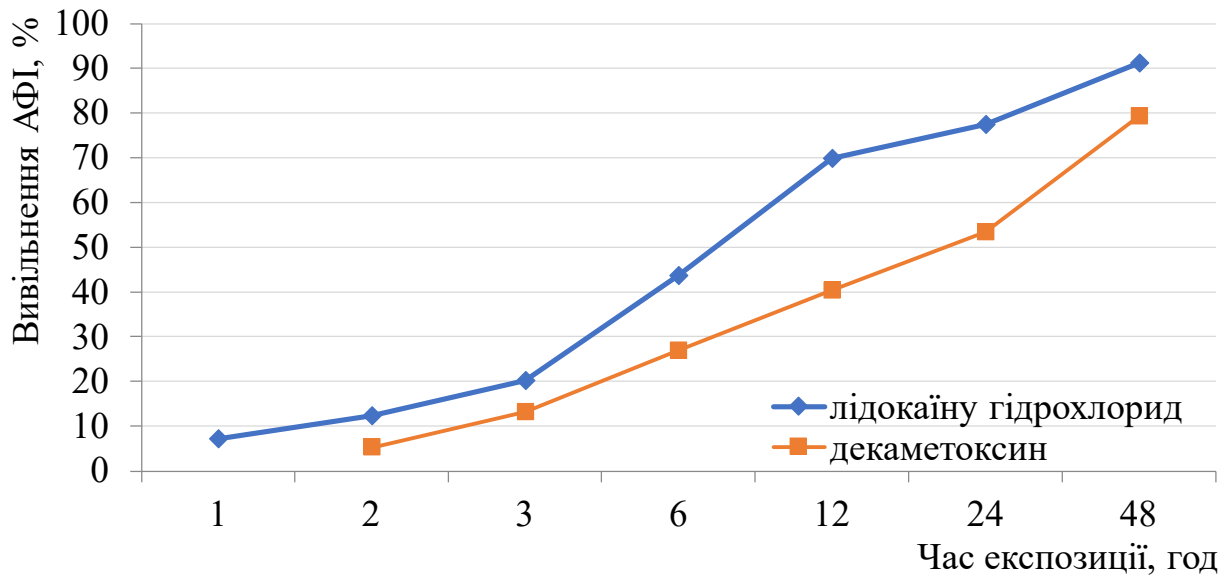


Рисунок 3.14 – Графічна залежність вивільнення АФІ з криогелю в середовищі при рН 6,1 (фізіологічний розчин)

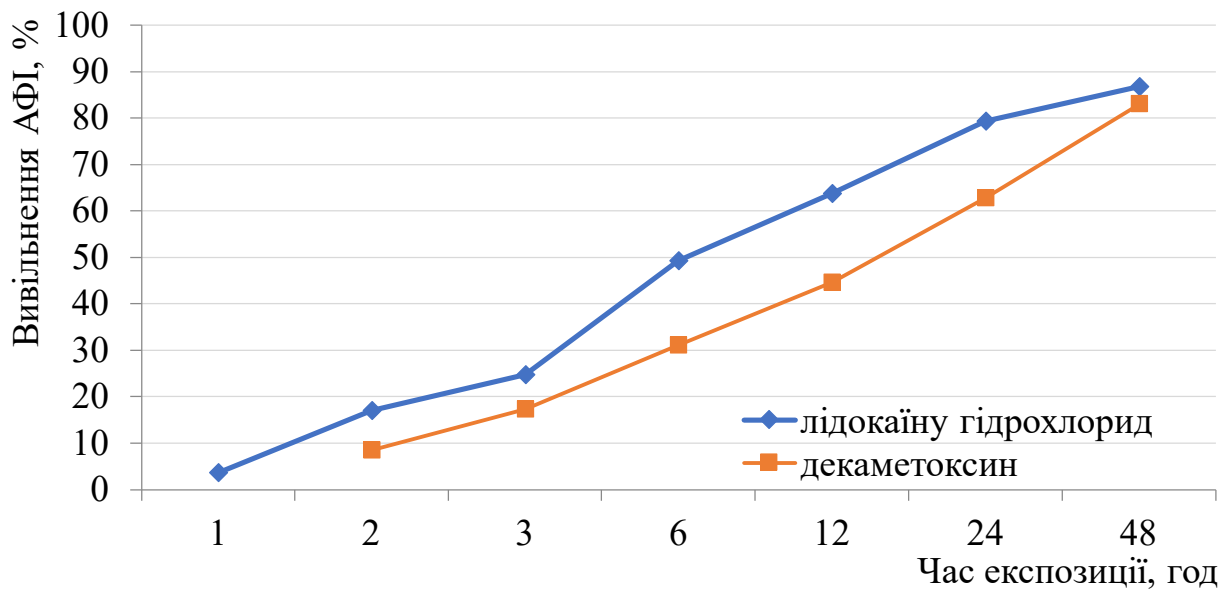


Рисунок 3.15 – Графічна залежність вивільнення АФІ з криогелю в середовищі при рН 4,2 (кисле середовище)

Декаметоксин вивільняється плавно протягом 48 год. Максимальне значення його в діалізату складає 78 % (рН 7,0); 79 % (рН 6,1); 82 % (рН 4,2); 85 % (рН 8,0).

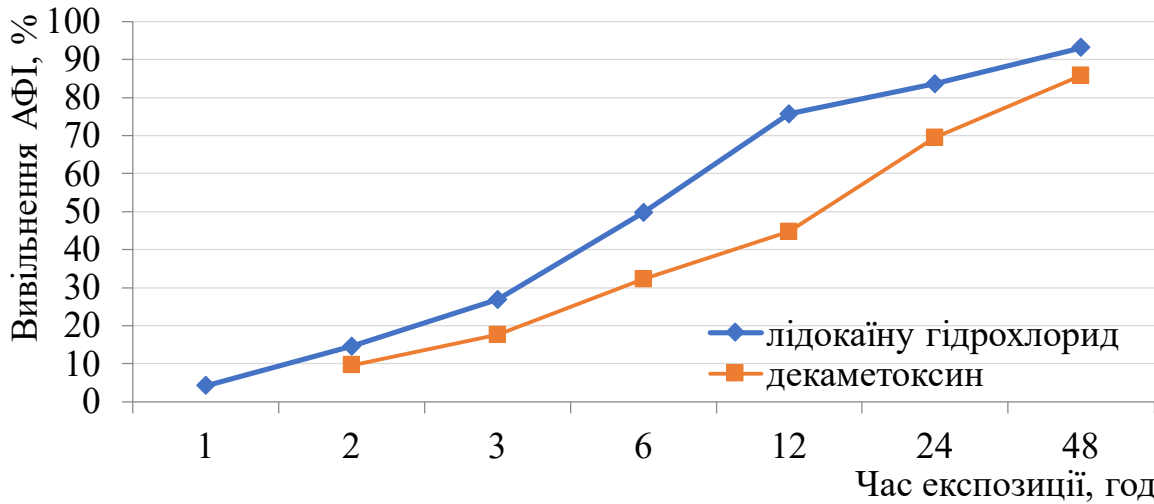


Рисунок 3.16 – Графічна залежність вивільнення АФІ з криогелю в середовище при рН 8,0 (слабко лужне середовище)

Отже, вивільнення АФІ починається протягом 1 год з лідокаїну гідрохлориду, потім приєднується декаметоксин. Це має важливе значення, що при нанесенні криогелю на ранову поверхню в першу чергу вивільняється анестетик, а потім й антимікробний агент. Вивільнення АФІ відбувається протягом 48 год, тобто терапевтичний ефект слід очікувати протягом усього часу вивільнення активних речовин.

Кисотно-лужний баланс криогелю. Нами були проведені експериментальні дослідження, спрямовані на визначення рН досліджуваних зразків (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Показник кислотно-лужного балансу криогелю ($n=5$; $P 95\%$)

| № з/п | № серії | рН водного розчину криогелю | |
|-------|---------|-----------------------------|------------------|
| | | з АФІ | без АФІ (основа) |
| 1 | 120320 | 6,13±0,13 | 6,16±0,19 |
| 2 | 190320 | 6,04±0,21 | 6,14±0,27 |
| 3 | 260320 | 6,15±0,13 | 6,12±0,37 |
| 4 | 080420 | 6,18±0,15 | 6,21±0,51 |
| 5 | 230420 | 6,11±0,17 | 6,16±0,14 |

Скринінг даних з таблиці 3.7 підтвердив, що значення рН у всіх вивчених зразках знаходяться в діапазоні від 6,04 ($\pm 0,21$) до 6,21 ($\pm 0,51$).

3.5 Кінетика вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів з кріогелю

Експериментальне вивчення кінетики вивільнення АФІ з кріогелю виконувалося за допомогою напівпроникної мембрани (целофанова плівка), відповідно до методики, згаданої в розд. 2.

Результати цих досліджень подані у табл. 3.9. На основі даних з табл. 3.9 було побудовано графік, що відображає залежність вивільнення речовини від часу у логарифмічному масштабі (lg %) (рис. 3.17).

Таблиця 3.9 – Результати вивільнення АФІ з кріогелю ($n=3$; $P 95\%$)

| Час експозиції, с | Кількість вивільненої речовини | | | |
|-------------------|--------------------------------|-------|--------------|-------|
| | мкг | % | мкг | % |
| | лідокаїну гідрохлорид | | декаметоксин | |
| | $\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$ | | | |
| 3600 | 4487 | 6,41 | | |
| 7200 | 8074 | 11,06 | 179 | 4,86 |
| 10800 | 15659 | 21,45 | 460 | 12,43 |
| 21600 | 35719 | 48,93 | 956 | 25,85 |
| 43200 | 50677 | 69,42 | 1474 | 39,83 |
| 86400 | 54392 | 74,51 | 1930 | 52,17 |
| 172800 | 67423 | 92,36 | 2904 | 78,49 |

За кутом нахилу ліній на рисунку 3.17 можна визначити швидкість реакції вивільнення АФІ, що відповідає визначенню константи швидкості вивільнення.

Швидкість реакції вивільнення АФІ визначали за формулою (3.10):

$$K_B = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1}, \quad (3.10)$$

де: K_B – швидкість реакції вивільнення АФІ, c^{-1} ;

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

t_1 , t_2 – час, с.

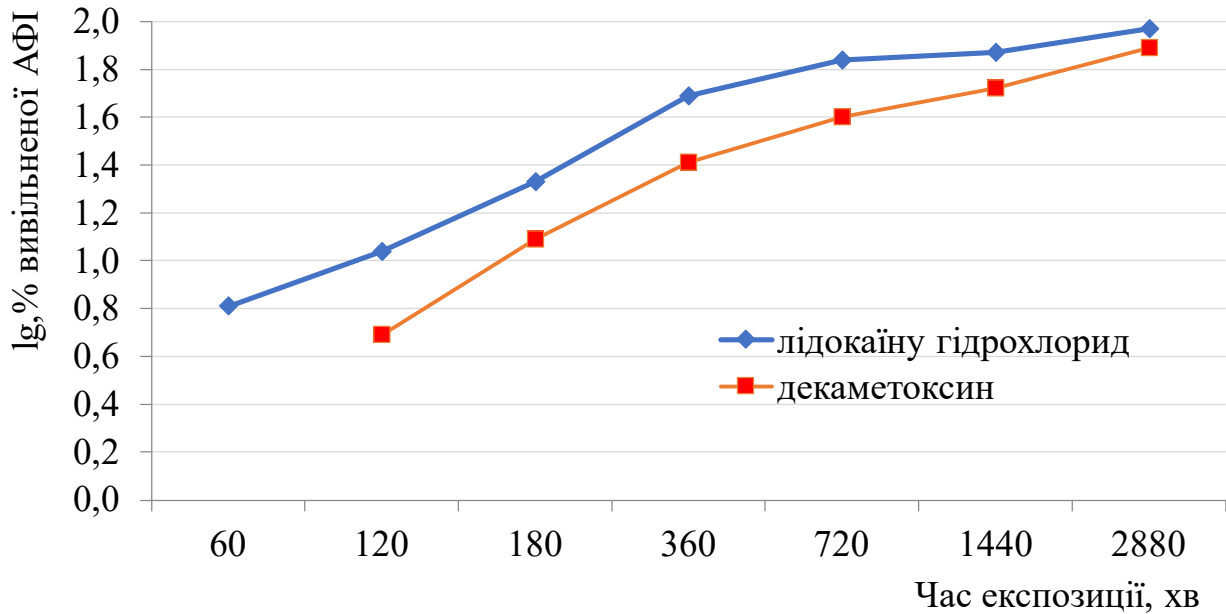


Рисунок 3.17 – Кінетична залежність вивільнення АФІ з криогелю від часу

$$K_{B1} = \frac{\lg 6,41 - \lg 11,06}{3600 - 7200} = \frac{0,81 - 1,04}{3600} = 6,39 \times 10^{-5} \text{с}^{-1}$$

$$K_{B2} = \frac{\lg 11,06 - \lg 21,45}{7200 - 10800} = \frac{1,04 - 1,33}{7200} = 8,06 \times 10^{-5} \text{с}^{-1}$$

$$K_{B3} = \frac{\lg 21,45 - \lg 48,93}{10800 - 21600} = \frac{1,33 - 1,69}{10800} = 3,33 \times 10^{-5} \text{с}^{-1}$$

$$K_{B4} = \frac{\lg 48,93 - \lg 69,42}{21600 - 43200} = \frac{1,69 - 1,84}{21600} = 6,94 \times 10^{-6} \text{с}^{-1}$$

$$K_{B5} = \frac{\lg 69,42 - \lg 74,51}{43200 - 86400} = \frac{1,69 - 1,87}{43200} = 4,17 \times 10^{-6} \text{с}^{-1}$$

$$K_{B6} = \frac{\lg 74,51 - \lg 92,36}{86400 - 172800} = \frac{1,87 - 1,97}{86400} = 1,16 \times 10^{-6} \text{с}^{-1}$$

(для лідокаїну гідрохлориду).

Для декаметоксину швидкість реакції вивільнення дорівнює:

$$K_{B2} = \frac{\lg 4,86 - \lg 12,43}{7200 - 10800} = \frac{0,69 - 1,09}{3600} = 1,11 \times 10^{-4} \text{с}^{-1};$$

$$K_{B3} = \frac{\lg 12,43 - \lg 12,85}{10800 - 21600} = \frac{1,09 - 1,41}{10800} = 2,96 \times 10^{-5} \text{с}^{-1};$$

$$K_{B4} = \frac{\lg 25,85 - \lg 39,83}{21600 - 43200} = \frac{1,41 - 1,60}{21600} = 8,79 \times 10^{-6} \text{с}^{-1};$$

$$K_{в5} = \frac{\lg 39,83 - \lg 52,17}{43200 - 86400} = \frac{1,60 - 1,72}{43200} = 2,78 \times 10^{-6} \text{с}^{-1};$$

$$K_{в6} = \frac{\lg 52,17 - \lg 78,49}{86400 - 172800} = \frac{1,72 - 1,89}{86400} = 1,97 \times 10^{-6} \text{с}^{-1}$$

(для декаметоксину).

Після встановлення швидкості реакції вивільнення АФІ визначали константу швидкості за формулою (3.11):

$$k = \frac{2.303}{t} \lg \frac{C_0}{C}, \quad (3.11)$$

де: k – константа швидкості вивільнення, с^{-1} ;

t – час, с ;

C_0 – початкова концентрація АФІ, %;

C – концентрація вивільненої АФІ через час t , %.

Константа швидкості реакції в часі має наступні значення:

для лідокаїну гідрохлориду:

$$k_1 = \frac{2.303}{3600} \lg \frac{2}{6,41} = 3,23 \times 10^{-4} \text{с}^{-1};$$

$$k_2 = \frac{2.303}{7200} \lg \frac{2}{11,06} = 2,38 \times 10^{-4} \text{с}^{-1};$$

$$k_3 = \frac{2.303}{10800} \lg \frac{2}{21,45} = 2,19 \times 10^{-4} \text{с}^{-1};$$

$$k_4 = \frac{2.303}{21600} \lg \frac{2}{48,93} = 1,48 \times 10^{-4} \text{с}^{-1};$$

$$k_5 = \frac{2.303}{43200} \lg \frac{2}{69,42} = 8,21 \times 10^{-5} \text{с}^{-1};$$

$$k_6 = \frac{2.303}{86400} \lg \frac{2}{74,51} = 4,19 \times 10^{-5} \text{с}^{-1};$$

$$k_7 = \frac{2.303}{172800} \lg \frac{2}{92,36} = 2,22 \times 10^{-5} \text{с}^{-1}.$$

Для декаметоксину:

$$k_1 = 5,18 \times 10^{-4} \text{с}^{-1}; \quad k_2 = 4,47 \times 10^{-4} \text{с}^{-1};$$

$$k_3 = 2,58 \times 10^{-4} \text{с}^{-1}; \quad k_4 = 1,39 \times 10^{-4} \text{с}^{-1};$$

$$k_5 = 7,24 \times 10^{-5} \text{с}^{-1}; \quad k_6 = 3,86 \times 10^{-5} \text{с}^{-1}.$$

На основі проведених розрахунків можна зробити висновок, що константа швидкості вивільнення для декаметоксину спочатку зростає з $5,18 \times 10^{-4} \text{с}^{-1}$ до $1,39 \times 10^{-4} \text{с}^{-1}$, а потім зменшується від $7,24 \times 10^{-5} \text{с}^{-1}$ до $3,86 \times 10^{-5} \text{с}^{-1}$. У випадку з лідокаїном гідрохлоридом константи швидкості зменшуються з $3,23 \times 10^{-4} \text{с}^{-1}$ до $2,22 \times 10^{-5} \text{с}^{-1}$. Ці дані свідчать про поступове зниження біодоступності як для декаметоксину, так і для лідокаїну гідрохлориду.

Другим показником швидкості вивільнення речовин є час, за який концентрація дифундуючої речовини зменшується наполовину від початкового значення – цей час відомий як період напіввивільнення $t_{(1/2)}$.

Період напіввивільнення препарату визначали за формулою (3.12):

$$t_{(1/2)} = \frac{0,693}{k}, \quad (3.12)$$

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

k – константа швидкості вивільнення, с^{-1} .

Для декаметоксину період напіввивільнення складає:

$$\begin{aligned} t_{(1/2)1} &= 1338,03 \text{ с}; & t_{(1/2)2} &= 1550,56 \text{ с}; \\ t_{(1/2)3} &= 2686,43 \text{ с}; & t_{(1/2)4} &= 4986,33 \text{ с}; \\ t_{(1/2)5} &= 9571,82 \text{ с}; & t_{(1/2)6} &= 17953,37 \text{ с}. \end{aligned}$$

Для лідокаїну гідрохлориду період напіввивільнення складає:

$$\begin{aligned} t_{(1/2)1} &= 2145,51 \text{ с}; & t_{(1/2)2} &= 2911,76 \text{ с}; \\ t_{(1/2)3} &= 3164,38 \text{ с}; & t_{(1/2)4} &= 4682,43 \text{ с}; \\ t_{(1/2)5} &= 8440,93 \text{ с}; & t_{(1/2)6} &= 16539,38 \text{ с}; \\ t_{(1/2)7} &= 31216,22 \text{ с}. \end{aligned}$$

Період напіввивільнення для декаметоксину спершу збільшується, а потім зменшується. Водночас даний показник для лідокаїну гідрохлориду – збільшується.

Отримані висновки вказують на те, що зі збільшенням часу напіввивільнення спостерігається зменшення темпу процесу елімінації.

Отже, на основі комплексних фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень встановлені специфікаційні показники кріогелю (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Специфікація кріогелю

| № п/п | Тест | Кріогель |
|----------|-----------------------|--|
| | | Норма |
| 1 | 2 | 3 |
| 1. | Опис | Білого кольору, однорідний за консистенцією, без запаху |
| 2. | Розміри | 5 см×5 см |
| 3. | Середня маса | ЛЗ витримав випробування, якщо середня маса 20 зразків знаходиться в межах 11,25–13,75 г та індивідуальні маси відхиляються від середній маси на величину, яка не перевищує 10 % |
| 4. | pH | 5,5–7,5 |
| 5. | Міцність | 1287-1321 кН/мм ² |
| 6. | Адгезія | Не менше 90 % |
| 7. | Ідентифікація: | |
| | Декаметоксин | Співпадіння часу утримання піків на хроматограф ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразка ±2% |
| | Лідокаїну гідрохлорид | Співпадіння часу утримання піків на хроматограф ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразка ±2% |
| 8. | Кількісний вміст: | |
| | Декаметоксин | 39,42–48,18 мг/г |
| | Лідокаїну гідрохлорид | 1,98–2,42 мг/г |

| 1 | 2 | 3 |
|-----|----------------------------|---|
| 9. | Мікробіологічна чистота | Не більше 100 мікробів і грибів сумарно в 1 г препарату |
| 10. | Термін та умови зберігання | 2 роки при температурі не вище 25 °С у фольгованих контурних упаковках пакованих у поліетиленові пакети |

3.6 Технологія виробництва (виготовлення) кріогелю

Технологія ЛЗ визначає терапевтичну ефективність препарату, оскільки враховує всі фармацевтичні фактори, які впливають на біодоступність препарату. Тому технологія виробництва лежить в основі розробки нового ЛЗ.

На розроблений кріогель отримано патент України на винахід № 127141 «Лікарський засіб у формі кріогелю для лікування ран» [147].

Розробка та обґрунтування технології кріогелю у промислових умовах.

Основними стадіями отримання кріогелю у промислових умовах є: Підготовка виробництва; Підготовка сировини; Одержання гелевої маси; 1. Виготовлення розчину ПВС; 2. Виготовлення розчину АФІ; 3. Одержання гелевої маси; 4. Гомогенізація маси; 5. Фільтрація; 6. Виливання маси у форми; 7. Заморожування маси; 8. Розморожування маси; 9. Фасування; 10. Пакування у картонні коробки; 11. Маркування; 12. Готова продукція.

Підготовка виробництва. Виробничий процес виготовлення кріогелю має здійснюватися відповідно до встановлених санітарних норм і стандартів GMP. Для запобігання мікробному забрудненню проводяться підготовчі технологічні та санітарні заходи щодо обробки виробничих приміщень, обладнання, технологічного одягу та персоналу.

Підготовка сировини. Сировина надходить зі складу до цеху з аналітичними листками, що підтверджують її відповідність вимогам МКЯ, і зберігається в транспортній тарі в спеціально відведеному приміщенні. Сировину зважують,

просіюють на обертально-вібраційному ситі, поміщають у закриті проміжні ємності, маркують етикетками з інформацією про назву сировини, готового продукту, номер серії, кількість, дату та прізвище апаратника, після чого передають на третій етап – отримання гелевої маси.

Стадія 1. Виготовлення розчину ПВС. ПВС і воду з проміжних ємностей завантажують у реактор, де залишають на 30–40 хв для набухання. Потім за допомогою регулятора встановлюють температуру 60–70 °С, вмикають мішалку та перемішують протягом 15 хв до утворення однорідної маси. Контролюються температурний режим (60–70 °С), повнота розчинення і режим роботи мішалки.

Стадія 2. Виготовлення розчину АФІ. У змішувач із проміжних ємностей вивантажують лідокаїну гідрохлорид, декаметаксин та ПГ, вмикають мішалку та перемішують до однорідності при температурі 25–30 °С (10 хв). Контроль: температурний режим 25–30 °С, час перемішування, однорідність.

Стадія 3. Одержання гелевої маси. Введення розчину зі стадії 2 до стадії 1. До охолодженого до 25–30 °С розчину ПВС додають розчин АФІ в ПГ при перемішуванні. Змішують до однорідності.

Стадія 4. Гомогенізація маси. Гомогенізація здійснюється при температурі 25–30 °С та швидкості обертання мішалки 24 об/хв протягом 20 хв. Цей температурний режим сприяє усуненню бульбашок повітря з плівкової маси. Контролюються температурні умови (25–30 °С) та швидкість обертання мішалки.

Стадія 5. Фільтрація. Однорідну гелеву масу зі змішувача передають на прес-фільтр, де розчин фільтрують зі швидкістю 50 л/год. Відфільтрований розчин направляють на стадію 6. Контролюються однорідність маси, об'єм, деаерація, а також визначення та виявлення АФІ.

Стадія 6. Виливання маси у форми. Відфільтрований розчин поступає в дозатор. Отриману масу виливають у форми, дозуючи із розрахунку 30,0 г/78,5 см². Контроль: дозування.

Стадія 7. Заморожування маси. Масу у формах заморожують до температури –20 °С протягом 8 год. Контроль: температура, час заморожування.

Стадія 8 Розморожування маси. Масу зі стадії 7 протягом 43–45 хв розморожують при кімнатній температурі. Контроль: температурний режим, час, контроль розмірів, точності дозування, середньої маси, контроль проміжної продукції.

Стадія 9. Фасування. Фасують кріогель в упаковки з плівки ПВХ і фольги алюмінієвої друкованої лакованої. Контроль: кількість в упаковці.

Стадія 10. Пакування у картонні коробки. Фасований кріогель упаковують у картонну коробку разом з інструкцією. Контролюються комплектність, кількість, а також правильність друку серійного номера та терміну придатності.

Стадія 11. Маркування. На упаковці та етикетці групової тари повинні бути вказані наступні дані: країна виробництва, назва заводу, його товарний знак, назва препарату на латині та українською мовою, склад, дозування, умови зберігання, попередження «Застосовувати за призначенням лікаря» та «Берегти від дітей», реєстраційний номер, номер серії та термін придатності.

Додатково вказують на етикетці групової тари кількість пачок, адресу підприємства-виробника та штриховий код.

Стадія 12. Готова продукція. Контроль готової продукції згідно з МКЯ.

Технологічну схему промислового виробництва кріогелю наведено на рис. 3.18.

Розробка й обґрунтування технології кріогелю в умовах аптеки.

Загальними технологічними стадіями виготовлення кріогелю в умовах аптеки є: Підготовка сировини; 1. Виготовлення розчину ПВС; 2. Виготовлення розчину АФІ з ПГ; 3. Виготовлення гелевої маси; 4. Деаерація; 5. Виливання маси у форми; 6. Заморожування маси; 7. Розморожування; 8. Фасування; 9. Пакування у картонні коробки; 10. Маркування.

На етапі виготовлення лікарських засобів необхідно виконати санітарну обробку виробничих приміщень, технологічного устаткування, посуду, технологічного одягу і підготовку персоналу відповідно до діючої Інструкції з санітарно-протиепідемічного режиму для аптечних закладів [79].

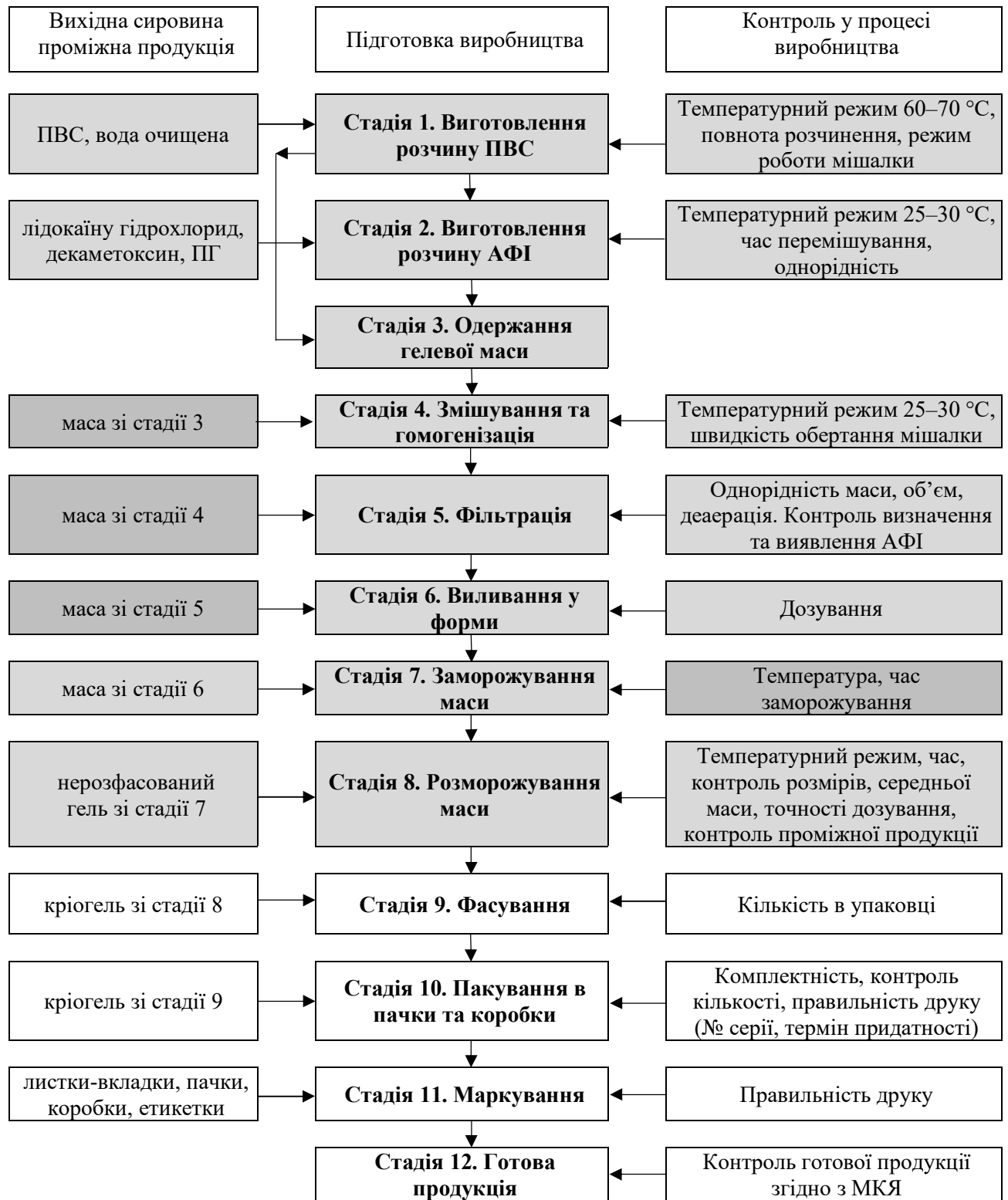


Рисунок 3.18 – Технологічна схема промислового виробництва криогелю

Підготовка сировини. Усі активні фармацевтичні і допоміжні речовини, які використовуються при виготовленні ЛЗ в аптечних умовах, повинні мати належну

супровідну документацію, таку як сертифікати якості, що підтверджують відповідність вимогам нормативної документації та МКЯ.

Стадія 1. Виготовлення розчину ПВС. В ємність заливають воду очищену та засипають ПВС. При температурі 60–70 °С змішують до розчинення та однорідності.

Стадія 2. Виготовлення розчину АФІ з ПГ. В ємність відважують ПГ, декаметоксин та лідокаїну гідрохлорид і при температурі 25–30 °С перемішують до повного розчинення АФІ.

Стадія 3. Виготовлення гелевої маси. Масу зі стадії 3 вводять у стадію 2, перемішують протягом 5–7 хв до однорідності маси.

Стадія 4. Деаерація. Розчин 4, який поступає на формування, не повинен містити механічних домішок і часток нерозчиненого полімеру, а також пухирів повітря, які погіршують якість гелю. Для видалення пухирів повітря розчин центрифугують при 3000 об/хв протягом 20–25 хв.

Стадія 5. Виливання маси у форми. Розчин дозують із розрахунку 30,0 г на глянцеvu поверхню чашки Петрі, яка має діаметр 10 см.

Стадія 6. Заморожування маси. Масу у формах, охолоджену до кімнатної температури, поміщають у морозильну камеру при температурі -20 ± 2 °С протягом $8 \pm 0,2$ год.

Стадія 7. Розморожування. Проводять при кімнатній температурі протягом 43–45 хв.

Стадія 8. Фасування. Фасують у пергаментний папір та вкладають у пакет целофановий.

Стадія 9. Пакування у картонні коробки. Фасований кріогель поміщають у картонну коробку.

Стадія 10. Маркування. На етикетці зазначають назву та склад українською та латинською мовами, дозу АФІ на см^2 , умови зберігання, «Застосовувати за призначенням лікаря», «Берегти від дітей», номер серії, термін придатності, підпис особи, яка виготовила і яка здійснила контроль згідно технологічної інструкції.

Блок-схема технологічного процесу виробництва криогелю в умовах аптеки викладена на рис. 3.19.

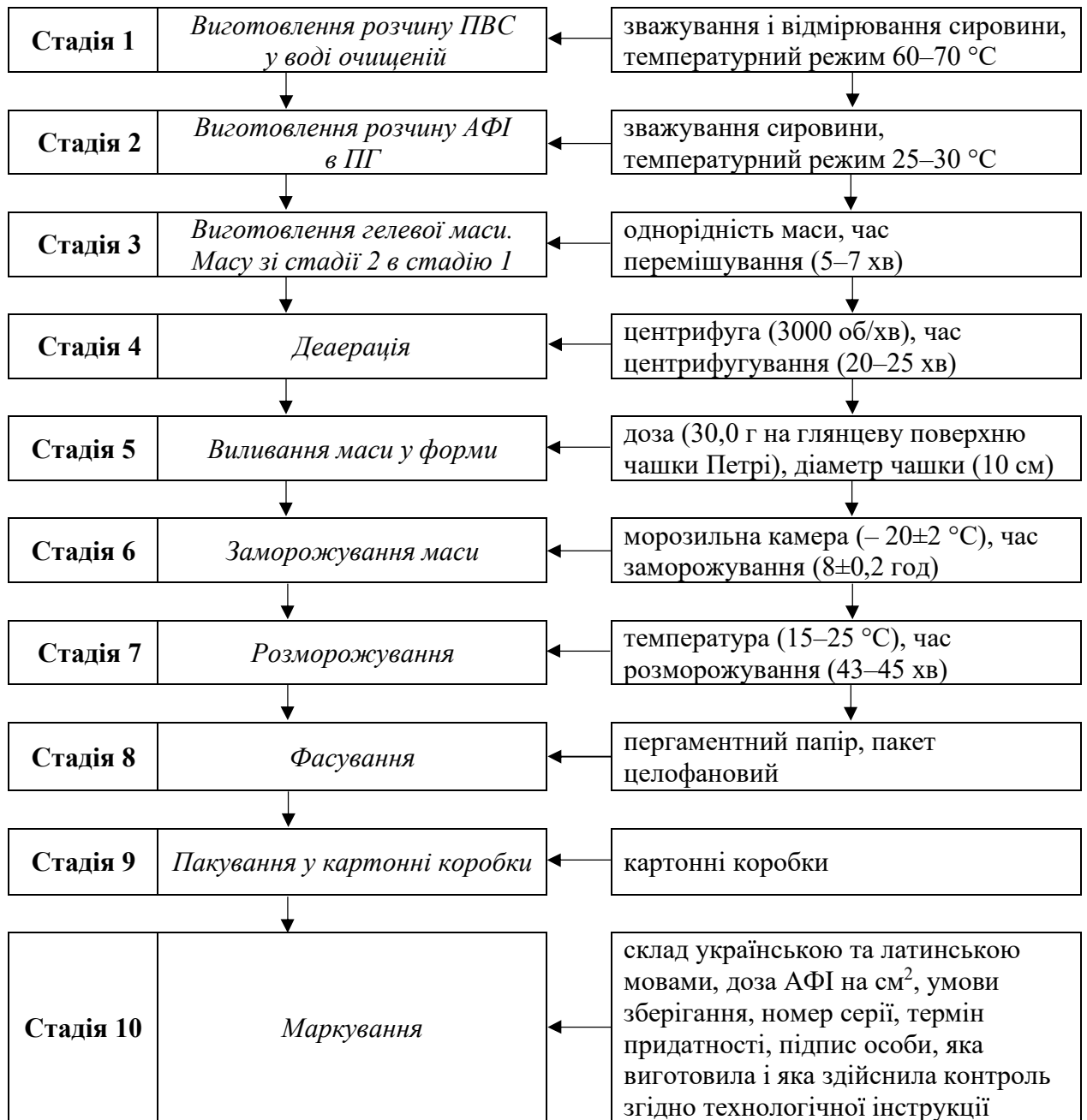


Рисунок 3.19 – Блок-схема технологічного процесу виготовлення криогелю в умовах аптеки

З метою вивчення стабільності криогелю були вивчені відповідність їх визначеним специфікаційним нормам протягом двох років зберігання при температурі 15–25 °С (Додаток Р1).

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

Отже, на основі проведених експериментальних досліджень нами розроблено та затверджено проєкт технологічного регламенту промислового виробництва (Додаток Е₄) та проєкт МКЯ на кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином (Додаток Е₄). Технологію промислового виробництва розробленого ЛЗ апробовано та впроваджено в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ (Додатки Е₁ – Е₃).

Запропоновано технологічні інструкції на виготовлення/виробництво кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, розроблено специфікаційні характеристики лікарського препарату та апробовано в умовах аптек: в аптеці фармацевтичного центру НВМКЦ «ГВКГ», м. Київ (Додатки Д₁ – Д₂) та аптеці № 9 ТОВ «Анела», м. Київ (Додатки Д₇ – Д₈).

Наукова новизна розробленого кріогелю з анестезувальною та антимікробною дією захищена патентом України на винахід № 127141 А61К 9/06 «Лікарський засіб у формі кріогелю для лікування ран», Бюл. № 19 від 10.05.2023 р.) [147] (Додаток В₁).

Результати наукового дослідження знайшли застосування у практичній діяльності підрозділів медичного постачання (Додатки Ж₁ – Ж₅) та впроваджені в науковий та освітній процес ЗВО України (Додатки З₁ – З₁₀).

Висновки до розділу 3

1. Обґрунтовано оптимальний склад та технологію кріогелю з анестезувальною та антимікробною дією шляхом проведення комплексу фармако-технологічних, фізико-хімічних та експериментальних досліджень.

2. Застосування математичних методів дозволило обґрунтувати технологію отримання кріогелю на основі полімеру. Встановлено, що для

отримання полімерної плівки товщиною 3,5 мм і діаметром 98 мм необхідно полімерної маси 30 грамів. Параметри, які були визначені в процесі обґрунтування технології, включають концентрацію ПВС на рівні 15 %, товщину плівки на рівні 0,35 мм, масу полімеру на рівні 30 грамів та діаметр плівки на рівні 98 мм. Додатково, було визначено, що відсоток усадки складає 2 %, а час заморожування – 8 год при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, а розморожування займає 44-45 хв при кімнатній температурі $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3. Експериментальними дослідженнями вивчено технологічні та біофармацевтичні фактори створення фармацевтичної композиції у формі криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином. Перевірка сумісності інгредієнтів проводилася за різними показниками, такими як однорідність, розшарування, зміна кольору, запах, агрегація часток та осад. Результати досліджень показали, що всі досліджувані зразки (№ № 1–10) є сумісними: вони були однорідними та не мали ознак розшарування, агрегації часток та осаду, а також не мали неприємного запаху. Таким чином, було встановлено, що інгредієнти фармацевтичної композиції у формі криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином є сумісними, що дає можливість розробити ефективну технологію їх отримання.

4. Дослідження показало, що АФІ не впливають на абсорбційну здатність досліджуваних зразків. Порівняльні дослідження підтвердили, що наявність у криогелі ПГ підвищує абсорбцію зразками рідини. Це означає, що пролонгація дії фармацевтичної композиції залежить також і від наявності ПГ у складі зразка, що було підтверджено дослідженнями абсорбції.

5. На підставі комплексних фармако-технологічних досліджень для подальшої розробки препарату обрано зразок основи № 10 (лідокаїну гідрохлорид – 0,4; декаметоксин – 0,03; ПВС 15 % – 20,0; ПГ – 10,0).

6. Біофармацевтичними дослідженнями обґрунтовано оптимальний спосіб введення лідокаїну гідрохлориду до складу гідрогелю (у формі розчину у воді для розчинення полімеру ПВС) та оптимальна концентрація (обрано концентрацію лідокаїну гідрохлориду – 2,0 %). Обґрунтовано оптимальний спосіб введення

декаметоксину до складу модельного зразка при постійній концентрації лідокаїну гідрохлориду 2,0 % (лідокаїну гідрохлорид та декаметоксин розчинені у воді для розчинення полімеру ПВС з наступним додаванням ПГ) та встановлено оптимальну концентрацію (обрано концентрацію декаметоксину – 0,1 %).

7. Встановлені фізико-механічні показники фармацевтичної композиції у формі кріогелю, що дозволило встановити їх специфікаційні характеристики. Міцність знаходиться у межах від 1287 до 1321 кН/мм². Сила адгезії зразків з АФІ – в межах від 82,61 до 83,14 %. При повторному заморожуванні відбувається ущільнення системи, що, у свою чергу зменшує еластичність та збільшує жорсткість кріогелю. Значення рН усіх досліджуваних зразків лежать у межах від 5,5 до 7,5.

8. Фармакокінетичними дослідженнями (*in vitro*) встановлені кінетичні процеси вивільнення АФІ з розроблених ЛЗ. З кріогелю спочатку (протягом 1 год) вивільняється лідокаїну гідрохлорид, потім приєднується декаметоксин (з 2 год експозиції). Вивільнення АФІ продовжується протягом 48 год експерименту.

9. Встановлено, що константа швидкості реакції вивільнення для лідокаїну гідрохлориду (з $3,23 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ до $2,22 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$) та декаметоксину (з $5,18 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ до $1,39 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$) зменшуються у часі. Це свідчить про поступове зниження біодоступності цих речовин та їх пролонговану дію. Отже, кріогель із встановленою послідовністю вивільнення активних компонентів може бути ефективним засобом для лікування різних типів ран та порізів.

10. Розроблено та затверджено проєкт технологічного регламенту та МКЯ на кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином. Запропоновану технологічну схему фармацевтичної композиції апробовано в промислових умовах на базі АТ «Київмедпрепарат». Розроблені технологічні інструкції на кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином апробовано та впроваджено в умовах аптеки на базі НВМКЦ «ГВКГ» та ТОВ «Анела».

11. Наукова новизна захищена патентом України на винахід № 127141 «Лікарський засіб у формі кріогелю для лікування ран».

Результати експериментальних досліджень даного розділу висвітлені у статті зарубіжних наукових видань [372], статті наукових фахових видань України [102], матеріалах конференцій [100, 104], колективній монографії [368], захищено патентом України на винахід [147] та свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір [115].

РОЗДІЛ 4

ТЕОРЕТИКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ СТВОРЕННЯ ГІДРОГЕЛЮ У ФОРМІ РАНОВИХ ПОВ'ЯЗОК ІЗ ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ, ЦЕФТРИАКСОНОМ ТА МЕТРОНІДАЗОЛОМ

4.1 Обґрунтування вибору основи для ранового покриття

У роботах Л. Л. Давтян [20, 31, 56, 360] обґрунтовано створення ЛЗ пролонгованої дії (лікарські плівки – стоматологічні, дерматологічні, гінекологічні) на основі полімерного носія. Авторами лікарські плівки розглядаються як ЛФ для трансдермального, буккального та інтравагінального введення АФІ. Основними вимогами, які висуваються до основи, є гідрофільність, біосумісність із тканинами/слизовими оболонками, відсутність місцево-подразнюючої, алергічної дії, осмотична активність, здатність до легкої аплікації/безболісного зняття з ранової поверхні тощо [101, 389].

Розробка полімерної основи. При розробці полімерної матриці необхідно враховувати такі показники як фізико-хімічні та фізико-механічні властивості системи, створення депо для АФІ в системі, підбір активаторів вивільнення та всмоктування АФІ. Як полімерні матеріали нами розглянуті гідрофільні полімери. Це обумовлено тим, що швидкість вивільнення полярних АФІ з матриці зростає разом із збільшенням полярності полімеру [57], що підтверджує перспективність використання гідрофільної матриці. У гідрофільній основі розчинність активних фармацевтичних інгредієнтів значно вища, ніж при використанні неполярних композицій, що сприяє збільшенню коефіцієнта дифузії і коефіцієнта розподілу між мембраною та шкірою.

У роботах вчених наводиться склад композицій на основі природних та синтетичних полімерів [21, 57, 365]. Для підвищення адгезії автором [86] запропоновано створення матриці на основі синтетичного полівінілпіролідону (ПВП) з молекулярною масою ПВП_{12,5} та ПВП₃₆₀.

З метою створення науково-практично обґрунтованого оптимального складу із заданими фізико-хімічними та технологічними властивостями, нами прийнято рішення взяти за основу розробки полімерних композицій роботи Давтян Л. Л. та її учнів [9, 19, 28, 30, 53, 160, 360, 368, 387]. Тому одержання полімерної основи відбувалося шляхом поєднання розчинів полімерів із подальшим додаванням пластифікаторів. Розчини полімерів готували на воді очищеній. Додавання спирту етилового (до кінцевого продукту) залежало від технологічних характеристик отриманої композиції. Завдяки спирту етиловому можна врегулювати в'язкість розчину полімеру та зменшити час висушування готової продукції.

Враховуючи медико-біологічні вимоги до композиції, яка розробляється, клейкість, біосумісність, біорозчинність – нами обрано природні полімери: Na-КМЦ та КМЦ. Дані полімери широко застосовуються в медичній практиці як гелеутворювачі, стабілізатори тощо. Як пластифікатор нами використано ПГ, гліцерин, ПЕО-400. Вибір концентрацій як полімерів, так і пластифікаторів базується на даних експериментальних робіт Давтян Л. Л. та її учнів: для полімерів 3–10 %, пластифікаторів – 5–35 %. У роботах [9, 19, 28, 30, 31, 53, 56, 160, 365] показано, що у складі композиції один полімер може забезпечити певні фізико-механічні та технологічні характеристики готового продукту, але оптимальною є використання у складі 2-х і більше полімерів. Склад модельних композиції наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Склад та технологічні характеристики модельних композицій

| № складу | Склад композиції | Вміст компонентів | | Опис |
|----------|-------------------|-------------------|----------|-------------------------|
| | | г | % | |
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> |
| 1 | Розчин Na-КМЦ 3 % | 10,0 | 40,0 | В'язка, густа маса, яка |

Продовження табл. 4.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----|--|----------------------------|------------------------------|---|
| | Розчин КМЦ 3 % ПГ ПЕО-400 | 10,0 2,5 2,5 | 40,0 10,0 10,0 | тягнеться. Багато бульбашок повітря. Консистенція незадовільна. Погано наноситься на підложку. |
| 2 | Розчин Na-КМЦ 5 % Розчин КМЦ 5 % ПГ Гліцерин | 10,0 10,0 2,5 2,5 | 40,0 40,0 10,0 10,0 | В'язка, густа маса, що тягнеться. Багато бульбашок повітря. Консистенція незадовільна. Погано наноситься на підложку. |
| 3 | Розчин Na-КМЦ 10 % Розчин КМЦ 10 % ПЕО-400 Гліцерин | 10,0 10,0 2,5 2,5 | 40,0 40,0 10,0 10,0 | В'язка, густа маса, що тягнеться. Багато бульбашок повітря. Консистенція незадовільна. Погано наноситься на підложку. |
| 4. | Розчин Na-КМЦ 15 % Розчин КМЦ 15 % ПГ Гліцерин | 10,0 10,0 5,0 5,0 | 33,3 33,3 16,6 16,6 | В'язка маса. Багато бульбашок повітря. Консистенція не задовільна. Погано наноситься на підложку. |
| 5 | Розчин Na-КМЦ 10 % Розчин КМЦ 10 % ПГ | 10,0 10,0 10,0 | 33,3 33,3 33,3 | В'язка, пластична маса. Є бульбашки повітря. Консистенція задовільна. Добре наноситься на підложку. |
| 6 | Розчин Na-КМЦ 10 % Розчин КМЦ 10 % ПГ | 15,0 15,0 15,0 | 33,3 33,3 33,3 | В'язка, пластична маса. Є бульбашки повітря. Консистенція задовільна. Добре наноситься на підложку. |

Продовження табл. 4.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----|---------------------|------|------|---|
| 7 | Розчин Na-КМЦ 10 % | 3,0 | 15,0 | Маса в'язка, Консистенція більш задовільна. Багато бульбашок повітря. Добре наноситься на підложку. |
| | Розчин КМЦ 10 % | 7,0 | 35,0 | |
| | ПГ | 10,0 | 50,0 | |
| 8 | Розчин Na-КМЦ 5 % | 10,0 | 33,3 | Маса в'язка, тягнеться липкими нитками. Є бульбашки повітря. Консистенція більш задовільна. Добре наноситься на підложку. |
| | Розчин КМЦ 10 % | 10,0 | 33,3 | |
| | ПГ | 10,0 | 33,3 | |
| 9 | Розчин Na-КМЦ 10 % | 10,0 | 33,3 | Маса в'язка, тягнеться липкими нитками. Є бульбашки повітря. Консистенція більш задовільна. Добре наноситься на підложку. |
| | Розчин КМЦ 5 % | 10,0 | 33,3 | |
| | ПГ | 10,0 | 33,3 | |
| 10 | Розчин Na-КМЦ 10 % | 10,0 | 28,6 | Дуже густа, в'язка маса. Консистенція незадовільна. Нанесення на підложку ускладнене. |
| | Розчин КМЦ 10 % | 10,0 | 28,6 | |
| | ПГ | 10,0 | 28,6 | |
| | Спирт етиловий 96 % | 5,0 | 14,3 | |

Аналіз складу зразків № № 1–4 доводить, що композиції не є оптимальними за своєю консистенцією. Це, на наш погляд, пов'язано з незбалансованою пропорцією між полімерами та пластифікаторами. Опис композиції 5 і 6 є задовільним: пластична, в'язка маса, є бульбашки повітря, добре наноситься на підложку. Це пояснюється оптимальним співвідношенням полімерів та пластифікатора. Дана гіпотеза підтверджується, аналізуючи склад зразків № № 7–9. Останні відрізняються між собою та складом зразків № № 5 і 6 не тільки

співвідношенням розчинів полімерів в основі, але і концентрацією. При цьому спостерігається збільшення бульбашок повітря, змінюється однорідність та пластичність маси. Тобто оптимальним, з точки зору технологічних показників, є склад композиції 5 і 6. У подальшому нами до складу композиції 5 введено спирт етиловий 96 % у кількості 14,3 % (склад зразку № 10). Спостерігається погіршення характеристик маси, зокрема завдяки збільшенню в'язкості маси погіршується процес нанесення на підложку. З оглядом на це нами обрано модельні зразки № № 5 і 6.

Розчин композиції, який подається на етап формування (нанесення на підкладку), має бути вільним від механічних домішок і часток нерозчиненого полімеру, а також не повинен містити бульбашок повітря, що можуть негативно впливати на якість готового продукту. Тому для подальшого формування композиції модельні зразки були подані на стадію деаерації. У роботах [9, 19, 28, 30, 53, 160] вивчено вплив часу центрифугування на якість деаерації зразків: центрифугування розчинів полімерів при 3000 об/хв протягом 20–25 хв.

Деаерацію модельних композицій проводили при температурі 15–25 °С протягом певного часу. Результати досліджень наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Деаерація композиції 5 і 6 при температурі 15–25 °С

| Час деаерації, хв | Опис складу | |
|-------------------|---|---|
| | № 5 | № 6 |
| 5 | Маса в'язка та липка, спостерігаються окремі бульбашки повітря | |
| 10 | Маса прозора, в'язка та липка, однорідна, без бульбашок повітря | Маса в'язка та липка, спостерігаються окремі бульбашки повітря |
| 15 | Не перевірялось | Маса прозора, в'язка та липка, однорідна, без бульбашок повітря |

Отже, одержані результати засвідчують, що час деаерації залежить не тільки від кількості маси основи, але і від кількісної характеристики структуроутворюючих речовин та пластифікатора. Отже, за сукупністю технологічних характеристик, нами обрано для подальшої розробки модельну композицію складу № 5. Оптимальний час для деаерації модельної композиції при температурі 15–25 °С складає 5–10 хв.

На наступному етапі досліджень, склад композиції наносили на основу для оцінки наступних фізико-хімічних та технологічних властивостей.

Одним із технологічних параметрів, який визначає якість полімерної основи, є однорідність змішування та рівномірність товщини шару полімерної маси, яка наноситься на підложку. За рахунок неоднорідності змішування композиції можливе утворення нерівномірного шару на підложці, за рахунок чого деякі ділянки одного і того ж зразка будуть мати різні фізико-механічні характеристики. Тому гарантією якості лікарського препарату є однорідність змішування, що досягається при перемішуванні полімерної маси якірною мішалкою протягом 5–10 хв. До технологічних показників також відноситься товщина шару. Товщина шару пов'язана також із показником однорідність змішування. Тільки однорідний полімерний розчин спроможний забезпечити рівномірність товщини шару. При отриманні лікарських плівок авторами [28, 30, 160] обґрунтовано товщину шару плівок – 0,35 мм. Доведено, що зі збільшенням товщини шару підвищуються числові показники їх фізико-механічних характеристик. Наприклад, при розробці лікарських плівок за даними авторів [30, 56, 160] встановлено, що збільшення товщини шару плівок від 0,25 мм до 0,45 мм призводить до збільшення показника відносного видовження від 83,2 % до 99 % відповідно.

З огляду на те, що досліджуваний ЛЗ призначено для нанесення на ранову поверхню, нами прийнято рішення за оптимальну товщину прийняти числовий показник 0,30–0,50 мм.

З метою обґрунтування оптимальної товщини шару, вивчено дифузію лікарських речовин із них при різній товщині шару (рис. 4.1).

Відомо, що дифузія лікарських речовин із основи знаходиться в залежності від товщини шару основи, яка наноситься на підложку. З метою встановлення оптимальної товщини шару нами вивчено залежність вивільнення лікарської речовини з основи. Тому нами до основи введено цефтриаксон у кількості 0,1 %. Така концентрація обумовлена наявністю на ринку України препарату Офлокаїн (виробництва ВАТ ХФЗ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) з концентрацією офлоксацину 0,1 %.

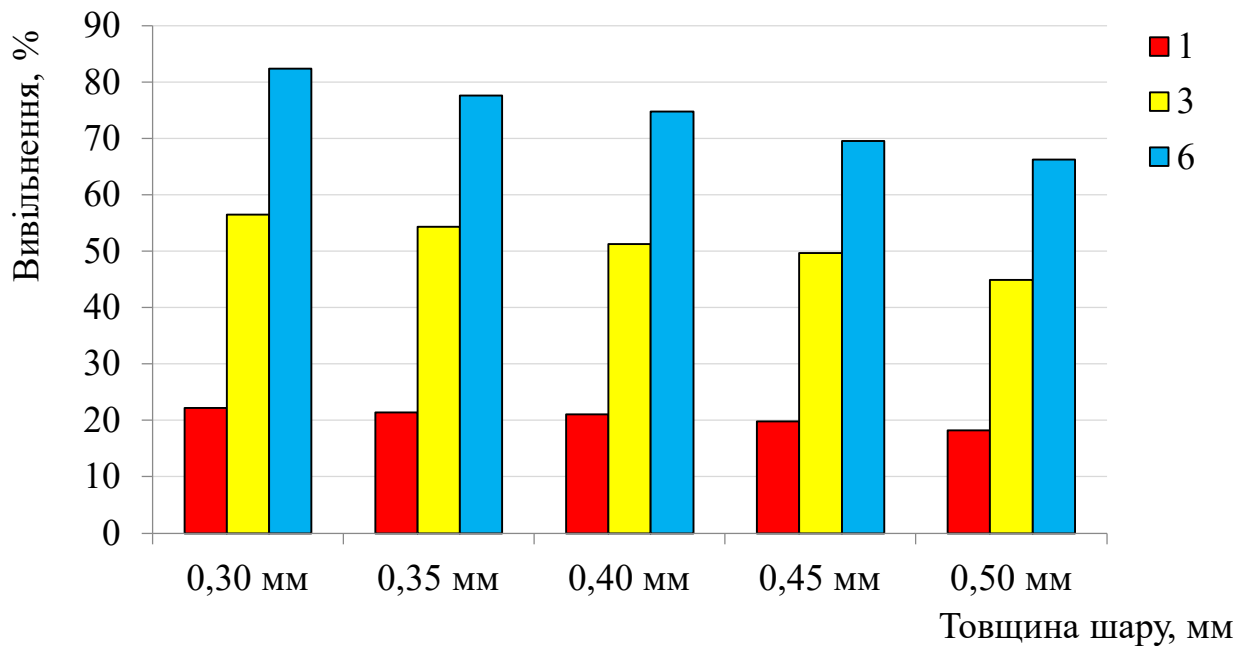


Рисунок 4.1 – Дифузія цефтриаксону з товщини шару через:

1 – 1 год; 2 – 3 год; 3 – 6 год.

Згідно із представленими на рис. 4.1 даними, зі збільшенням товщини шару полімерної основи зменшується вивільнення цефтриаксону. Повільніше всього дифундує речовина із основи з товщиною шару 0,50 мм, а швидше – із плівок із товщиною шару 0,30 мм. Так, протягом 6 год дифузія цефтриаксону з основи товщиною 0,30 мм в середньому складає 82,35 %, в той час як при товщині 0,35 мм – 77,56 %, при товщині 0,40 мм – 74,75 %, 0,45 мм – 69,48 %, а при товщині 0,50 мм – 66,21 % активної речовини. Отже, збільшення товщини шару призводить до зменшення вивільнення цефтриаксону – пролонгації терапевтичного ефекту.

Нами за оптимальною товщиною шару обрано 0,40 мм [101]. У подальшому даний показник буде обґрунтовано фізико-механічними дослідженнями.

4.2 Фізико-механічні показники полімерної основи

При розробці ЛЗ для аплікаційної терапії необхідною умовою є вивчення фізико-механічних властивостей основи [18].

З'ясовано, що такі технологічні фактори як однорідність змішування, відсутність бульбашок повітря (якість деаерації) суттєво впливають на їх фізико-механічні параметри. Так, бульбашки повітря, неоднорідність товщини шару сприяють зменшенню показника зусилля на розрив, за рахунок збільшення розриву полімерної маси при мінімальному навантаженні. Отже, задовільні показники фізико-механічних властивостей полімерної маси здатні забезпечити якість технології отримання полімерної маси [98].

З метою розробки оптимальної технології отримання полімерної маси та встановлення технологічних показників – однорідність змішування (тривалість змішування), якість деаерації (тривалість центрифугування), товщина шару – нами вивчені показники фізико-механічних властивостей, зокрема зусилля на розрив та відносне видовження.

З даною метою змодельовані серії полімерної маси з урахуванням вищенаведених технологічних факторів. У табл. 4.3 наведені показники фізико-механічних властивостей полімерної основи в залежності від технологічних факторів:

- модельні зразки 1–5 – час центрифугування 5–10 хв при 3000 об/хв, однорідність (перемішування 15 хв при 36 об/хв, якірна мішалка), товщина шару 0,40 мм;
- модельні зразки 6 і 7 – час центрифугування 15–20 хв при 3000 об/хв, однорідність (перемішування 15 хв при 50 об/хв, якірна мішалка), товщина шару 0,50 мм;

– модельні зразки 8–10 – час центрифугування 5–10 хв при 3000 об/хв, однорідність (перемішування 15 хв при 36 об/хв, якірна мішалка); товщина шару 0,40 мм.

При розробці даної ЛФ основним фізико-механічним показником є відносне видовження та зусилля на розрив. Це обумовлено тим, що клейка маса, яка наноситься на підложку, повинна мати еластичність.

Таблиця 4.3 – Фізико-механічні властивості полімерної основи (P 95 %; $t=2,78$; \bar{X} ; $n=5$)

| № з/п зразка | Серія | Зусилля на розрив, кгс/см ² | Відносне видовження, % |
|--------------|--------|--|------------------------|
| 1 | 060219 | 80,4±0,8 | 90,2±0,1 |
| 2 | 130219 | 80,6±0,3 | 90,4±0,2 |
| 3 | 060319 | 81,1±0,3 | 91,3±0,1 |
| 4 | 280319 | 81,2±0,2 | 91,1±0,1 |
| 5 | 040419 | 81,1±0,3 | 91,4±0,3 |
| 6 | 060219 | 71,2±0,3 | 82,5±0,2 |
| 7 | 130219 | 70,4±0,2 | 81,8±0,1 |
| 8 | 060219 | 79,1±0,2 | 87,3±0,3 |
| 9 | 130219 | 79,4±0,1 | 89,4±0,1 |
| 10 | 280319 | 79,3±0,1 | 88,3±0,1 |

Еластичність маси забезпечує нанесення препарату не тільки на підложку, але й на поверхню рани. Крім того, завдяки еластичності маси препарат можна наносити на підложку, яка є як еластичним матеріалом, так і целофаном.

Показники фізико-механічних властивостей (зусилля на розрив та відносне видовження) залежать від таких технологічних характеристик як однорідність, рівномірність нанесення на підложку, відсутність бульбашок повітря. Останні зменшують числові показники фізико-механічних характеристик за рахунок утворення пустот у масі, яка призводить до зміни відносного видовження та

зусилля на розрив. Чим вищі показники, які наведені в табл. 4.3, тим якісніше полімерна маса, яка наноситься на підложку. Тому після отримання гомогенної маси необхідно проводити деаерацію пухирів повітря шляхом центрифугування (№ № 1–5) при 3000 об/хв протягом 5–10 хв.

У подальшому нами вивчено легкість нанесення полімерної маси на підложку поліетилентерефталатну (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Технологічні параметри нанесення полімерної маси

| Технологічні параметри процесу | Характеристика маси |
|--|--------------------------------------|
| <i>1</i> | <i>2</i> |
| зразки № № 1–5 | |
| Нанесення при кімнатній температурі (15–25 °С) | Маса наноситься добре, рівномірно |
| Висушування при кімнатній температурі (15–25 °С) протягом 24 год | Сушіння рівномірне, адгезія достатня |
| Висушування при температурі (50–60 °С) протягом 2 год | Сушіння рівномірне, адгезія достатня |
| зразки № № 6 і 7 | |
| Нанесення при кімнатній температурі (15–25 °С) | Маса наноситься добре, рівномірно |
| Висушування при кімнатній температурі (15–25 °С) протягом 24 год | Нерівномірне сушіння, є адгезія маси |
| Висушування при температурі (50–60 °С) протягом 2 год | Сушіння рівномірне, адгезія достатня |
| зразки № № 8 і 10 | |
| Нанесення при кімнатній температурі (15–25 °С) | Маса наноситься добре, рівномірно |

Продовження табл. 4.4

| 1 | 2 |
|--|--------------------------------------|
| Висушування при кімнатній температурі (15–25 °С) протягом 24 год | Сушіння рівномірне. Адгезія достатня |
| Висушування при температурі (50–60 °С) протягом 2 год | Сушіння рівномірне. Адгезія достатня |

Результати даних табл. 4.4 свідчать, що на процес сушіння впливає товщина шару. Доведено, що зразки № № 1–5 мають рівномірний, адгезивний шар і можуть бути використані при подальших дослідженнях. Основними технологічними показниками є товщина шару 0,40 мм, час центрифугування 5–10 хв при 3000 об/хв, однорідність (перемішування 15 хв при 36 об/хв, якірна мішалка). Експериментально з'ясовано, що для отримання товщини шару 0,40 мм необхідне нанесення 0,03 г зразка на 1 см² підложки [98].

4.3 Визначення показника в'язкість розчину, який подається на формування

Концентрація полімеру у формувальних розчинах є важливим технологічним показником, який може впливати як на в'язкість розчинів, швидкість гелеутворення, швидкість седиментації твердих частинок тощо, так і на фізико-механічні показники готового продукту. Для забезпечення технологічної якості отриманого готового продукту, необхідно встановити оптимальний показник в'язкості розчину.

У розд. 4.2 нами обґрунтовано концентрацію полімеру через опис та спроможність до рівномірного нанесення на підложку. Доведено, що концентрація полімерів по 10 % забезпечують оптимальні технологічні показники. Для підтвердження даного експерименту нами вивчено залежність в'язкості формувального розчину від концентрації/співвідношення полімерів

(рис. 4.2). Номери модельних зразків відповідають номерам зразків, що наведено в табл. 4.1.

З метою вивчення впливу в'язкості розчинів на процес формування гідрогелю на основі попереднього експерименту обрано концентрацію полімерів від 3 до 10 % у різних співвідношеннях концентрацій.

Згідно літературних даних [14, 250, 385] в'язкість полімерної композиції, яка не перевищує 80 Па·с, є оптимальною для виготовлення гідрогелю. Високі показники в'язкості вказують на студнеподібну консистенцію полімерного розчину, що утруднює процес формування розчину.

Нами встановлено, що технологічні показники гомогенність, однорідність (розд. 4.2) безпосередньо впливають на якість отриманого продукту. З огляду на те, що до складу модельних зразків можливе введення важкорозчинних речовин, нами проведено експеримент щодо седиментації їх у полімерному розчині.

Прийняття рішення щодо проведення даного експерименту обумовлено тим, що при рівномірній седиментації можливе отримання гомогенної, однорідної маси, що відповідає вимогам до технологічної якості. При нерівномірній седиментації важкорозчинних речовин необхідно буде їх введення до полімерної маси у формі розчину.

Час седиментації оцінювали візуально за секундоміром. До складу основи метронідазол введено у кількості 1 %. Така концентрація відповідає концентрації метронідазолу у складі препаратів із метронідазолом, який є на фармацевтичному ринку. Результати експериментальних досліджень наведені в табл. 4.5.

З аналізу даних табл. 4.5 видно, що введені до розчину полімеру АФІ, мають різні значення швидкості (часу) седиментації, що, ймовірно, пов'язано зі ступенем розчинності.

Крім того, концентрація полімеру в формувальних розчинах також впливає на швидкість седиментації АФІ. Чим вище в'язкість, тим повільніше йде осідання часток АФІ.

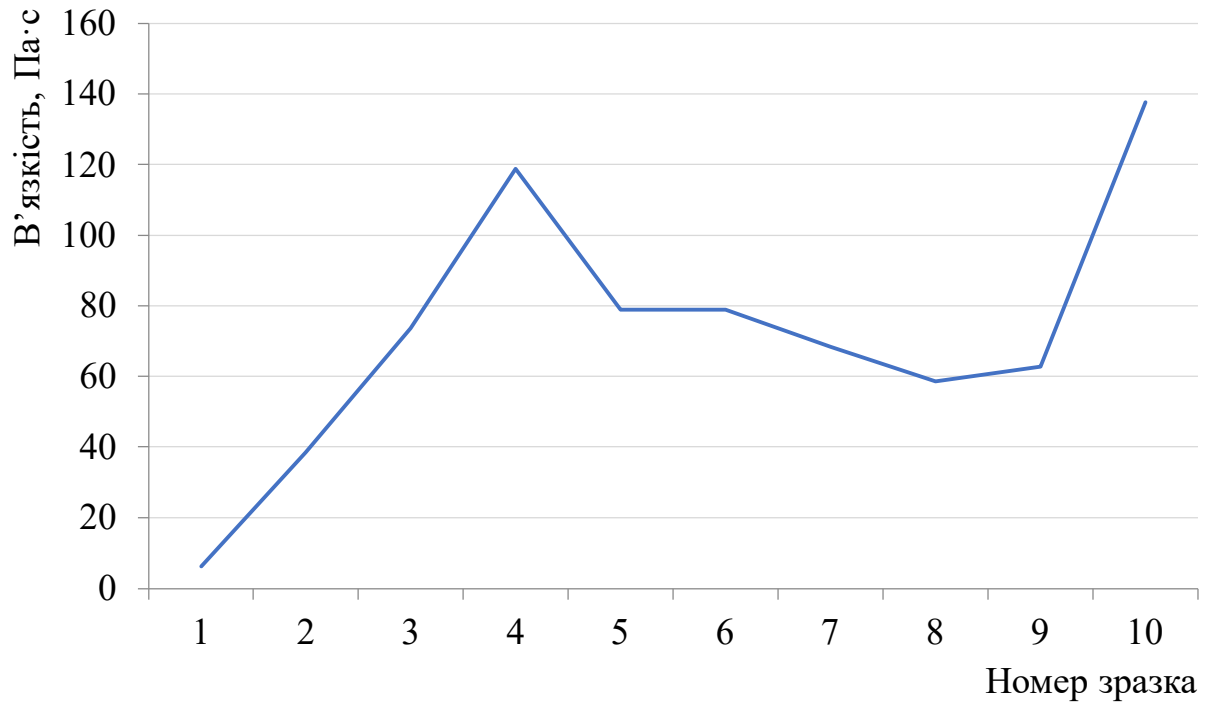


Рисунок 4.2 – Графічна залежність в'язкості формувального розчину від концентрації/співвідношення полімерів (номери зразків відповідають номерам у табл. 4.1)

Таблиця 4.5 – Вплив в'язкості модельних зразків на швидкість седиментації введених АФІ

| Номер модельного зразка (відповідають номерам табл. 4.1) | Початок візуальної седиментації введених АФІ, хв |
|---|---|
| | метронідазол 1 % на масу |
| <i>1</i> | 2 |
| 1 | 7 |
| 2 | 15 |
| 3 | 32 |
| 4 | 76 |
| 5 | 35 |
| 6 | 36 |
| 7 | 30 |

Продовження табл. 4.5

| <i>1</i> | <i>2</i> |
|----------|----------|
| 8 | 25 |
| 9 | 28 |
| 10 | 96 |

На підставі проведеного дослідження можна зробити висновок щодо оптимального способу введення АФІ до складу основи – у формі розчину.

У розд. 3 нами обґрунтовано створення ЛЗ на основі «зшитих» полімерів. Тому полімерна основа нами заморожувалася протягом 24 год при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ та були проведені порівняльні дослідження гідрогелю, який отримано класичним способом та гідрогелю, який отримано при низьких температурних режимах завдяки чому відбувається «зшивання» полімеру.

4.4 Отримання та вивчення технологічних характеристик «зшитого» гідрогелю

Згідно патенту [66] наведено методику отримання кріогелю при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. За даною методикою нами отримано кріогель складу № 5 (табл. 4.1), вибір якого було обґрунтовано за технологічними та фізико-механічними показниками у розд. 3.2–3.4.

Полімерну основу складу № 5 із розрахунку $0,03\text{ г}$ на 1 см^2 підложки (для отримання товщини шару $0,40\text{ мм}$) було закладено в морозильну камеру при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 24 год. Після чого було розморожено протягом 2-х год.

З метою вивчення фізико-хімічних змін, які відбуваються в полімерній структурі, нами були вивчені (гравіметрично) зміни маси основи через певний проміжок часу протягом 24 год експерименту (рис. 4.3).

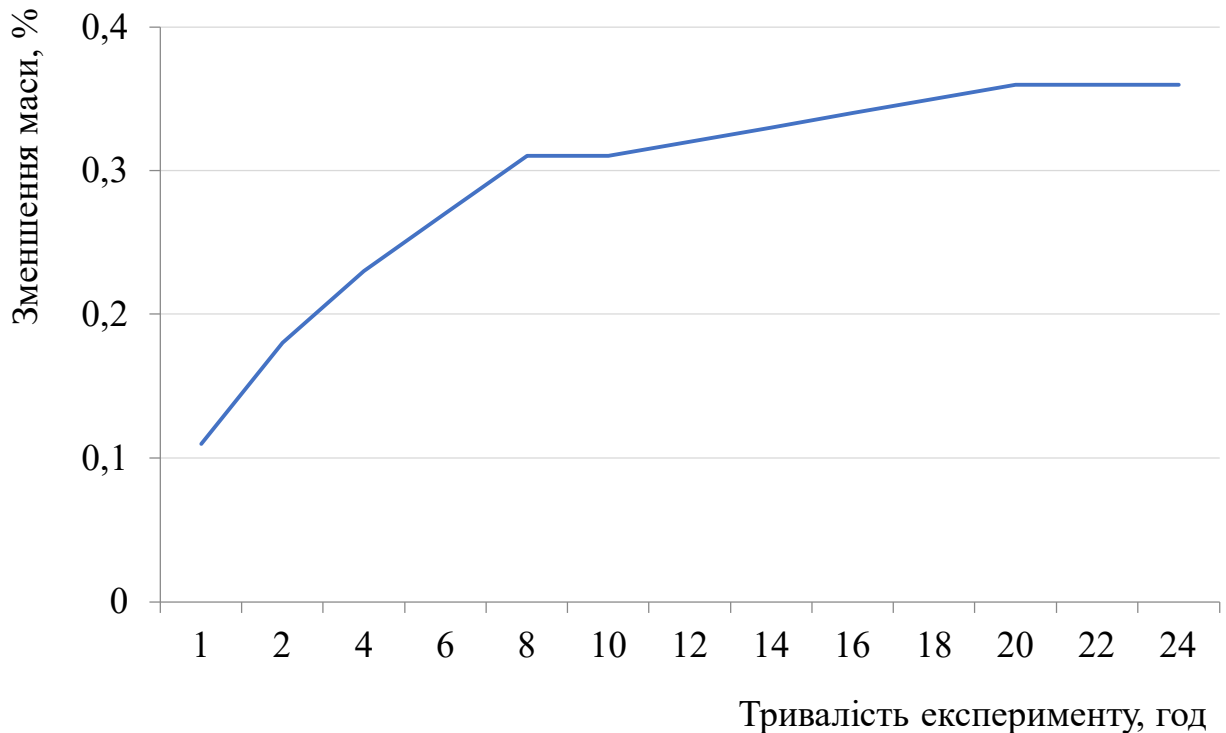


Рисунок 4.3 – Графічна залежність зміни формувальної маси полімеру від тривалості заморожування

Для порівняльної характеристики нами досліджено зміну маси полімерної основи № 5, що отримано класичним способом (сушіння при температурі 55–60 °С та при кімнатній температурі).

Результати експериментальних досліджень наведені на рис. 4.4.

Згідно з представленою кривою (рис. 4.4), на швидкість випаровування впливає температурний режим. При температурі 55–60 °С процеси відбуваються значно швидше, ніж при кімнатній температурі.

Роботами Давтян Л. Л. [9, 18, 29, 31, 56] доведено, що для отримання плівки необхідне сушіння маси до остаточної вологості 8 %. Але для отримання липкої маси необхідне досягнення остаточної вологості до 20 %, що досягається сушінням при 55–60 °С протягом 2 год.

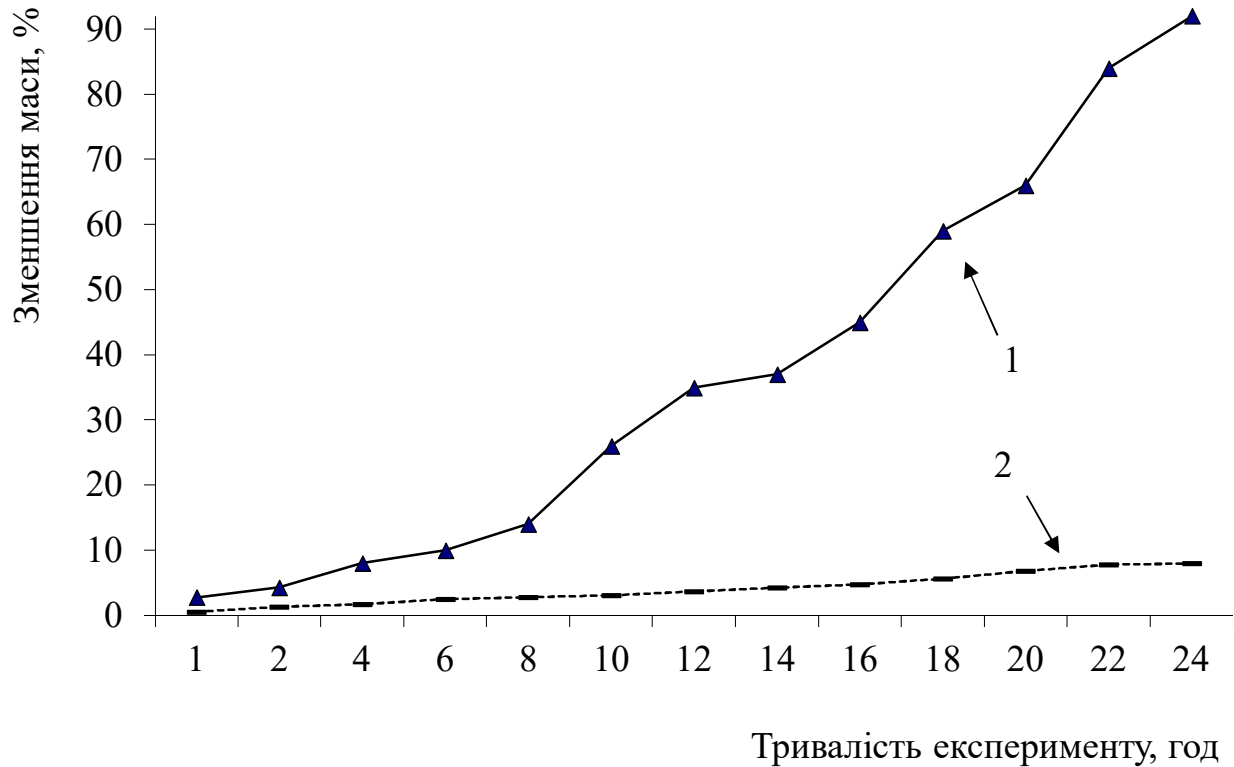


Рисунок 4.4 – Графічна залежність зміни формувальної маси полімеру від тривалості:

- 1 – сушіння при 55–60 °C;
- 2 – сушіння при 15–25 °C

Порівняльний аналіз даних рис. 4.3 і 4.4 показує, що процеси, які відбуваються в полімерній масі, при різних умовах проходять по-різному. Так, для отримання плівки оптимальною є дотримання температурного режиму 55–60 °C протягом 6 год. А для створення «зшитого» гідрогелю перспективною є використання низьких температур: –20 °C. Це пов'язано з тим, що при такому температурному режимі не відбувається перехід гідрогелю на ксерогель. Крім того, завдяки такому режиму отримання гідрогелю, по-перше мінімізуються втрати; по-друге технологічний процес є більш стандартизованим, оскільки при отриманні плівок необхідна додаткова перевірка остаточної вологості та при необхідності проведення досушування плівки.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення зворотного процесу – перетворення гідрогелю в полімерну масу (рис. 4.5).

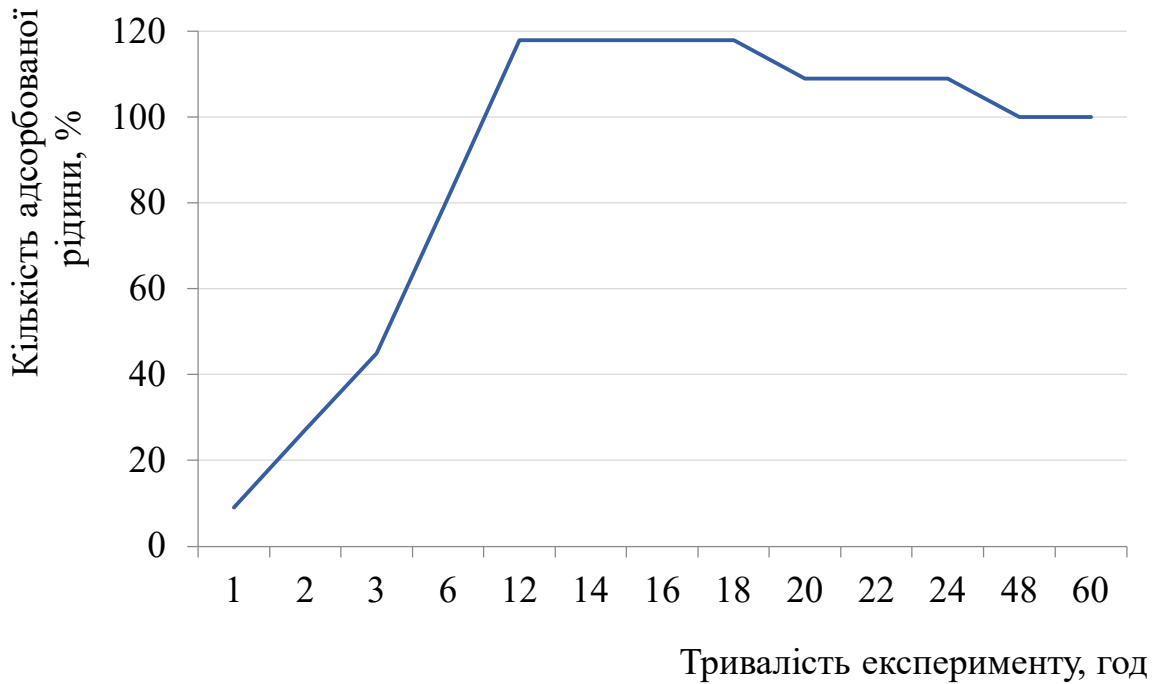


Рисунок 4.5 – Графічна залежність адсорбції рідини від часу

З рис. 4.5 видно, що протягом перших 12 год йде активна адсорбція рідини з 9 % (1 год) до 118 % (12 год). З 12 по 18 год спостерігається рівноважна система – плато. Адсорбція рідини за цей проміжок часу стабільно складає 118 %. Після 18 год утворюється ще 2 плато: з 20 по 24 год (адсорбція рідини складає 109 %) і з 48 по 60 год (адсорбція рідини складає 100 %). Тобто, на підставі результатів експериментального дослідження гідрогель є перспективною формою для лікування ран (I фаза).

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення фізико-хімічних та технологічних показників гідрогелю.

4.5 Дослідження фізико-хімічних та технологічних показників гідрогелю

Нами проведені дослідження щодо вивчення наступних показників гідрогелю: сила адгезії, еластичність та рН.

Адгезія є одним з основних показників ЛЗ для нашкірного введення діючих речовин. Адгезія забезпечує достатній контакт препарату зі шкірою протягом

тривалого часу, що впливає як на тривалість утримання системи, так і на швидкість вивільнення АФІ.

Згідно даних літератури [85, 403] рівень адгезії знаходиться в межах 150–400 Н/м. Вивчення адгезії проводили згідно методики, яка описана авторами [403]. Розрахунок сили адгезії проводили за допомогою п'ятибальної шкали: найменший бал – 1, що відповідає показнику 150–200 Н/м, а найбільший – 5 (350–400 Н/м). Інтервал кожного балу відповідає значенню А від 1 до 50 Н/м.

Наступним технологічним параметром є еластичність системи. Даний показник дає змогу моделювати рельєф ділянки шкіри, на яку вона наноситься.

При низьких значеннях еластичності (15 мм та вище), система не забезпечить достатнього прилягання до шкіри, що може вплинути на час вивільнення АФІ та ефективність фармакотерапії.

Наступний показник, який є важливим, це величина рН. ЛЗ, який наноситься на ранову поверхню, повинен мати значення рН, яке знаходиться в інтервалі 5,5–7,0. Саме таке значення рН не викликає подразнення шкіри.

Результати дослідження фізико-хімічних та технологічних показників гідрогелю наведені в табл. 4.6.

Результати досліджень показали, що рівень адгезії вкладається в межі зазначених норм (150–400 Н/м). Гідрогель є еластичним (8–10 мм), має задовільний показник рН (5,5–7,5). Він добре моделює рельєф тіла.

Таблиця 4.6 – Фізико-хімічні та технологічні показники гідрогелю ($n=5$, $P 95 \%$)

| Серія | Адгезія, Н/м (бал) | Еластичність, мм | рН |
|--------|--------------------|------------------|------|
| 060219 | 330 (4) | 10 | 6,15 |
| 130219 | 330 (4) | 8 | 6,10 |
| 060319 | 330 (4) | 10 | 6,15 |
| 280319 | 330 (4) | 10 | 6,15 |
| 040419 | 330 (4) | 9 | 6,15 |

Отже, дані показники можна покласти в основу специфікаційних характеристик гідрогелю.

4.6 Розробка складу та технології одержання гідрогелю

Важливими питаннями фармацевтичної розробки ЛЗ є обґрунтування способу введення АФІ до основи, визначення технологічних стадій виготовлення препарату.

До складу формувального розчину планується введення таких АФІ як лідокаїну гідрохлорид, метронідазол та цефтриаксон. Поєднання даних АФІ обумовлено патологією ранового процесу. Лідокаїну гідрохлорид, на наш погляд, повинен бути обов'язковим компонентом ЛЗ для аплікаційної терапії як анестезувальний засіб. Метронідазол (антимікробний засіб) та цефтриаксон (антибіотик) забезпечують антимікробну та протизапальну дію. З огляду на те, що даний ЛЗ має тривалу осмотичну активність (60 год експозиція), він буде мати і пролонговану дію. Це обумовлено полімерами, які входять до складу формувального розчину. Лідокаїну гідрохлорид і цефтриаксон розчинні у воді, метронідазол – як в ПГ, так і у воді. Програма даного ЛЗ полягає в тому, що в першу чергу повинен вивільнитися лідокаїну гідрохлорид (знеболюючий засіб), потім на рівні лідокаїну гідрохлориду – цефтриаксон і насамкінець – метронідазол, який повинен забезпечити тривалу антимікробну дію на ранову поверхню. У роботах Тарасенко В. О. [26, 27], Власенко І. О. [130], Реви Д. В. [25] обґрунтовано спосіб введення цефтриаксону (розчин в ДМСО), метронідазолу (суспензія) та лідокаїну гідрохлориду (розчин) до складу полімерних основ. На підставі аналізу розчинності АФІ та якісного складу формувального розчину теоретично можна передбачити такий порядок введення АФІ: лідокаїну гідрохлорид – у воді для розчинення Na-КМЦ, у даному розчині доцільно введення також цефтриаксона; метронідазол – у воді для розчинення КМЦ або в ПГ, який планується ввести в останню чергу до розчинів 2-х полімерів. Дане теоретичне положення ґрунтується на тому, що з розчину Na-КМЦ АФІ будуть

вивільнятися швидше, ніж з розчину КМЦ. Для підтвердження даного теоретичного положення необхідно мікробіологічне обґрунтування способу введення АФІ в залежності від антимікробної активності.

На антимікробну активність впливають такі фармацевтичні фактори як спосіб введення АФІ до основи, сумісність АФІ між собою та допоміжними речовинами. Тому в першу чергу нами проведені дослідження щодо перевірки сумісності АФІ між собою та допоміжними речовинами.

Для цього були виготовлені модельні суміші АФІ, допоміжних речовин як безпосередньо після отримання модельної суміші, так і протягом 3 та 7 діб зберігання при температурі 25 °С.

Результати експериментальних досліджень наведені в табл. 4.7.

Таблиця 4.7 – Результати взаємодії АФІ та допоміжних речовин

| № з/п | Компоненти модельних сумішей | Склад | Зміни органолептичних властивостей та кількісного вмісту, % | | |
|-------|--|-------|---|------------------|-----------------|
| | | | Зберігання | | |
| | | | Безпосередньо після виготовлення | 3 доби при 25 °С | 7 діб при 25 °С |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | Лідокаїну гідрохлорид | 1 | порошок білого кольору | | |
| 2 | Лідокаїну гідрохлорид + вода очищена | 1:1 | прозорий розчин | | |
| 3 | Цефтриаксон | 1 | порошок білого кольору | | |
| 4 | Цефтриаксон + вода очищена | 1:1 | прозорий розчин | | |
| 5 | Лідокаїну гідрохлорид + цефтриаксон | 1:1 | порошок білого кольору | | |
| 6 | Лідокаїну гідрохлорид + цефтриаксон + вода очищена | 1:1:1 | прозорий, однорідний розчин | | |

Продовження табл. 4.7

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----|---|---------------|--|---|---|
| 7 | Лідокаїну гідрохлорид + Na-КМЦ | 1:1 | порошок білого кольору | | |
| 8 | Лідокаїну гідрохлорид + Na-КМЦ (10 % розчин) | 1:1 | прозорий, однорідний гель | | |
| 9 | Лідокаїну гідрохлорид + КМЦ | 1:1 | порошок білого кольору | | |
| 13 | Лідокаїну гідрохлорид + КМЦ (10 % розчин) | 1:1 | прозорий, однорідний, в'язкий гель | | |
| 14 | Цефтриаксон + КМЦ | 1:1 | порошок білого кольору | | |
| 15 | Цефтриаксон + КМЦ (10 % розчин) | 1:1 | прозорий, однорідний, в'язкий гель | | |
| 16 | Лідокаїну гідрохлорид + цефтриаксон + вода очищена + ПГ | 1:1:1:1 | прозорий розчин | | |
| 17 | Метронідазол + лідокаїну гідрохлорид + цефтриаксон | 1:1:1 | порошок біло-жовтого кольору | | |
| 18 | Метронідазол + лідокаїну гідрохлорид + цефтриаксон + Na- КМЦ + КМЦ | 1:1:1: 1:1 | порошок біло-жовтого кольору | | |
| 19 | Метронідазол + лідокаїну гідрохлорид + цефтриаксон + вода | 1:1:1:1 | прозорий розчин злегка жовтуватого відтінку | | |

Продовження табл. 4.7

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----|--|---------------|---|---|--|
| 20 | Метронідазол + лідокаїну гідрохлорид + цефтриаксон + Na- КМЦ (10 % розчин) + КМЦ (10 % розчин) | 1:1:1: 1:1 | | | прозорий, однорідний, в'язкий гель |
| 21 | Na-КМЦ (10 % розчин) + КМЦ (10 % розчин) + ПГ | 1:1:1 | | | прозорий, однорідний, в'язкий гель |
| 22 | Метронідазол + лідокаїну гідрохлорид + цефтриаксон + вода + ПГ | 1:1:1: 1:1 | | | прозорий розчин злегка жовтуватого відтінку |

Аналіз даних табл. 4.7 показав відсутність фізико-хімічної взаємодії АФІ між собою (метронідазол, лідокаїну гідрохлорид та цефтриаксон) та допоміжними речовинами (Na-КМЦ, КМЦ, вода очищена) як безпосередньо після отримання модельної суміші, так і протягом 3 та 7 діб зберігання при температурі 25 °С ані в сухому вигляді, ані у водному розчині.

Дана методика визначення сумісності інгредієнтів у створених модельних сумішах є перспективною, зручною та показовою при розробці нового ЛЗ.

З метою встановлення оптимальної концентрації та оптимального способу введення цефтриаксону та метронідазолу до основи нами проведені мікробіологічні дослідження методом «*in vitro*», а лідокаїну гідрохлориду – методом «*in vivo*», згідно методик, наведених у розд. 2.

Визначення оптимальної концентрації лідокаїну гідрохлориду в залежності від методу введення до основи. Ефективність концентрації лідокаїну гідрохлориду оцінювали на моделі анестезії ока кролика.

Лідокаїну гідрохлорид до складу основи вводили у кількості від 0,5 %; 1 %; 1,5 % та 2 %. Концентрація лідокаїну гідрохлориду 2 % відповідає концентрації референтного препарату – стоматологічного гелю Камістад (Haupt Pharma, Німеччина), який містить лідокаїну гідрохлориду 20 мг/г та настойки ромашки – 185 мг/г. Результати дослідження наведені на рис. 4.6.

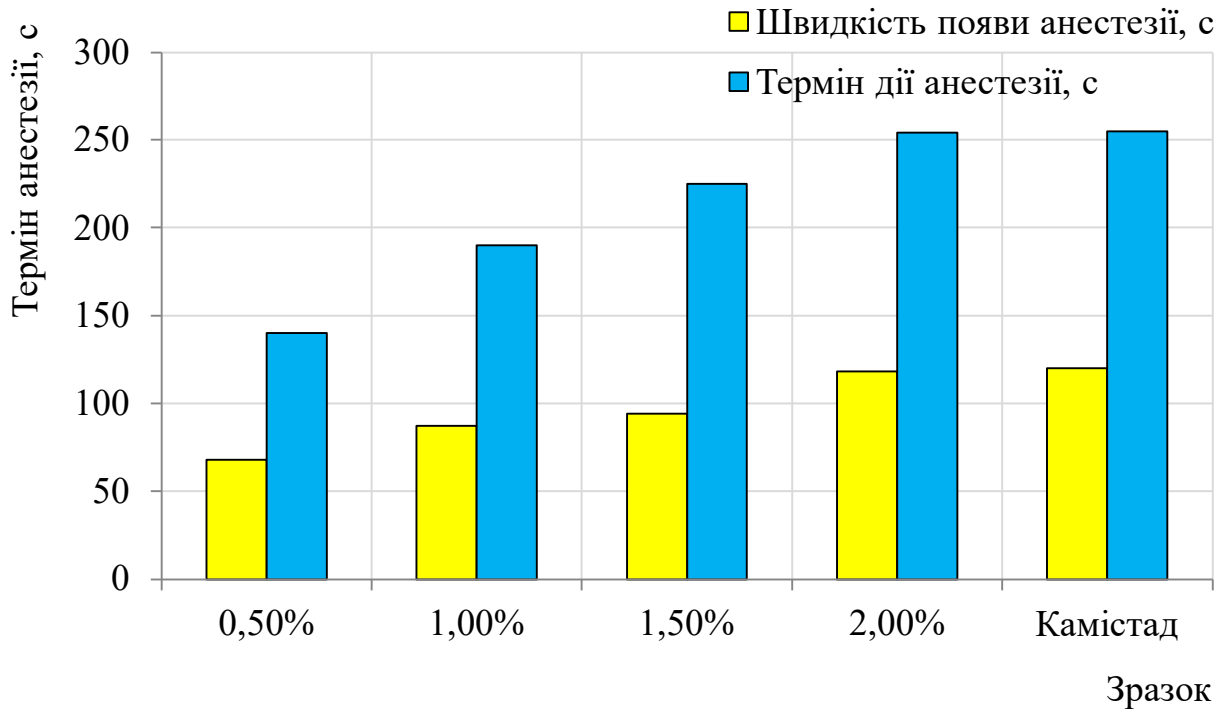


Рисунок 4.6 – Анестезувальна активність зразків із лідокаїну гідрохлоридом

Аналіз даних, наведених на рис. 4.6, показує, що збільшення концентрації лідокаїну гідрохлориду у складі гідрогелю призводить до підвищення знеболюючої активності композиції. При підвищенні концентрації лідокаїну гідрохлориду від 0,5 % до 2 % швидкість появи анестезії та її тривалість підвищується з 68 с до 140 с та з 125 с до 254 с відповідно. Швидкість появи анестезії та її тривалість для зразка з концентрацією лідокаїну гідрохлориду 2 % аналогічна препарату порівняння гель Камістад. Тобто концентрація лідокаїну гідрохлориду 2 % є достатньою для забезпечення знеболюючої активності препарату.

На даному етапі дослідження лідокаїну гідрохлорид до складу основи був введений у формі розчину у воді для Na-КМЦ.

Для визначення найбільш ефективного методу введення лідокаїну гідрохлориду до складу гідрогелю нами введено лідокаїну гідрохлорид до складу основи у вигляді розчину в ПГ (зразок № 2) до готової маси, до розчину Na-КМЦ (зразок № 3) у концентрації 2 %. Також наведено дані щодо зразка для проведення порівняння (рис. 4.6), де лідокаїну гідрохлорид до складу основи був введений у формі розчину у воді для розчинення полімеру Na-КМЦ (зразок № 1). Результати експериментальних досліджень відносно порівняльної оцінки знеболюючої активності модельних зразків наведені на рис. 4.7.

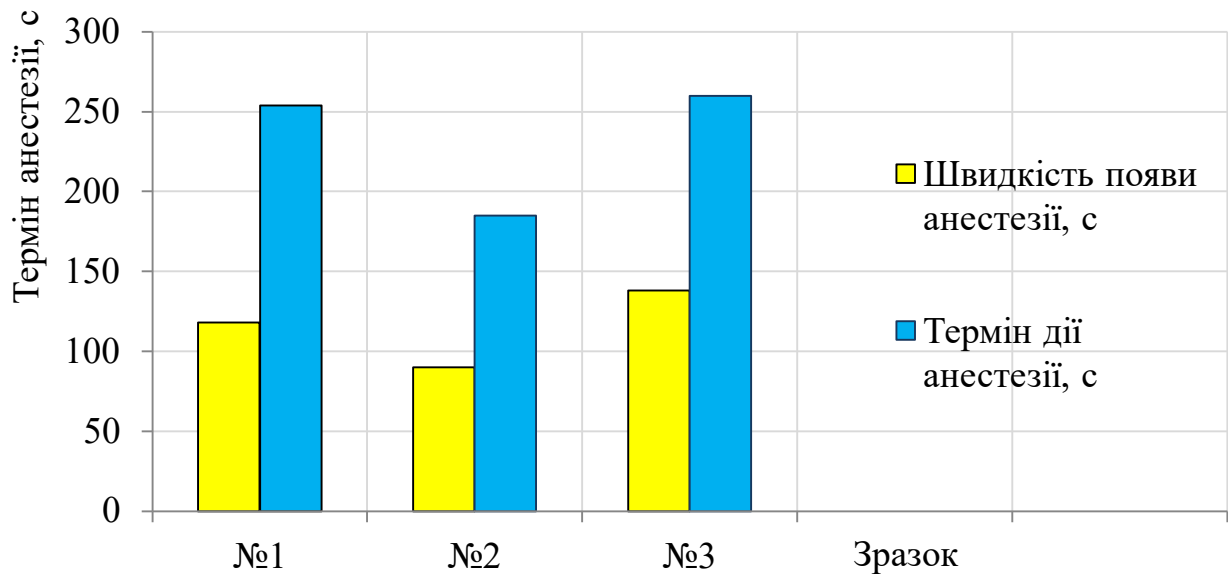


Рисунок 4.7 – Анестезувальна активність модельних зразків

Порівняльний аналіз отриманих даних показав доцільність введення лідокаїну гідрохлориду до складу основи гідрогелю у формі розчину в ПГ (зразок № 2). Таке рішення обумовлено тим, що для лікування ран (1 фаза) знеболюючий ефект виходить на перший план. Так, при розчиненні лідокаїну гідрохлориду в ПГ з наступним додаванням цього розчину до готової маси швидкість появи анестезії складає 90 с, а тривалість анестезувальної дії – 185 с. При способах 1 і 3 лідокаїну гідрохлорид вивільняється протягом певного часу – проявляє пролонговану дію: швидкість появи анестезії складає 118 с (спосіб 1) і 138 с (спосіб 3), а тривалість анестезувальної дії – 254 с і 260 с відповідно. Тобто, швидше за всіх анестезувальний ефект проявляється при введенні лідокаїну гідрохлориду за

способом 2. Усі модельні зразки можна розташувати в такий ряд: 2>1>3. Отже, нами обрано спосіб введення лідокаїну гідрохлориду до складу основи гідрогелю у формі розчину в ПГ з наступним додаванням до готової маси.

Наступним кроком у наших дослідженнях було *обґрунтування вибору оптимальної концентрації метронідазолу та найефективнішого способу його введення до основи складу*. Попередніми дослідженнями (розд. 4.3, табл. 4.5) обґрунтовано доцільність введення метронідазолу до складу основи у формі розчину у воді. З метою пролангації антимікробної активності метронідазолу необхідне введення його до розчину полімеру. Тому нами обране введення метронідазолу до готової маси у формі розчину в ПГ. Крім того, нами обґрунтовано введення лідокаїну гідрохлориду до основи у формі розчину в ПГ. З огляду на те, що в програму препарату нами закладено поетапне вивільнення АФІ, водночас відтерміноване вивільнення метронідазолу та цефтриаксону, доцільно розглянути питання щодо розчинення метронідазолу у воді для розчину КМЦ, а цефтриаксону – у воді для розчину Na-КМЦ. Це обумовлено тим, що розчини з натрієвої солі будуть вивільнятися більш швидше, ніж з основи.

На підставі даного теоретичного припущення нами метронідазол уведений до основи у формі розчину у воді для КМЦ (спосіб 1), у формі розчину у воді для Na-КМЦ (спосіб 2) (рис. 4.8).

Концентрація метронідазолу у зразках складала 0,25–1 % із кроком збільшення концентрації удвічі.

Аналіз антимікробної активності зразків (рис. 4.8) показав доцільність використання 0,5 % розчину метронідазолу при 1 способі введення. За такої концентрації зони пригнічення росту тест-культур складало 19,8 мм до *S. aureus* ATCC 25923, 13,5 мм до *E. coli* ATCC 25922 та 20,0 мм до *B. subtilis* ATCC 6633. Не виявлено антимікробну активність до *P. aeruginosa* ATCC 27853 та до *Proteus vulgaris* (*P. Vulgaris*) ATCC 4636. При збільшенні концентрації метронідазолу удвічі (1 %) практично не спостерігається збільшення антимікробної активності зразків. Тобто концентрація 0,5 % є оптимальною.

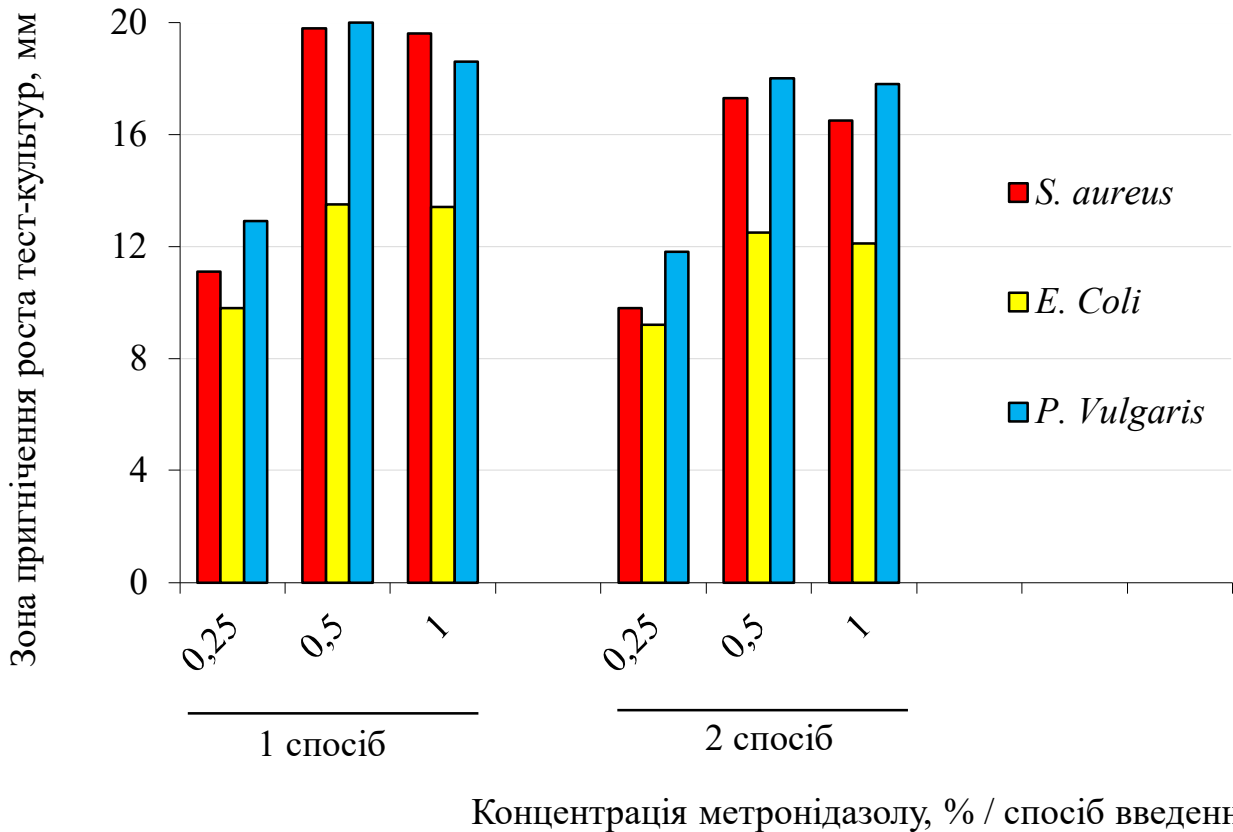


Рисунок 4.8 – Антимікробна активність метронідазолу при різних способах введення до основи

Вибір ефективної концентрації та способу введення цефтриаксону до складу основи. З метою вибору оптимальної концентрації цефтриаксону нами до складу основи цефтриаксон уведено у кількості від 0,025 % до 0,1 % у формі розчину у воді для Na-КМЦ. Крок збільшення концентрації збільшувався удвічі. Концентрація лідокаїну гідрохлориду у зразках складала 2 %, а метронідазолу – 0,5 %. Результати досліджень із вивчення антимікробної активності модельної композиції наведені в табл. 4.8.

Вивчення експериментальних даних показало, що зі зростанням вмісту цефтриаксону (в діапазоні від 0,025 % до 0,1 %) спостерігається помірне збільшення зон інгібіції росту тестових культур при концентраціях від 0,025 % до 0,05 %. Однак подальше підвищення концентрації з 0,05 % до 0,1 % веде до зменшення зон інгібіції росту тестових культур.

Таблиця 4.8 – Зони інгібіції росту тестових культур ($n=5$; $P 95\%$)

| № серії | Діаметр зони пригнічення росту тест-культур, мм | | | |
|---------------------|--|-------------------|------|-------------------|
| | 10^7 КУО/мл (поверхневий шар поживного середовища) | | | |
| | АГВ | | СКА | |
| 0,025 % | 28,3 | $X=28,48\pm 1,25$ | 26,7 | $X=26,08\pm 1,04$ |
| | 28,1 | | 27,1 | |
| | 28,7 | | 26,9 | |
| | 28,5 | | 26,8 | |
| | 28,8 | | 26,5 | |
| 0,05 % | 30,9 | $X=31,16\pm 0,72$ | 29,3 | $X=29,26\pm 0,48$ |
| | 31,2 | | 29,1 | |
| | 31,1 | | 29,3 | |
| | 31,4 | | 29,4 | |
| | 31,2 | | 29,2 | |
| 0,1 % | 27,3 | $X=27,56\pm 1,76$ | 25,7 | $X=25,70\pm 1,13$ |
| | 27,5 | | 25,9 | |
| | 28,2 | | 25,8 | |
| | 27,2 | | 25,3 | |
| | 27,6 | | 25,8 | |
| Препарат порівняння | 23,8 | $X=23,94\pm 0,59$ | 24,9 | $X=24,82\pm 0,96$ |
| | 24,1 | | 25,1 | |
| | 23,9 | | 24,6 | |
| | 23,9 | | 24,7 | |
| | 24,0 | | 24,8 | |
| Плацебо | відсутні зони | | | |

Так, при концентрації цефтриаксону 0,025 % діаметр зон пригнічення складає $28,48\pm 1,25$ мм, а при концентрації 0,05 % і 0,1 % – $31,16\pm 0,72$ мм і

27,56 ±1,76 мм відповідно для *E. coli*. Аналогічна картина спостерігається й у відношенні до тест-культур *K. pneumoniae*: 26,08 ±1,04 мм (0,025 %), 29,26±0,48 мм (0,05 %) і 25,70±1,13 мм (0,1 %). Виявлено, що підвищення концентрації цефтріаксону з 0,05 до 0,1 % призводить до певного зменшення антимікробної активності ЛЗ. Тому, нами обрана концентрація цефтріаксону у кількості 0,05 %.

Необхідно відзначити, що зразки з концентрацією цефтріаксону 0,05 % виявили значно вищу антимікробну активність порівняно з препаратом-порівнянням. Наприклад, зона інгібіції росту тест-культур склала 23,94±0,59 мм для *E. coli* та 24,82±0,96 мм для *K. pneumoniae*. Аналіз табличних даних показав, що поєднання в одній ЛФ метронідазолу та цефтріаксону призводить до синергізму антимікробної активності препарату. Отже, зразок із концентрацією цефтріаксону 0,05 % виявляє більш виражену антимікробну активність ніж препарат порівняння.

При вивченні впливу основи на антимікробну активність досліджуваного ЛЗ, встановлено, що плацебо не проявляє антимікробну активність.

У подальшому для уточнення оптимальної концентрації цефтріаксону нами досліджено залежність зон пригнічення росту тест-культур від концентрації цефтріаксону.

Нами досліджено діапазон концентрацій від 0,03 % до 0,1 % із кроком збільшення концентрації цефтріаксону на 0,01 % (табл. 4.9).

Аналіз одержаних результатів, які наведені в табл. 4.9, встановив, що зони пригнічення росту тест-культур у межах обраних концентрацій (від 0,03 % до 0,06 %) збільшуються від 28,68 мм до 31,22 мм для *E. coli* та від 26,42 мм до 29,42 мм для *K. pneumoniae*. При збільшенні концентрації цефтріаксону від 0,07 % до 0,1 % спостерігається послідовне зменшення зон інгібіції росту тест-культур, зокрема до 29,1 мм для *E. coli* та до 28,2 мм для *K. pneumoniae*. Отже, ці результати уточнюють попередні дослідження щодо визначення оптимальної концентрації цефтріаксону, яка становить 0,06 %.

Таблиця 4.9 – Зони інгібіції росту тестових культур ($n=5$, $P 95\%$)

| Концентрація цефтриаксону, % | Діаметр зони інгібіції росту тестових культур, мм | |
|---|---|------------|
| | АГВ | СКА |
| 10^7 КУО/мл в верхньому шарі поживного середовища | | |
| 0,03 | 28,68±1,13 | 26,42±1,01 |
| 0,04 | 30,34±1,76 | 28,73±1,13 |
| 0,05 | 31,16±0,72 | 29,26±0,48 |
| 0,06 | 31,22±1,04 | 29,42±1,11 |
| 0,07 | 29,1±1,42 | 28,2±1,10 |
| 0,08 | 28,4±1,11 | 27,6±1,07 |
| 0,09 | 28,0±0,84 | 26,3±0,71 |
| 0,1 | 27,56±1,76 | 25,70±1,13 |

Отже, оптимальною концентрацією АФІ у складі розробленої композиції є лідокаїну гідрохлорид 2 %; метронідазолу 0,5 % і цефтриаксону 0,06 %.

Розробка нового ЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом, метронідазолом і цефтриаксоном у формі гідрогелю вимагає проведення комплексних досліджень щодо вибору відповідної підложки, товщини та розмірів трансдермальної системи.

Розробка технологічного процесу отримання гідрогелевих депо-систем. Виробництво структурованих гідрогелевих матеріалів передбачає наступні стадії: виготовлення формувальної композиції; розлив композиції на підложку; упаковка; стерилізація.

Перш за все нами обґрунтовано вибір підложки. На підставі літературних даних [145, 239, 319] вибір підложки, які виготовлені із 100 % віскозних волокон (ВВ) [61, 145, 164, 280], є актуальним. На нашу думку, використання віскозних волокон дає змогу отримати препарат, що має високу поглинаючу здатність у порівнянні зі звичайною бавовняною марлею. Це пов'язано з високими гігроскопічними властивостями віскозного волокна.

Крім того відмічається, що гладка поверхня та висока гігроскопічність цих штучних волокон обумовлює зменшення їх адгезії до ранової поверхні [179, 192]. Фізико-хімічну характеристику нетканого матеріалу (НМ) ВВ представлено в табл. 4.10 [179, 248, 347, 385, 390].

Таблиця 4.10 – Фізико-хімічна характеристика нетканого матеріалу віскозного волокна

| Склад матеріалу | НМ ВВ 100 % холстопрощивне |
|--|----------------------------|
| Паропроникність | 6,5 мг/см ² |
| Змочуваність | 2,3 с |
| Вологоємність | 1544,0 % |
| Капілярність | 67,0 мм |
| рН водного витягу | 7,0 |
| Ступінь адгезії до моделі ранової поверхні | 92,0 % |

Даний матеріал має високий показник атравматичності [248, 291, 390], розривне навантаження складає 88,3 Н, видовження на розрив – 69,7 мм.

Нами прийнято рішення розробити ЛЗ розміром 5×5 см, тобто з площею 25 см².

Попередніми дослідженнями нами встановлено оптимальну товщину полімерної основи – 0,40 мм (розд. 4.1-4.2). При цьому для досягнення товщини шару 0,40 мм необхідно нанесення 0,03 г зразка на 1 см² підложки. Тобто на 25 см² підложки необхідно 0,75 г формувальної маси.

Експериментальні зразки були отримані за допомогою лабораторного обладнання з використанням методу нанесення технологічних композицій (розд. 2).

На плівку поліетилентерефталату товщиною 20 мкм і холстопрошивний матеріал НМ ВВ 100% було нанесено полімерний матеріал ракельним способом. В експерименті встановлювали зазор між робочим ножем і підкладкою, який становив 400 мкм, використовуючи метричний щуп. Швидкість руху підложки складала 0,015 м/с. Отримані системи сушили при температурі (15–25) °С і покривали захисним антиадгезійним покриттям.

У табл. 4.11 представлені технологічні характеристики нанесення формувального матеріалу на підложку.

На основі результатів проведених експериментальних досліджень (табл. 4.11), нами встановлено, що формувальна основа, яка вивчається, є прийнятною з точки зору технологічних, фізико-хімічних характеристик. Доведено, що підложки (плівка поліетилентерефталатна та матеріал НМ ВВ 100 % холстопрошивне), які вивчаються, є прийнятим для даного дослідження.

Таблиця 4.11 – Технологічна характеристика експериментальних зразків матриць з АФІ

| № зразка/ матеріал підложки | Темпера- тура на- несення маси, °С | Товщи- на шару, мкм | Характе- ристика маси при нанесенні | Режим сушіння, °С | Характеристика зразка |
|-----------------------------------|---|------------------------------|--|-------------------------|---|
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> |
| Плівка поліетилентерефталатна | 15–25 | 400 | Маса наноситься менш рівномірно | 15–25 протягом | Шар підсох, але не стабілізований, адгезія задовільна |
| | 30 | 400 | Маса наноситься рівномірно | 24 год | Шар стабілізований, адгезія задовільна |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|-------|-----|--|-------------------|---|
| Плівка поліетилентерефталатна | 15–25 | 400 | Маса наноситься менш рівномірно | 50–60 протягом | Шар підсох, але не стабілізований, адгезія задовільна |
| | 30 | 400 | Маса наноситься рівномірно | 2 год | Шар стабілізований, адгезія задовільна |
| Матеріал НМ ВВ 100 % холстопрошивне | 15–25 | 400 | Маса наноситься менш рівномірно | 15–25 протягом | Шар підсох, але не стабілізований, адгезія задовільна |
| | 30 | 400 | Маса наноситься рівномірно | 24 год | Шар стабілізований, адгезія задовільна |
| | 15–25 | 400 | Маса наноситься менш рівномірно | 50–60 протягом | Шар підсох, але не стабілізований, адгезія задовільна |
| | 30 | 400 | Маса наноситься рівномірно | 2 год | Шар стабілізований, адгезія задовільна |

Вивчення температурного режиму нанесення маси на підложку 30 °С є оптимальним, оскільки формувальна маса наноситься рівномірно, а після сушіння (при температурному режиму 15–25 °С протягом 24 год і 50–60 °С протягом 2 год) спостерігається стабілізований шар із задовільною адгезією.

Слід відмітити, що кімнатна температура (15–25 °С) при нанесенні маси на підложку не є оптимальною, оскільки шар не стабілізований, але адгезія

задовільна. Тому нами обрано температурний режим нанесення формувальної маси на підложку 30 °С.

Технологічна характеристика зразка при температурному режимі сушіння – 15–25 °С протягом 24 год не відрізняється від характеристики зразка при температурному режимі 50–60 °С протягом 2 год. Тому вибір температурного режиму буде залежати від умов конкретного виробництва, зокрема економічність, технологічність тощо. Однак, з точки зору енергозбереження виробництва, оптимальним температурним режимом сушіння є температура 15–25 °С протягом 24 год.

Отже, на основі комплексних фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень встановлені специфікаційні показники гідрогелю (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Специфікація гідрогелю

| № п/п | Тест | Гідрогель |
|----------|-----------------------|--|
| | | Норма |
| 1 | 2 | 3 |
| 1. | Опис | однорідної консистенції зі слабким специфічним запахом, колір якого може варіюватися від жовтого або жовто-коричневого до темно-бурого |
| 2. | Розміри | 5 см×5 см |
| 3. | Середня маса | 0,03 г/см ² |
| 4. | pH | 5,5–7,5 |
| 5. | Еластичність | 7-12 мм |
| 6. | Адгезія | 150–400 Н/м |
| 7. | Ідентифікація: | |
| | Лідокаїну гідрохлорид | час утримання піків стандарту і досліджуваного зразка на хроматографах ВЕРХ збігається з точністю до ±2% |
| | Цефтриаксон | |
| | Метронідазол | |

| | | |
|-----|------------------------------|--|
| 8. | Кількісний вміст: | |
| | Лідокаїну гідрохлорид | 18,0 – 22,0 мг/г |
| | Цефтриаксон | 0,54 – 0,66 мг/г |
| | Метронідазол | 4,5 – 5,5 мг/г |
| 9. | Мікробіологічна чистота | Бактерій і грибів не більше 10^2 <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> і <i>S. aureus</i> не допускається в 1 г препарату |
| 10. | Термін і умови зберігання | 2 роки при температурі до 25 °С у фольгованих контурних упаковках пакованих у поліетиленові пакети |

4.7 Технологія виробництва (виготовлення) та вивчення стабільності гідрогелю

Терапевтична ефективність, якість та стабільність препарату залежать від технології його виготовлення, що підкреслює важливість науково-обґрунтованого дослідження при фармацевтичній розробці ЛЗ.

Розробка і обґрунтування технології гідрогелю. Лабораторні дослідження з вивчення технологічних, фізико-хімічних, фізико-механічних та мікробіологічних властивостей гідрогелю дали можливість розробити послідовність процесів, яка буде використана у технологічному процесі промислового виробництва.

Загальні технологічні стадії виготовлення гідрогелю: 1. Допоміжні роботи; 2.1. Виготовлення розчину полімеру КМЦ із метронідазолом; 2.2. Виготовлення розчину полімеру Na-КМЦ із цефтриаксоном; 2.3. Додавання до розчину зі стадії 2.1 розчину зі стадії 2.2; 2.4. Виготовлення розчину лідокаїну гідрохлориду з ПГ; 2.5. Введення розчину лідокаїну гідрохлориду з ПГ до маси зі стадії 2.4; 2.6. Виготовлення однорідної формувальної маси – деаерація; 2.7. Розлив маси;

2.8. Заморожування; 2.9. Розморожування; 2.10. Сушіння маси; 3. Розрізання; 4. Фасування, 5. Пакування; 6. Стерилізація; 7. Маркування.

Перед виготовленням ЛЗ проводиться санітарна обробка виробничих приміщень, технологічного обладнання, посуду, технологічного одягу. Персонал готується згідно санітарних правил і вимог.

Стадія 1. Підготовка сировини. Вся сировина має сертифікати якості про відповідність вимогам нормативної документації та МКЯ.

Стадія 2.1. Виготовлення розчину полімеру КМЦ із метронідазолом. В ємність (хімічну склянку) заливають воду очищену підігріту до 30 °С і при перемішуванні розчиняють метронідазол. Потім засипають КМЦ. Залишають для набухання на 30 хв, потім до повного розчинення нагрівають на водяній бані, ретельно перемішуючи. Готовий розчин полімеру ретельно перемішують протягом 3–5 хв до однорідної маси. Охолоджують до кімнатної температури.

Стадія 2.2. Виготовлення розчину полімеру Na-КМЦ із цефтриаксоном. У ємність (хімічну склянку) заливають воду очищену підігріту до 30 °С і при перемішуванні розчиняють цефтриаксон. Потім засипають Na-КМЦ. Залишають для набухання на 30 хв, потім до повного розчинення нагрівають на водяній бані, ретельно перемішуючи. Готовий розчин полімеру ретельно перемішують протягом 3–5 хв до однорідної маси. Охолоджують до кімнатної температури.

Стадія 2.3. Додавання до розчину зі стадії 2.1 розчину зі стадії 2.2. Розчин полімеру КМЦ із метронідазолом об'єднують із розчином Na-КМЦ із цефтриаксоном. Перемішують до однорідної консистенції протягом 15–20 хв і подають на стадію 2.5.

Стадія 2.4. Виготовлення розчину лідокаїну гідрохлориду з ПГ. У скляний стакан відважують ПГ і засипають відважену кількість лідокаїну гідрохлориду, розчиняють на водяній бані, ретельно перемішуючи протягом 3–5 хв до однорідної маси. Охолоджують до кімнатної температури.

Стадія 2.5. Введення розчину лідокаїну гідрохлориду з ПГ до маси зі стадії 2.3. Перемішують до однорідної консистенції.

Стадія 2.6. Виготовлення однорідної формувальної маси. Формувальну масу з метою деаерації подають на центрифугування при 3000 об/хв протягом 5–10 хв.

Стадія 2.7. Розлив маси. Після стадії деаерації формувальну масу нагрівають на водяній бані до температури 30 °С та розливають на підложку (плівку поліетилентерефталатну та матеріал НМ ВВ 100 % холстопрошивне) – товщина полімерної основи – 0,40 мм (0,75 г маси на 25 см² підложки).

Стадія 2.8. Заморозжування. Масу заморозжують при температурі –20 °С протягом 24 год.

Стадія 2.9. Розморозжування. Проводять протягом 2,5 год при кімнатній температурі (15–25 °С).

Стадія 2.10. Сушіння маси. Проводять при температурі 15–25 °С протягом 24 год.

Стадія 3. Розрізання. Отримають препарат розміром 5×5 см².

Стадія 4. Фасування.

Стадія 5. Пакування.

Стадія 6. Стерилізація.

Стадія 7. Маркування.

Технологічна схема виготовлення гідрогелю наведена на рис. 4.9.

Дослідження стабільності та встановлення терміну придатності є критичними етапами у визначенні якості ЛЗ. Термін придатності та стабільність під час зберігання є ключовими показниками його якості.

Нами виготовлено та закладено на зберігання п'ять серій ЛЗ. Дослідження зразків різних серій проводили протягом 27 місяців за різних умов – у холодильнику при температурі +2 – +8 °С та при кімнатній температурі +15 – +25 °С (Додатки Р₂ та Р₃). Аналіз проводили відповідно до встановлених показників МКЯ.

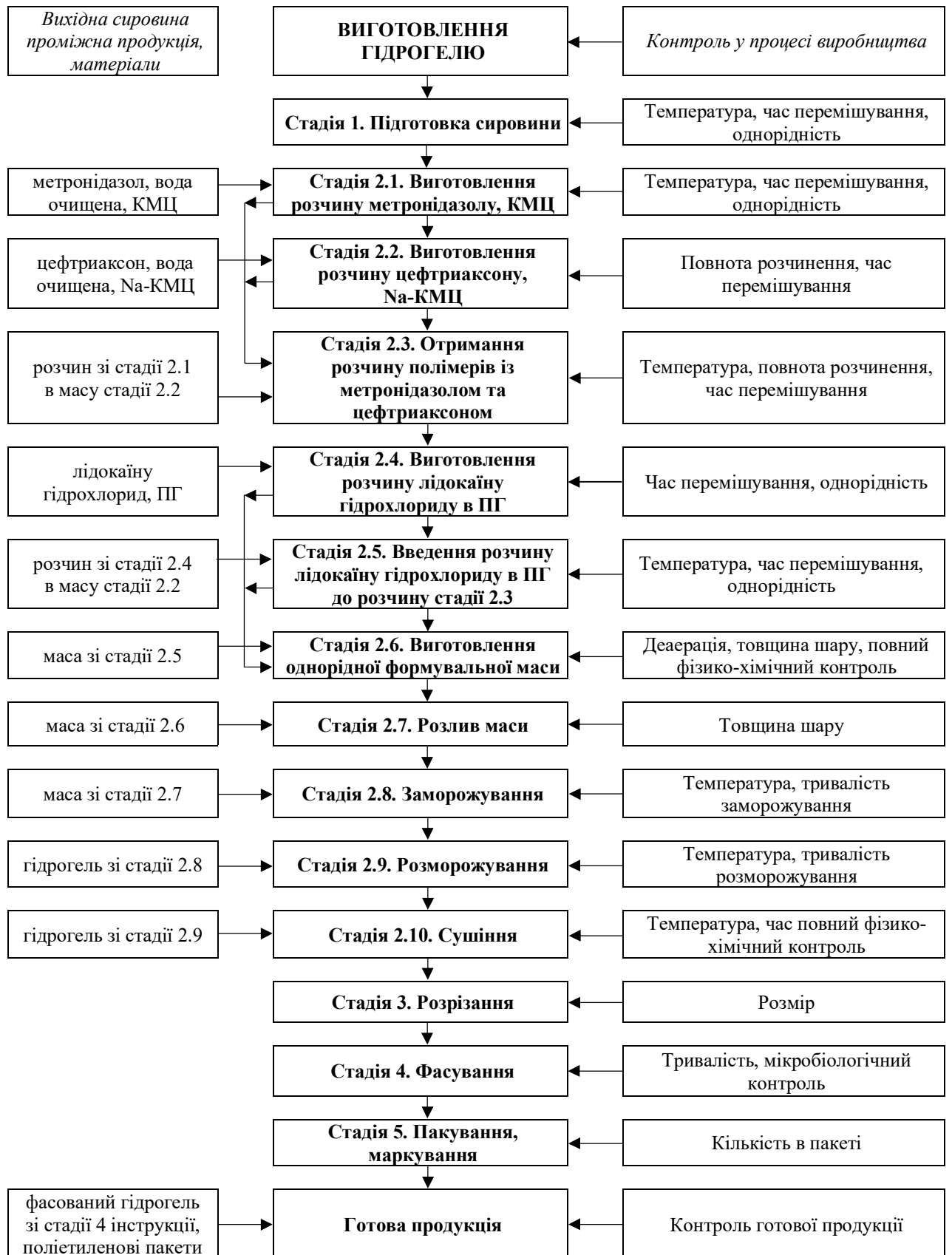


Рисунок 4.9 – Технологічна схема виробництва гідрогелю

Протягом зберігання в природних умовах кожні 3 місяці проводилась оцінка якості досліджуваних лікарських засобів шляхом аналізу специфікаційних характеристик: мікробіологічної чистоти, органолептичних та фізико-хімічних параметрів (включаючи опис, рН, запах, колір, однорідність вмісту, ідентифікацію та кількісний вміст).

Результати вивчення стабільності розроблених гідрогелів представлені у Додатках Р₂ та Р₃. Виявлено, що значення рН залишаються в діапазоні 5,5–7,0 протягом всього періоду зберігання. Крім того, кількісний вміст АФІ у ЛЗ залишається в межах допустимих значень протягом вивченого терміну зберігання.

Випробування періодичного контролю антимікробної активності ЛЗ під час зберігання виконувалися відповідно до ДФУ (розд. 2). Під час вимірювання зон інгібіції росту тест-культур було орієнтовано на зону повного пригнічення їх видимого росту.

Результати періодичного контролю антимікробної активності ЛЗ під час зберігання, які представлені в табл. 4.13, свідчать про стабільність антимікробної активності протягом усього періоду зберігання, що практично не відрізняється від зразків після виготовлення.

Експериментальні дослідження підтвердили стабільність розробленого ЛЗ. Аналіз отриманих даних показав, що зразки ЛЗ, які зберігалися при температурі +2 – +8 °С і +15 – +25 °С протягом 27 місяців, відповідають всім вимогам МКЯ. Антимікробна активність залишалась стабільною протягом всього терміну зберігання, а мікробіологічна чистота відповідає вимогам ДФУ. Отже, при таких умовах зберігання термін придатності лікарського засобу складає 2 роки.

На основі проведених технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень ми розробили та ухвалили проєкт технологічного регламенту промислового виробництва (Додаток Е₁₀) та проєкт МКЯ на гідрогель у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом (Додаток Е₉). Технологію промислового виробництва розробленого ЛЗ апробовано та впроваджено в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ (Додатки Е₆ – Е₈).

Таблиця 4.13 – Результати періодичного контролю антимікробної активності гідрогелю при зберіганні ($n=5$, $P 95 \%$)

| Умови зберігання | | Зони інгібіції росту тестових культур, мм | | | | |
|---------------------------|--------------|---|--------------------|----------------|-----------------------|--------------------|
| | | <i>S. aureus</i> | <i>B. subtilis</i> | <i>E. coli</i> | <i>Ps. aeruginosa</i> | <i>C. albicans</i> |
| одразу після виготовлення | | 31,3 ± 1,1 | 34,3 ± 1,6 | 33,6 ± 1,1 | 38,5 ± 1,5 | 37,2 ± 1,2 |
| протягом 27 міс. | +2 – +8 °C | 31,4 ± 1,6 | 34,2 ± 1,2 | 33,3 ± 1,3 | 38,3 ± 1,2 | 37,4 ± 1,1 |
| | +15 – +25 °C | 31,2 ± 1,4 | 34,1 ± 1,1 | 33,5 ± 1,1 | 38,2 ± 1,4 | 37,2 ± 1,3 |

Запропоновано технологічні інструкції на виготовлення/виробництво гідрогелевої пов'язки, розроблено специфікаційні характеристики лікарського препарату та апробовано в умовах аптек: в аптеці фармацевтичного центру НВМКЦ «ГВКГ», м. Київ (Додатки Д₃ – Д₄) та аптеці № 9 ТОВ «Анела», м. Київ (Додатки Д₉ – Д₁₀).

Наукова новизна розробленої гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом захищена патентом України на винахід № 127142 А61К 9/70 «Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці», Бюл. № 19 від 10.05.2023 р. [146] (Додаток В₂).

4.8 Визначення кінетичних параметрів гідрогелю методом *in vitro*

При вивченні властивостей ЛЗ необхідно мати доказову базу щодо спроможності препарату вивільняти (продовжено, відстрочено) АФІ. Кінетичні закони хімічних процесів, які лежать в основі оптимізації пошуку активних речовин, дають можливість встановити механізми хімічної взаємодії речовин. Тому з метою вивчення кінетичних процесів, які відбуваються в ЛЗ, нами

проведені дослідження *in vitro* – кінетика вивільнення АФІ з ЛФ у модельну рідину методом діалізу через напівпроникну мембрану (розд. 2) [109].

Кінетику вивільнення АФІ з ЛЗ наведено на рис. 4.10 у вигляді графічної залежності вивільнення активних речовин від часу в логарифмічному масштабі (lg %). Водночас визначено кількість вивільнених речовин із гідрогелю (Додаток С).

Шляхом обчислення нахилу ліній на рис. 4.10 визначили швидкість вивільнення активної речовини (АФІ), що дозволило встановити константу швидкості вивільнення.

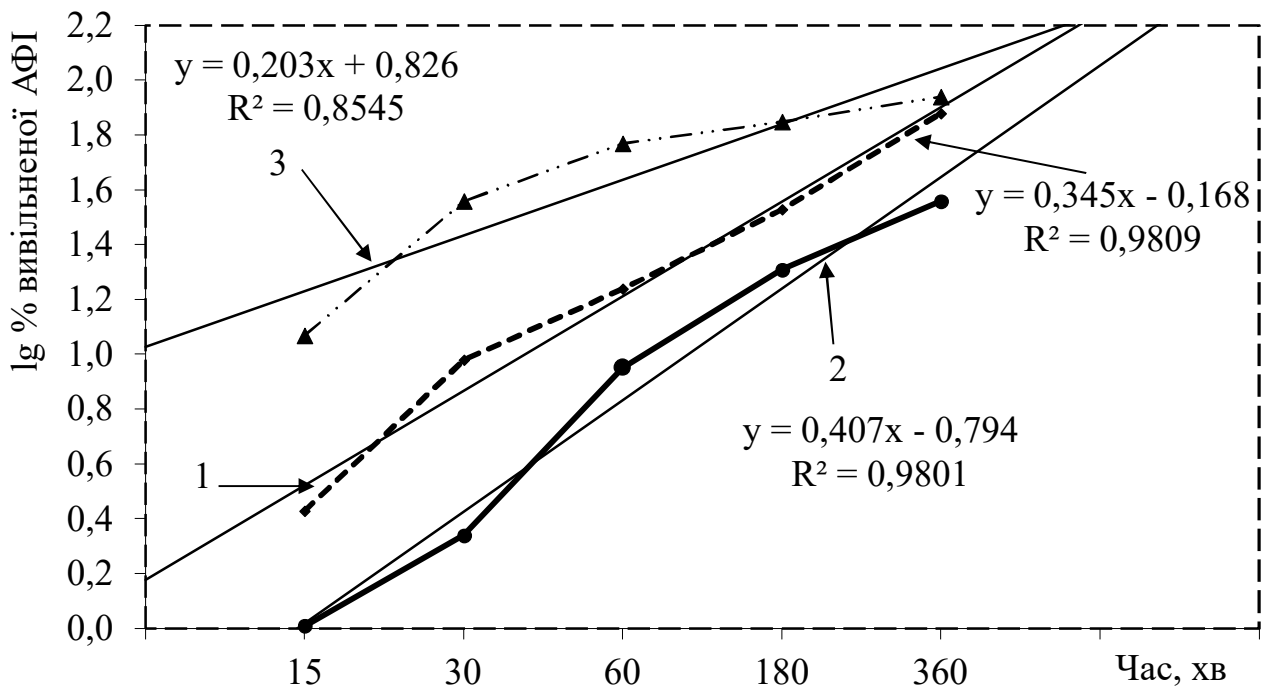


Рисунок 4.10 – Кінетична залежність вивільнення АФІ з ранових пов'язок від часу: 1 – метронідазол; 2 – цефтриксон; 3 – лідокаїну гідрохлорид.

Кінетична залежність вивільнення АФІ з ранових пов'язок від часу (рис. 4.10) характеризується лінійними рівняннями зі значеннями R^2 , що близькі до 1. Це означає, що існує висока кореляція між залежними та незалежними змінними в цих рівняннях, тобто з часом зменшується швидкість вивільнення АФІ з ранових пов'язок. Для метронідазолу коефіцієнт нахилу рівняння становить

0,345, що свідчить про повільне вивільнення АФІ з ранових пов'язок. Аналогічно, для цефтриаксону коефіцієнт нахилу рівняння становить 0,407, що також свідчить про повільне вивільнення АФІ. Для лідокаїну гідрохлориду коефіцієнт нахилу рівняння становить 0,203, що також свідчить про повільне вивільнення АФІ. Отже, гідрогелева пов'язка характеризується повільним вивільненням АФІ, що обумовлює пролонговану дію даної ЛФ.

Швидкість реакції вивільнення АФІ визначали 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, с^{-1} ;

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

t_1, t_2 – час, с.

Для метронідазолу, цефтриаксону та лідокаїну гідрохлориду швидкість реакції вивільнення складає:

| метронідазол | цефтриаксон | лідокаїну гідрохлорид |
|--|--|--|
| $K_{B1\text{ м}} = 6,11 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ | $K_{B1\text{ ц}} = 4,67 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ | $K_{B1\text{ л}} = 5,42 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ |
| $K_{B2\text{ м}} = 1,44 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ | $K_{B2\text{ ц}} = 3,38 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ | $K_{B2\text{ л}} = 1,17 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ |
| $K_{B3\text{ м}} = 4,03 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ | $K_{B3\text{ ц}} = 5,04 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ | $K_{B3\text{ л}} = 1,12 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ |
| $K_{B4\text{ м}} = 3,24 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ | $K_{B4\text{ ц}} = 2,27 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ | $K_{B4\text{ л}} = 7,55 \times 10^{-6} \text{ с}^{-1}$ |

Після визначення порядку реакції та швидкості вивільнення АФІ, проводили визначення константи швидкості за формулою (4.2). Константа швидкості представляє собою швидкість діалізу в конкретний момент за визначених умов.

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

де: k – константа швидкості вивільнення, с^{-1} ;

t – час, с;

C_0 – початкова концентрація АФІ, %;

C – концентрація вивільненої АФІ через час t , %.

Для метронідазолу, цефтриаксону та лідокаїну гідрохлориду параметр константи швидкості вивільнення в часі має наступні відповідні значення:

| метронідазол | цефтриксон | лідокаїну гідрохлорид |
|---|---|---|
| $K_{1\text{ м}}=4,03 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ | $K_{1\text{ ц}}=3,00 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ | $K_{1\text{ л}}=3,98 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ |
| $K_{2\text{ м}}=1,32 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ | $K_{2\text{ ц}}=9,57 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ | $K_{2\text{ л}}=1,36 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ |
| $K_{3\text{ м}}=4,86 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ | $K_{3\text{ ц}}=8,62 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ | $K_{3\text{ л}}=5,36 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ |
| $K_{4\text{ м}}=9,84 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ | $K_{4\text{ ц}}=4,66 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ | $K_{4\text{ л}}=1,58 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ |
| $K_{5\text{ м}}=1,31 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ | $K_{5\text{ ц}}=5,25 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ | $K_{5\text{ л}}=7,34 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ |

Іншою характеристикою швидкості вивільнення речовин є час, за який концентрація дифундуєчої речовини зменшується наполовину від початкового значення – період напіввивільнення $t_{(1/2)}$, який визначали за формулою (4.3):

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

де: $t_{(1/2)}$ – період напіввивільнення, с;

k – константа швидкості вивільнення, с^{-1} .

Період напіввивільнення відповідно для метронідазолу, цефтриаксону та лідокаїну гідрохлориду складає:

| | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| $t_{(1/2)1\text{ м}}=171 \text{ с}$ | $t_{(1/2)1\text{ ц}}=231 \text{ с}$ | $t_{(1/2)1\text{ л}}=174 \text{ с}$ |
| $t_{(1/2)2\text{ м}}=525 \text{ с}$ | $t_{(1/2)2\text{ ц}}=724 \text{ с}$ | $t_{(1/2)2\text{ л}}=509 \text{ с}$ |
| $t_{(1/2)3\text{ м}}=1425 \text{ с}$ | $t_{(1/2)3\text{ ц}}=8039 \text{ с}$ | $t_{(1/2)3\text{ л}}=1292 \text{ с}$ |
| $t_{(1/2)4\text{ м}}=7042 \text{ с}$ | $t_{(1/2)4\text{ ц}}=1487 \text{ с}$ | $t_{(1/2)4\text{ л}}=4386 \text{ с}$ |
| $t_{(1/2)5\text{ м}}=52900 \text{ с}$ | $t_{(1/2)5\text{ ц}}=13200 \text{ с}$ | $t_{(1/2)5\text{ л}}=9441 \text{ с}$ |

Кінетичні параметри процесу вивільнення АФІ з ранових пов'язок, наведено в табл. 4.14.

За показниками константи швидкості та періоду напіввивільнення можна зробити висновок, що вивільнення метронідазолу з ранових пов'язок є досить повільним процесом (табл. 4.14). Константа швидкості вивільнення зменшується

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

Таблиця 4.14 – Кінетичні параметри вивільнення АФІ з ранових пов'язок (*in vitro*)

| Час вивільнення, с | 900 | 1800 | 3600 | 10800 | 21600 |
|--|------|-------|--------|--------|--------|
| Кінетичні параметри вивільнення метронідазолу, с | | | | | |
| $k, 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ | 4,03 | 1,32 | 0,486 | 0,0984 | 0,0131 |
| $t_{(1/2)}, \text{ c}$ | 171 | 525 | 1425 | 7042 | 52900 |
| Кінетичні параметри вивільнення цефтриаксону, с | | | | | |
| $k, 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ | 3,00 | 0,957 | 0,0862 | 0,0466 | 0,0525 |
| $t_{(1/2)}, \text{ c}$ | 231 | 724 | 1487 | 8039 | 13200 |
| Кінетичні параметри вивільнення лідокаїну гідрохлорид, с | | | | | |
| $k, 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ | 3,98 | 1,36 | 0,536 | 0,158 | 0,0734 |
| $t_{(1/2)}, \text{ c}$ | 174 | 509 | 1292 | 4386 | 9441 |

k – константа швидкості процесу вивільнення,

$t_{(1/2)}$ – період напіввивільнення.

За показниками константи швидкості вивільнення цефтриаксону можна помітити зниження швидкості вивільнення з часом (табл. 4.14). Це вказує на те, що процес вивільнення стає повільнішим зі збільшенням часу. Також можна побачити, що період напіввивільнення збільшується зі збільшенням часу, що також підтверджує повільну дію препарату. З цих результатів можна зробити висновок, що цефтриаксон має довготривалу дію, що дозволяє збільшити інтервали між використанням препарату.

За показниками константи швидкості та періоду напіввивільнення лідокаїну гідрохлориду можна стверджувати, що швидкість вивільнення зменшується з часом (табл. 4.14). Це свідчить про те, що лідокаїну гідрохлорид має пролонговану дію завдяки повільному вивільненню.

Результати наукового дослідження знайшли застосування у практичній діяльності підрозділів медичного постачання (Додатки Л₁ – Л₄) та впроваджені в науковий та освітній процес ЗВО України (Додатки Л₅ – Л₆).

Висновки до розділу 4

1. Обґрунтовано оптимальний склад та технологію гідрогелю з анестезувальною, антибактеріальною та антимікробною дією шляхом проведення комплексу фармако-технологічних, фізико-хімічних та експериментальних досліджень.

2. Під час дослідження фізико-механічних та технологічних характеристик модельних композицій зроблені висновки, які допомогли обґрунтувати вибір композиції для основи ранового покриття. Зокрема, було встановлено, що найбільш оптимальною є композиція, що складається з Na-КМЦ 10 % – 10,0, розчин КМЦ 10 % – 10,0 та ПГ – 10,0. Для забезпечення якісного виготовлення ранового покриття, також було встановлено оптимальний час для деаерації модельної композиції при температурі 15–25 °С, який складає 5–10 хв. Крім того, була обрана оптимальна товщина шару основи ранового покриття, яка складає 0,40 мм. Всі ці висновки є дуже важливими для успішної виготовлення ранового покриття та забезпечення високої якості продукту.

3. У ході дослідження технологічних показників встановлено, що оптимальними параметрами для отримання високоякісної продукції є товщина шару 0,40 мм, час центрифугування 5–10 хв при 3000 об/хв та однорідність, що досягається за допомогою перемішування протягом 15 хв при 36 об/хв за допомогою якірної мішалки. Важливим результатом дослідження є те, що для отримання заданої товщини шару в 0,40 мм необхідне нанесення 0,03 г зразка на 1 см² підложки. Оптимальні параметри, визначені в ході дослідження, можуть бути використані для масштабування виробництва та забезпечення стійкої якості продукту на високому рівні.

4. Дослідження впливу концентрації полімеру в формувальних розчинах на в'язкість та швидкість седиментації АФІ дозволило встановити, що в'язкість є важливим фактором, що впливає на швидкість осідання часток АФІ. Чим вище в'язкість розчину, тим повільніше відбувається осідання часток. На основі цих результатів було зроблено висновок про оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи, а саме – у формі розчину. Отже, результати проведеного дослідження дають змогу рекомендувати введення АФІ у формі розчину для отримання більш якісних та стійких композитних матеріалів.

5. Проведені експериментальні дослідження дозволили встановити оптимальний режим для отримання плівки. За результатами дослідження було встановлено, що дотримання температури 55–60 °С протягом 6 год є оптимальним для отримання високоякісної плівки з необхідними властивостями. Цей режим забезпечує максимальну ефективність процесу формування плівки та дозволяє отримати плівку з необхідною товщиною та структурою.

6. Дослідження фізико-хімічних та технологічних характеристик гідрогелю засвідчили, що показники адгезії перебувають у межах припустимих норм, які становлять від 150 до 400 Н/м. Більш того, гідрогель відрізняється еластичністю у межах від 8 до 10 мм і має задовільні показники рН, які коливаються від 5,5 до 7,5. Окрім цього, він добре відтворює рельєф тіла, що робить його ідеальним матеріалом для використання у медичних дослідженнях та практиці.

З кінетичних залежностей вивільнення АФІ видно, що швидкість вивільнення для метронідазолу (з $4,03 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ до $1,31 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$), цефтриаксону (з $3,00 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ до $5,25 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$) та лідокаїну гідрохлориду (з $3,98 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ до $7,34 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$) з часом зменшується, що свідчить про пролонговану дію та повільне вивільнення АФІ.

Крім того, значення коефіцієнту детермінації (R^2) показують високу точність отриманих результатів. Водночас за результатами вимірів показників константи швидкості та періоду напіввивільнення метронідазолу, цефтриаксону та лідокаїну гідрохлориду можна зробити висновок про загальну тенденцію

повільного процесу вивільнення, що проявляється у зменшенні швидкості вивільнення та збільшенні періоду напіввивільнення з часом. Це свідчить про пролонговану дію ЛФ та може бути корисним при розробці стратегії лікування.

7. Експериментальними дослідженнями підтверджена стабільність розробленого ЛЗ. Встановлено, що зразки ЛЗ, які зберігалися при температурі від 2 °С до 25 °С, витримали тести за показниками мікробіологічної чистоти та антимікробної активності протягом 27 місяців зберігання у фольгованих контурних упаковках пакованих у поліетиленових пакетах.

8. Розроблено та затверджено проєкт технологічного регламенту та МКЯ на ЛЗ у формі гідрогелю (ранові пов'язки) із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом. Запропоновану технологічну схему фармацевтичної композиції апробовано в промислових умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат». Розроблені технологічні інструкції на криогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином апробовано та впроваджено в умовах аптеки на базі НВМКЦ «ГВКГ» та ТОВ «Анела».

9. Наукова новизна розробленої гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом захищена патентом України на винахід № 127142 «Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці».

Результати експериментальних досліджень даного розділу висвітлені у статтях зарубіжних наукових видань [360, 387, 389], статті наукових фахових видань України [98], матеріалах конференцій [101, 109], колективній монографії [368] та захищено патентом України на винахід [146].

РОЗДІЛ 5

РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗІ АНТИМІКРОБНОЇ ТА РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ З МЕТИЛУРАЦИЛОМ, ДЕКАМЕТОКСИНОМ ТА МЕНТОЛОМ

5.1 Обґрунтування складу основи

Одним із найпоширеніших методів лікування ран є застосування різних ЛЗ на пошкоджену поверхню, що сприяють очищенню та загоєнню рани. Часто використовувани препарати для цієї мети мають протизапальні, ранозагоювальні, анестезуючі та антимікробні властивості [24, 75, 76, 150, 387, 389]. Одним із найчастіше використовуваних препаратів, які стимулюють процеси загоєння ран, є представники піримідинового ряду, зокрема метилурацил.

Станом на 2019 р. метилурацил представлений на ринку України 15 найменуваннями ЛЗ (рис. 5.1), з них комбінованими є 8 найменувань препаратів, які представлені у формі мазі (Додаток О₂). Це комбінації метилурацилу з хлорамфеніколом, мірамістином, тримекаїном, сульфадиметоксином.

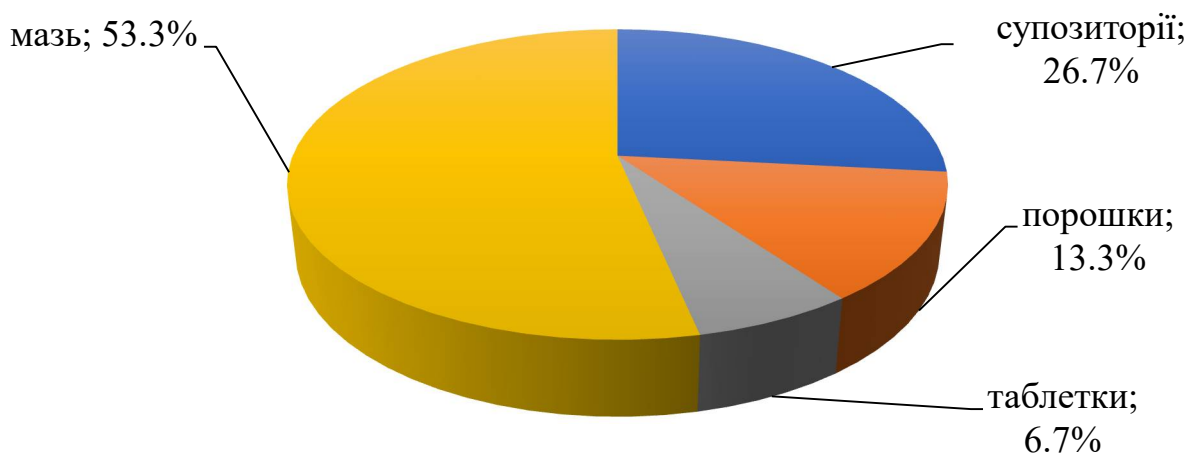


Рисунок 5.1 – Лікарські форми метилурацилу

Концентрація метилурацилу у мазях складає 40 мг/г та 50 мг/г (Левомеколь), 50 мг/г (Метилурацил з мірамістином), 40 мг/г (Левосин).

Основними допоміжними речовинами у складі мазей є: макрогол 1500, макрогол 400 (Левомеколь); ПГ, макрогол 400, полоксамер, спирт цетиловий, спирт стеариловий, вода очищена (Метилурацил з мірамістином); поліетиленгліколь 1500, поліетиленгліколь 400 (Левосин). Тобто основа мазей є гідрофільною і враховуючи фізико-хімічні властивості допоміжних речовин даних ЛЗ можна стверджувати, що всі препарати можуть бути використані у I фазі ранового процесу.

У патенті [22] авторами обґрунтовано склад крему з метилурацилом і відрізняється від ЛЗ Левомеколь, Левосин, Метилурацил з мірамістином тим, що вона містить основу, яка складається з вазелінового масла, емульсійного воску, гліцерину та води очищеної. Авторами доведено, що з емульсійної основи швидше відбувається вивільнення метилурацилу і завдяки основі можна скоротити концентрацію метилурацилу – 30 мг/г.

Авторами Л. Л. Давтян та Т. Ф. Оліфіровою [24, 23] обґрунтовано доцільність використання емульсійної основи для створення крему та гелю із стрептоцидом, еритроміцином і метилурацилом, де концентрація метилурацилу складала 3 % (крем) і 2 % (гель).

Лікарський засіб, який розроблено нами, буде використано у II фазі ранового процесу. Тому до складу ЛЗ нами буде введено антимікробний засіб, зокрема декаметоксин, який є катіонною поверхнево-активною речовиною з антимікробною активністю.

З метою зменшення больових відчуттів нами буде введено до складу мазі ментол. Він має відволікаючий ефект за рахунок охолоджувальних властивостей.

У першу чергу з метою вибору оптимальної основи нами вивчено кінетику вивільнення метилурацилу та декаметоксину з основи. При цьому враховували фізико-хімічні властивості АФІ. Так, метилурацил мало розчиняється у воді (до 0,9 % при 20 °С) та спирті. Декаметоксин добре розчиняється у воді та етанолі, а ментол – в етанолі. Тому, на підставі розчинності АФІ нами будуть введені дані

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

Склад основ:

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

На першому етапі наших досліджень нами АФІ введено до складу основи у вигляді монопрепарату. Це обумовлено тим, що необхідно було в першу чергу вивчити кінетику вивільнення активних речовин із метою вибору основи та способу введення АФІ до основи, тобто вивчені фармацевтичні фактори, які впливають на біодоступність фармацевтичної композиції.

Кінетику вивільнення АФІ з основ наведено на рис. 5.2 і 5.3.

Вивчення кінетичної залежності вивільнення декаметоксину та метилурацилу з основи показало, що вивільнення АФІ залежать від способу введення АФІ до складу основи та від природи основи.

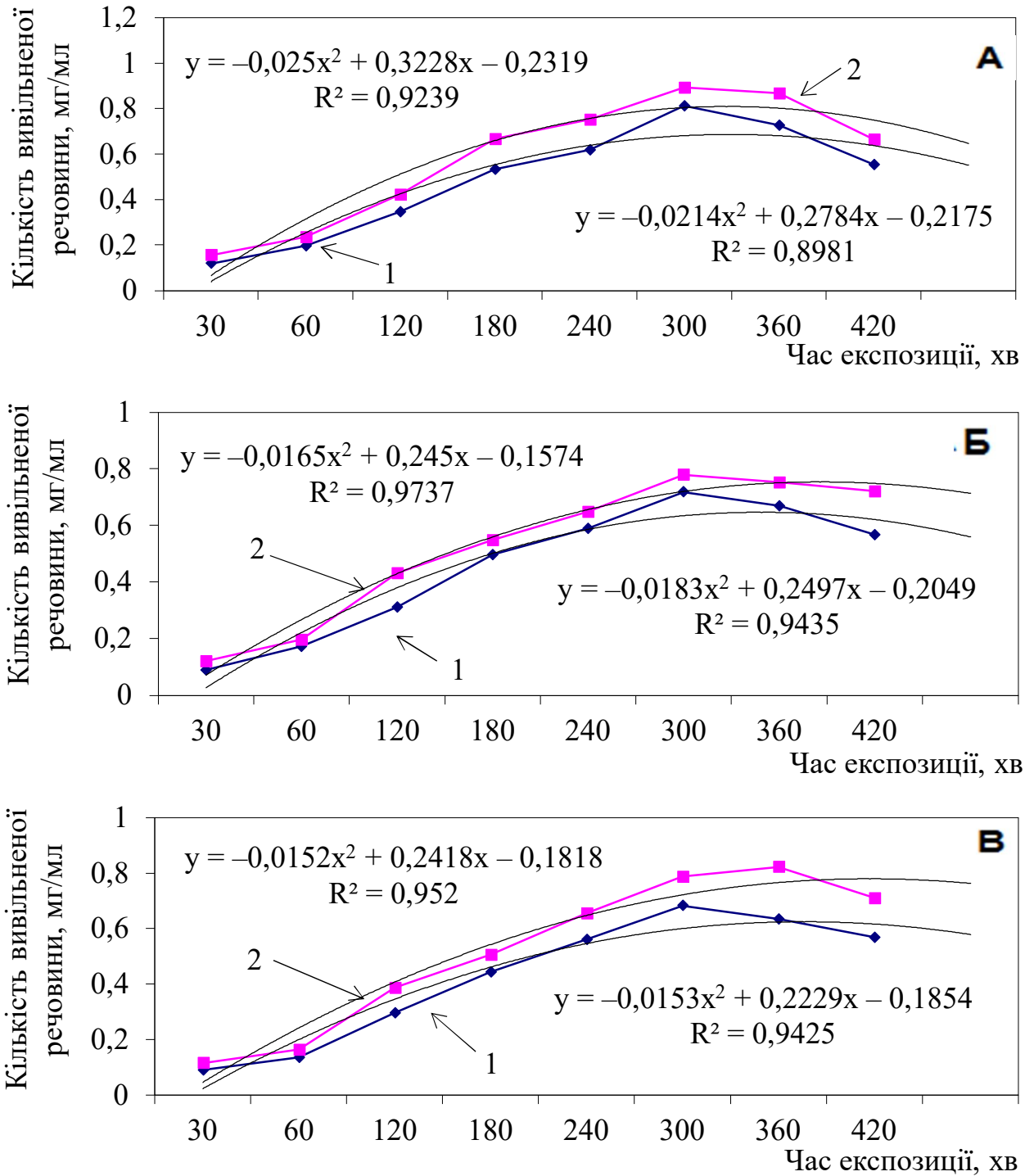


Рисунок 5.2 – Кінетика вивільнення декаметоксину з основ у залежності від часу:

А – спосіб введення 1;

Б – спосіб введення 2;

В – спосіб введення 3;

1 – основа 1;

2 – основа 2

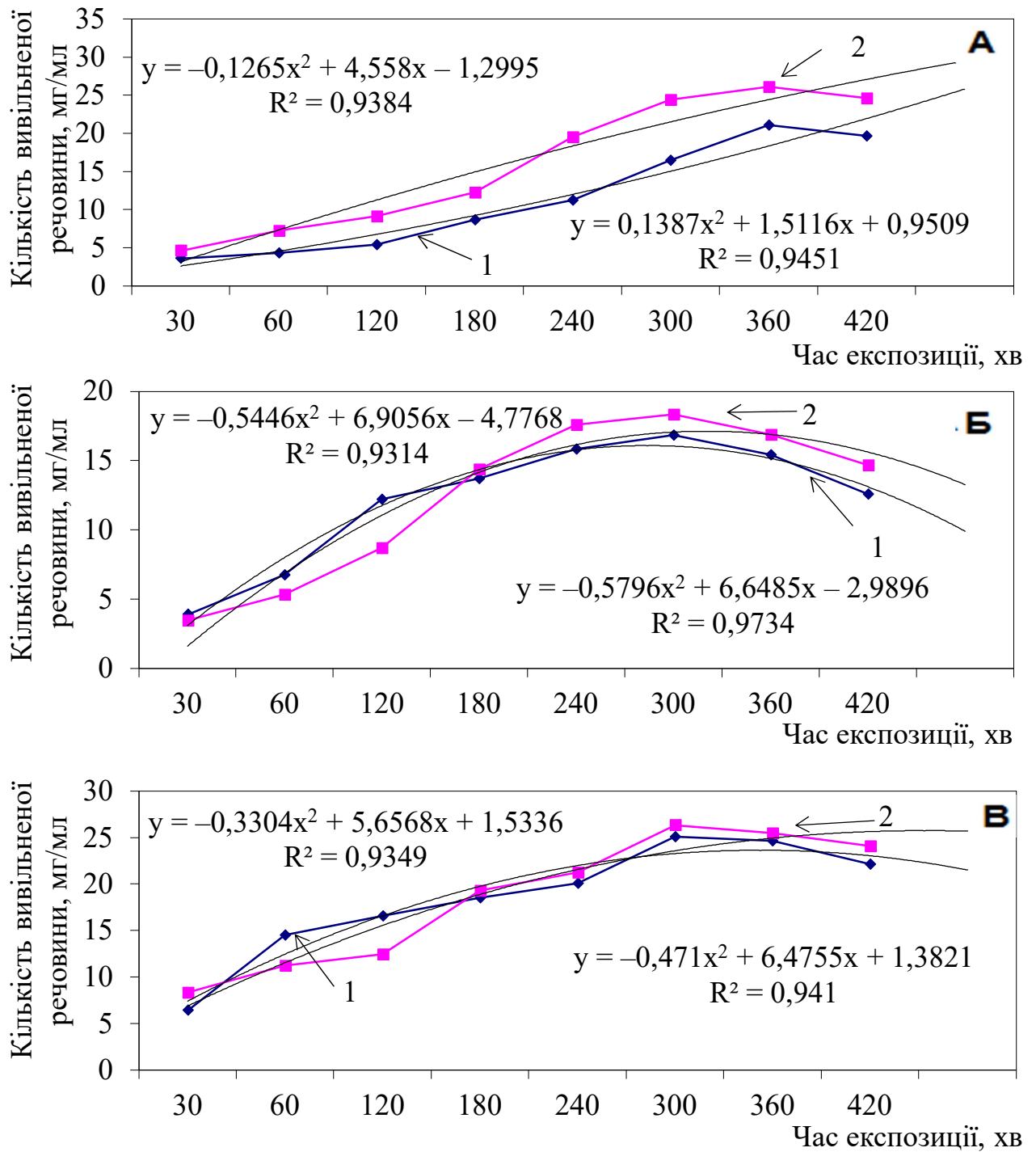


Рисунок 5.3 – Кінетика вивільнення метилурацилу з основ у залежності від часу:

А – спосіб введення 1;

Б – спосіб введення 2;

В – спосіб введення 3;

1 – основа 1;

2 – основа 2

Аналіз отриманих даних показав, що і декаметоксин, і метилурацил з основи 2 вивільняються швидше, ніж з основи 1.

Так, протягом 420 хв відбувається вивільнення АФІ з основи. Якщо через 30 хв вивільняється 12 % речовини, що продовжується до 300 хв (81,3 %), то на наступному проміжку часу (300 – 480 хв) вивільнення АФІ зменшується в 1,4 рази через кожні 60 хв при першому способі введення декаметоксину (основа І).

Із основи ІІ вивільнення через 30 хв складає 16 % і максимальне вивільнення спостерігається на 300 хв експерименту. Після активної фази вивільнення з 300 до 480 хв експозиції йде зменшення концентрації декаметоксину в 1,34 рази. Тобто при такому способі введення декаметоксину (декаметоксин у воді) кінетика вивільнення для основ І та ІІ практично однакова. Однак з основи ІІ вивільнення відбувається дещо швидше – в 1,2 рази. Це, на наш погляд, пояснюється тим, що за рахунок полімеру (основа І) створюється депо, яке сприяє більш повільному вивільненню активних речовин.

Аналогічна картина спостерігається й у випадку кінетики вивільнення декаметоксину при способах введення АФІ 2 і 3.

Кінетика вивільнення метилурацилу (рис. 5.3) має ту ж характеристику, що і декаметоксину: через 30 хв вивільняється 12 % (основа І) і 15 % (основа ІІ) метилурацилу. Крива кінетики збільшується до 300 хв, після чого йде спад кривої. Швидкість вивільнення з основи ІІ в 1,2 рази більше швидкості вивільнення з основи І. Така картина спостерігається і при способах введення 2 і 3.

Аналіз результатів дослідження показав, що швидше вивільняються АФІ з основи ІІ та способі введення 1. Більш повільно вивільняються при 2 способі введення АФІ, тобто доцільно розмістити в такій послідовності: 1>2>3 для метилурацилу і 3>1>2 для декаметоксину. Отже, при подальших дослідженнях нами до складу основи І декаметоксин буде введено у формі розчину в ПЕО-400, а метилурацил – у формі суспензії з частиною основи. Кінетику вивільнення декаметоксину та метилурацилу з основи наведено на рис. 5.4.

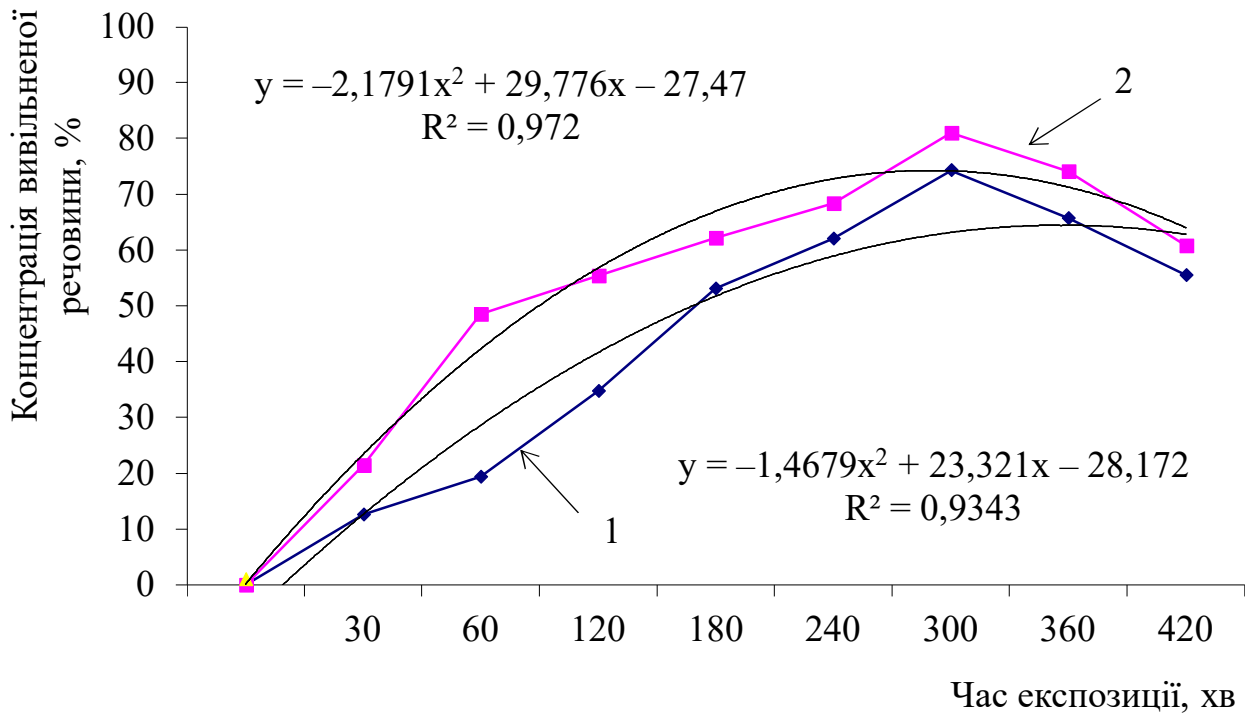


Рисунок 5.4 – Кінетика вивільнення декаметоксину та метилурацилу з основи I: 1 – декаметоксин; 2 – метилурацил

За даними (рис. 5.4) кінетичної залежності вивільнення декаметоксину та метилурацилу з ранових пов'язок від часу можна зробити наступні висновки:

- коефіцієнт детермінації (R^2) для обох формул високий, що свідчить про добру адаптацію кінетичної моделі до експериментальних даних;
- обидві формули мають вигляд квадратичної залежності від часу. Це свідчить, що швидкість вивільнення АФІ з ранових пов'язок повільно зменшується з часом. Таку поведінку можна пояснити тим, що з часом відбувається насичення ранової поверхні діючою речовиною, і вивільнення зменшується;
- коефіцієнти квадратичних членів у формулах від'ємні. Це свідчить про те, що швидкість вивільнення АФІ зменшується з прискоренням. Тобто спочатку вивільнення АФІ відбувається досить швидко, але з часом швидкість зменшується швидше.

– формула для метилурацилу має більший коефіцієнт перед квадратичним членом. Це означає, що швидкість вивільнення метилурацилу з ранових пов'язок повільніше зменшується з часом порівняно з декаметоксином.

Наступним етапом наших досліджень стало встановлення концентрації метилурацилу (*in vivo*), декаметоксину (*in vitro*).

5.2 Обґрунтування концентрації метилурацилу (*in vivo*) та декаметоксину (*in vitro*)

У вашому дослідженні модельні зразки містили різні концентрації метилурацилу (від 1 до 3 %) при постійній концентрації декаметоксину (0,1 %). Усі зразки також містили ментол у кількості 0,5 %, що відповідає концентрації ментолу у деяких готових лікарських засобах для зовнішнього застосування, таких як Диклофен-гель, мазь Бороментол, Вікс актив бальзам, мазь Хелпекс ефект та інші.

Вибір концентрації метилурацилу обґрунтовували на основі досліджень специфічної активності, зокрема антиальтеративної та антиексудативної дії [108, 110, 113, 116], що наведено в розд. 2.

Для визначення оптимальної концентрації метилурацилу було проведено дослідження антиексудативної (протизапальної) активності на моделі термічного запалення лап у білих безпородних мишей з масою тіла 17–22 г (розд. 2.4).

У дослідах всі тварини були розділені на 5 груп по 5 мишей у кожній.

1 група – контрольна;

2 група – миші, яким наносили препарат мазь метилурацилова 10 %;

3 група – миші, яким наносили зразки із вмістом метилурацилу 5 %;

4 група – миші, яким наносили зразки із вмістом метилурацилу 3 %;

5 група – миші, яким наносили зразки із вмістом метилурацилу 1 %.

Протизапальну активність розраховували за формулою (2.7).

Результати порівняльних досліджень протизапальної активності модельних композицій та препаратів порівняння представлені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Протизапальна активність модельних зразків гелю на моделі термічного запалення лапи у мишей ($n=5$, $P 95\%$)

| Група тварин | Середня різниця в масі набряклої та здорової лапи мишей, мг | Протизапальна активність, % |
|---|---|-----------------------------|
| 1. Контрольна патологія | 621,4±11,3 | – |
| 2. Мазь метилурацилова 10 % – препарат порівняння | 461,7±13,2 | 23,71 |
| 3. Зразок із метилурацилом 5 % | 469,2±11,3 | 32,84 |
| 4. Зразок із метилурацилом 3 % | 441,4±9,73 | 36,87 |
| 5. Зразок із метилурацилом 1 % | 481,6±13,4 | 30,32 |

Аналіз даних у таблиці 5.1 показав, що всі модельні зразки мають протизапальну активність, оскільки середня різниця між масою набряклої та здорової лапи мишей у досліджуваних групах значно відрізняється від контрольної патології. Зокрема, зразок з 3 % вмістом метилурацилу виявив найсильнішу протизапальну активність, досягнувши 36,87%. Тому було обрано зразок з 3% метилурацилом для подальших досліджень.

Метилурацилова мазь 10% (препарат порівняння) виявила протизапальну активність на рівні 23,71%, що значно менше, ніж у зразка з 3% метилурацилом. Це можна пояснити не тільки наявністю декаметоксину в складі мазі, але і природою основи. Препарат порівняння має гідрофобну основу, тоді як розроблений зразок – емульсійну. Отже, результати досліджень підтверджують доцільність використання концентрації метилурацилу 3%.

Дослідження антиальтеративної активності модельних зразків проводились на моделі стандартних шкірних ран у білих щурів масою 200–240 г. Під гексеналовим наркозом формували рани шкіри діаметром 10 мм та глибиною скарифікованої рани від 1,5 до 5 мм. На попередньо депільовану поверхню наносили стандартну шкірну рану шляхом повороту тісно притиснутого до шкіри

скарифікатора згідно методичних рекомендацій акад. О. В. Стефанова [116]. Препаратом порівняння була мазь метилурацилова (виробництво Україна) із вмістом метилурацилу 10 %.

Для оцінки ефективності препаратів проти раневих змін застосовувався показник площі (S) рани (вимірювана у мм²) з використанням планіметрії. Цей показник дозволяв розрахувати відсоток зменшення розмірів ран після застосування модельних зразків порівняно з нелікованими тваринами. Активність протиальтеративного впливу модельних зразків визначали за формулою (2.6).

Щури були поділені на групи:

- 1 група – контрольна;
- 2 група – щури, яким наносили препарат мазь метилурацилова 10 %;
- 3 група – щури, яким наносили зразки із вмістом метилурацилу 5 %;
- 4 група – щури, яким наносили зразки із вмістом метилурацилу 3 %;
- 5 група – щури, яким наносили зразки із вмістом метилурацилу 1 %.

Результати дослідження наведені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Планіметричні показники мазі та препарату порівняння на моделі асептичних шкірних виразок у щурів ($n=5$, $P 95\%$)

| Дні лікування | Показник | Група тварин | | | | |
|---------------|----------|--------------|----------|----------|----------|----------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <i>l</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> | <i>7</i> |
| 1-й | S | 1,014 | 1,018 | 1,024 | 1,023 | 1,019 |
| 3-й | S | 0,968 | 0,965 | 0,972 | 0,972 | 0,971 |
| | V | 4,910 | 4,921 | 5,084 | 4,911 | 4,514 |
| 5-й | S | 0,910 | 0,883 | 0,539 | 0,522 | 0,598 |
| | V | 10,612 | 13,352 | 47,163 | 49,218 | 41,845 |
| 7-й | S | 0,753 | 0,547 | 0,269 | 0,171 | 0,311 |
| | V | 26,732 | 46,364 | 74,168 | 73,724 | 70,138 |

Продовження табл. 5.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|------|---|--------|--------|-------|-------|-------|
| 9-й | S | 0,664 | 0,347 | 0,034 | 0,017 | 0,112 |
| | V | 35,563 | 66,602 | 97,64 | 100 | 89,95 |
| 11-й | S | 0,518 | 0,113 | 0,010 | – | 0,01 |
| | V | 49,318 | 88,616 | 100 | – | 100 |
| 13-й | S | 0,421 | 0,091 | – | – | – |
| | V | 59,142 | 91,553 | – | – | – |
| 15-й | S | 0,292 | 0,028 | – | – | – |
| | V | 70,928 | 98,451 | – | – | – |
| 17-й | S | 0,201 | 0,011 | – | – | – |
| | V | 79,567 | 100 | – | – | – |

Примітки: S – площа асептичних виразок, см²;

V – швидкість загоєння ран – відсоток активності досліджуваних ЛЗ відносно нелікованих тварин, %.

Дослідження, проведене за таблицею 5.2, показало, що з 5-го дня експерименту площа ран у щурів у всіх групах почала зменшуватись. У групі порівняння (2-а група) повне загоєння ран спостерігалось на 17-й день лікування, тоді як у групах 3, 4 і 5 відбувалося на 11-й, 9-й і 11-й дні лікування відповідно.

Результати дослідження свідчать про те, що зразки із вмістом метилурацилу мають більшу антиальтеративну активність, ніж контроль та препарат мазь метилурацилова 10 %. Також, виявлено, що зразки з вмістом метилурацилу 3 % та вище мають значну активність вже на 5-й день лікування, проте зразки із вмістом метилурацилу 3 % та 5 % були найбільш ефективними. Зразки із вмістом метилурацилу 1 % та 10 % показали меншу ефективність у порівнянні з контрольною групою. Отже, можна зробити висновок про високу ефективність зразків із вмістом метилурацилу у лікуванні стандартних шкірних ран у щурів,

оскільки всі досліджувані композиції виявили більшу антиальтеративну активність у порівнянні із препаратом порівняння. Таким чином, методом *in vivo* обґрунтовано оптимальну концентрацію метилурацилу 3 % у складі мазі.

Далі дослідження було зосереджене на аналізі антимікробної активності модельних зразків і встановленні оптимальної концентрації декаметоксину.

Обґрунтування концентрації декаметоксину (in vitro).

Декаметоксин введено у модельні зразки у діапазоні концентрацій від 0,025 % до 0,2 % з кроком збільшення удвічі. Під час вивчення кінетики вивільнення АФІ з основи було встановлено, що найоптимальнішим є спосіб введення у вигляді розчину в ПЕО-400. Враховуючи хорошу розчинність декаметоксину у воді, нами досліджено антимікробну активність зразків при концентраціях декаметоксину від 0,025 % до 0,2 %, застосовуючи його в основі у формі розчину в ПЕО-400 (спосіб 4) і воді (спосіб 5). В усіх зразках містився метилурацил у концентрації 3 % у формі суспензії з часткою основи, та ментол у концентрації 0,5 % у формі розчину в ПЕО-400.

Результати досліджень наведені на рис. 5.4 та 5.5.

Дослідження показали, що оптимальною є концентрація декаметоксину 0,1 % (рис. 5.5 і 5.6). При цьому результати показали, що використання способів введення 4 і 5 не призвело до значної різниці в показниках. Тому вибір способу введення декаметоксину до основи мазі буде залежати від технологічності та простоти виготовлення.

Вивчення впливу АФІ на реологічні властивості мазі. Наступним етапом досліджень було вивчення впливу АФІ на структурно-механічні властивості мазі. Будували реограми плинину у координатах: швидкість зсуву (D_r) – напруження зсуву (τ) (рис. 5.7).

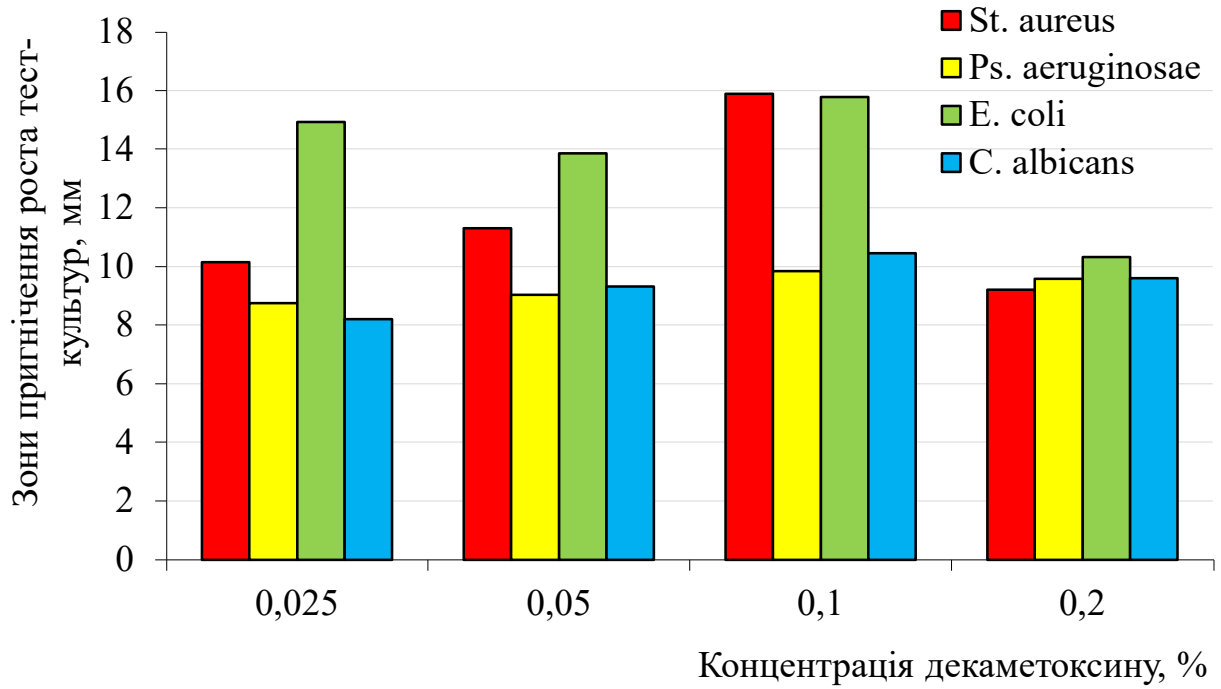


Рисунок 5.5 – Діаграма залежності антимікробної активності декаметоксину від 4-го способу введення та концентрації

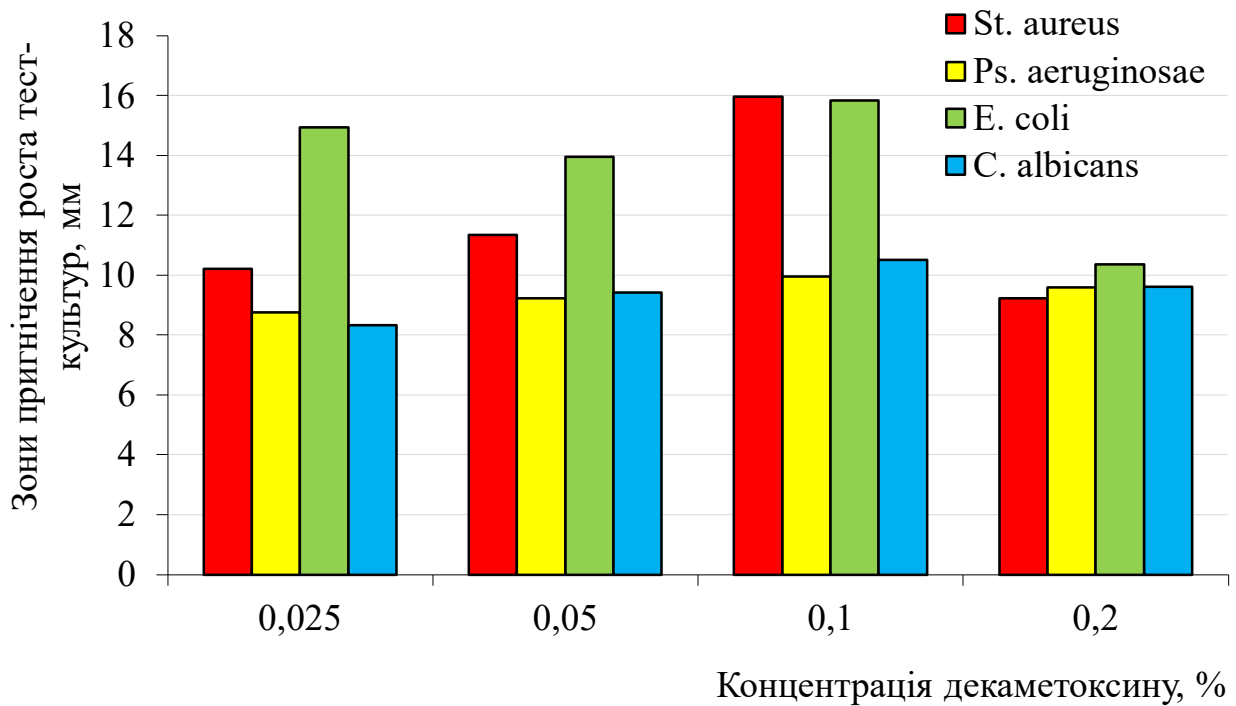


Рисунок 5.6 – Діаграма залежності антимікробної активності декаметоксину від 5-го способу введення та концентрації

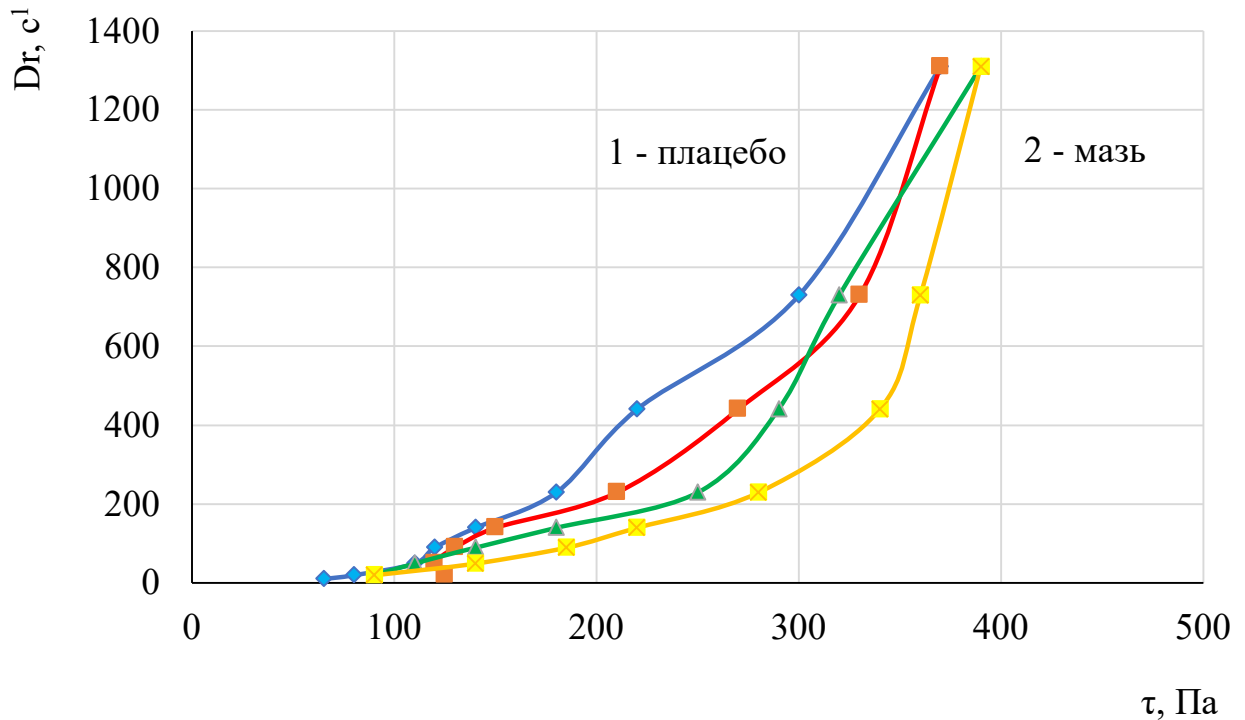


Рисунок 5.7 – Реограма структурно-механічних властивостей мазі та плацебо при температурі 20 °C

Згідно із представленими на рис. 5.7 даними, система має добре виражені тиксотропні властивості, про що свідчать значні площі поверхні між висхідною та низхідною кривими. Отже, розроблена мазь належить до структурованих систем і має достатню тиксотропність, що вказує на здатність до розріджування при контакті зі шкірними покривами, добре намащуватися. Тобто мазь має добрі споживчі властивості – легкість та зручність нанесення, здатна до екструзії з туб та має необхідні технологічні властивості (фасування) [250]. Дослідженнями доведено, що АФІ не впливають на реологічні властивості мазі.

Отже, на основі проведених мікробіологічних, фармакологічних та біофармацевтичних досліджень розроблено склад мазі для лікування ран у II фазі ранового процесу під умовною назвою МДМ-мазь:

| | |
|------------------|-----------|
| Метилурацил | 30 мг/г |
| Декаметоксин | 1 мг/г |
| Ментол | 5 мг/г |
| ПЕО-400 | 100 мг/г |
| Карбопол 940 | 10 мг/г |
| Триетаноламін | 6,5 мг/г |
| Гліцерин | 50 мг/г |
| Вазелінове масло | 100 мг/г |
| Емульсійний віск | 40 мг/г |
| Вода очищена до | 1000 мг/г |

5.3 Технологія лікарського засобу під умовною назвою МДМ-мазь

Терапевтична ефективність препарату, якість та стабільність залежать від технології його виготовлення.

Основними стадіями виробництва мазі відносяться: Допоміжні роботи. 1. Підготовка сировини. 2. Приготування основи. 3. Приготування гідрофобної основи. 4. Приготування розчину. 5. Уведення метилурацилу в гідрофобну основу. 6. Уведення розчину ментолу в основу. 7. Уведення гідрофільно-гідрофобної маси в розчин карбомеру. 8. Уведення гліцерину в готову гідрофільно-гідрофобну масу. 9. Гомогенізація мазі. 10. Відвантажування. 11. Фасування мазі у туби. 12. Пакування туб у пачки. 13. Пакування пачок у групову тару.

Технологічна схема виробництва ЛЗ під умовною назвою МДМ-мазь наведено на рис. 5.8.

Стадія 1. Підготовка сировини. Сировину для виготовлення мазі перевіряють на вхідному контролі. Після його завершення сировину транспортують на відповідну дільницю за допомогою транспортних візків.

За допомогою вагів у збірники послідовно відважують: воду очищену, карбомер, триетаноламін, масло вазелінове, віск, ПЕО-400, гліцерин, ментол, декаметоксин, метилурацил. Відважену сировину передають за допомогою транспортних візків на стадії 2 – 8.

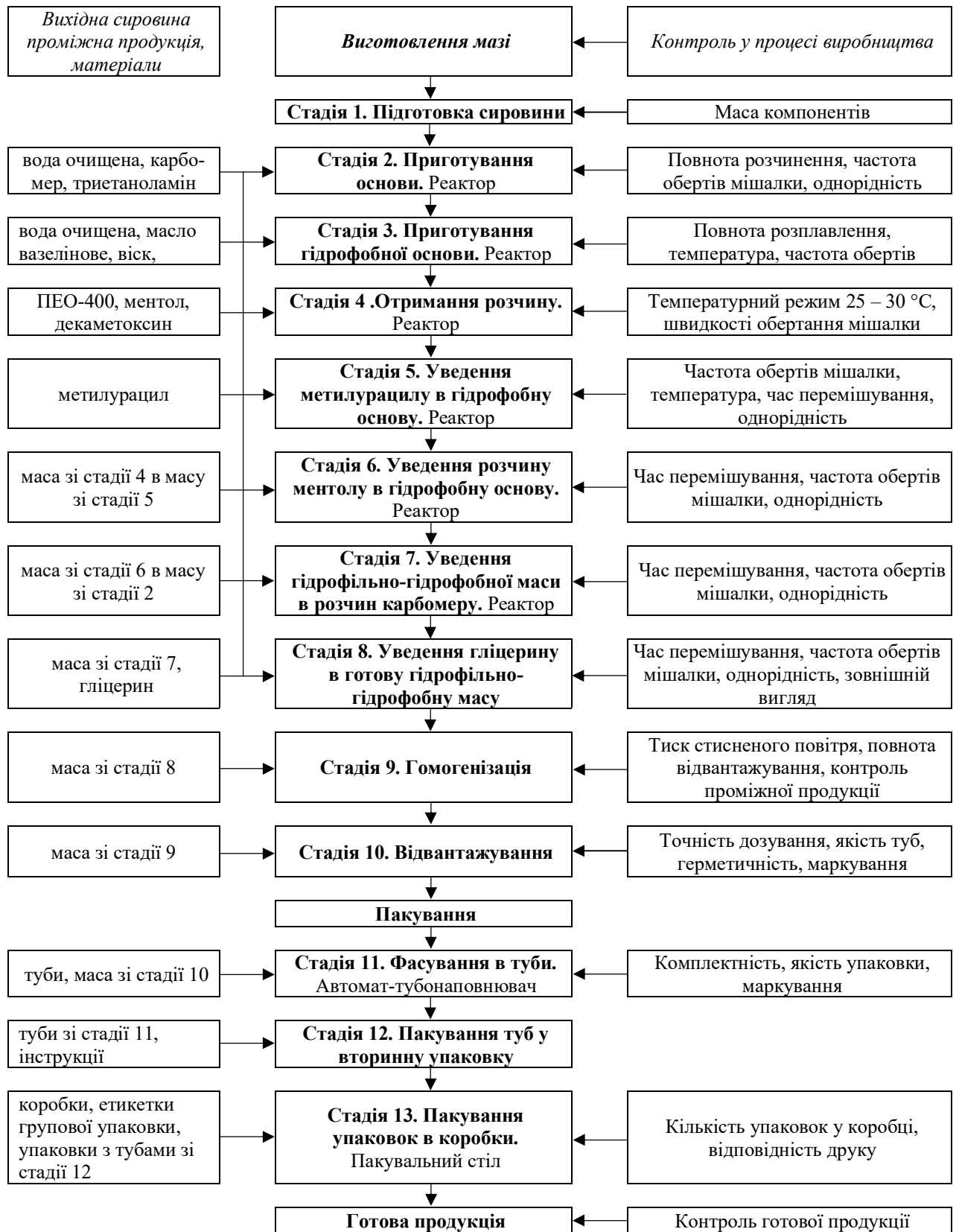


Рисунок 5.8 – Технологічна схема виробництва ЛЗ під умовною назвою МДМ-мазь

Стадія 2. Приготування основи. Відміряють необхідну кількість очищеної води з мірника і завантажують у реактор. На вагах відважують потрібну кількість триетаноламіну та карбомеру, які потім вручну додають у реактор.

Стадія 3. Приготування гідрофобної основи. Відміряють необхідний об'єм очищеної води, масла вазелінового і емульсійного віску з мірника у реактор. Після підігрівання реактора паром до температури (80 ± 2 °C), інгредієнти перемішують мішалкою до повного розчинення і гомогенізації протягом 10 ± 2 хв. Після цього реактор охолоджують до кімнатної температури і передають на наступний етап за допомогою стислого повітря.

Стадія 4. Приготування розчину. В реакторі відважують необхідну кількість ПЕО-400, ментолу та декаметоксину на вагах. Після нагрівання реактора до температури (30 ± 2 °C) паром, інгредієнти перемішують мішалкою до досягнення однорідної консистенції протягом 15 ± 2 хв. Після цього реактор охолоджують до кімнатної температури.

Розчин передають на наступний етап за допомогою стислого повітря. Проводиться візуальний контроль: розчин повинен бути абсолютно прозорим і відсутнім нерозчинених часток.

Стадія 5. Уведення метилурацилу в гідрофобну основу. У збірник відважують необхідну кількість порошку метилурацилу. Зі стадії 3 до стадії 5 передають мазеву основу, вмикають мішалку і перемішують протягом 15 ± 2 хв до гомогенізації маси.

Контроль візуальний. Частота обертів мішалки, температура, час перемішування, однорідність.

Стадія 6. Уведення розчину ментолу в основу. Масу зі стадії 4 передають до стадії 5. Вмикають мішалку і перемішують протягом 20 ± 2 хв до гомогенізації маси.

Контроль візуальний. Час перемішування, частота обертів мішалки, однорідність.

Стадія 7. Уведення гідрофільно-гідрофобної маси в розчин карбомеру. Масу зі стадії 6 передають до стадії 2. Включають рамну мішалку і змішують протягом

30 хв до того, як отримають однорідну масу. Контроль візуальний. Час перемішування, частота обертів мішалки, однорідність.

Стадія 8. Уведення гліцерину в готову гідрофільно-гідрофобну масу. У реактор в масу зі стадії 7 додають гліцерин. Вмикають рамну мішалку і перемішують протягом 15 хвилин до отримання однорідної консистенції суміші.

Контроль візуальний. Час перемішування, частота обертів мішалки, однорідність, зовнішній вигляд.

Стадія 9. Гомогенізація мазі. Гомогенізацію виконують у реакторі з рамною мішалкою протягом 20 хв за умови вакуумування, щоб уникнути аерації мазі. Після гомогенізації збирають контрольні проби з різних ділянок реактора для аналізу проміжного продукту – готової мазі. Мазь має однорідну консистенцію і характерний аромат ментолу, і повинна відповідати усім вимогам МКЯ.

Стадія 10. Відвантажування. На даній стадії контролюють точність дозування, якість туб, герметичність, маркування.

Стадія 11. Фасування мазі у туби. Отриману мазь переносять у бункер тубонаповнювача автомата ГФ-12, який використовують для заповнення алюмінієвих туб зі зручними кришками. Виконують контроль щодо точності дозування, ефективності роботи автомата і маркування туб (вказуючи номер серії і термін придатності).

Стадія 12. Пакування туб у пачки. Туби з прикріпленою інструкцією до використання складають у пачки. Перевіряють повноту комплектації упаковки (туба, бушон, інструкція).

Стадія 13. Пакування пачок у групову тару. На робочому столі виконують ручну упаковку пачок у коробки. Формують серію готової продукції з врахуванням одного циклу реакторно-гомогенізаційного процесу.

Критичні параметри: кількість сировини, швидкість обертання лопаткової та рамної мішалок.

Критичні операції: відважування сировини, розчинення компонентів водної фази, гомогенізація.

Параметри, які контролюються: вага сировини, швидкість обертання мішалок, розплавлення компонентів мазі, зовнішній вигляд, відповідність мазі нефасованої вимогам МКЯ.

Методики вимірювання: вагові, фізичні, візуальні, фізико-хімічні.

Отже, на основі проведених технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень нами розроблені проекти технологічних регламентів промислового виробництва (Додатки E₁₄ та E₁₈) та проекти МКЯ на мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою МДМ-мазь (Додатки E₁₅ та E₁₉). Технологію промислового виробництва розробленого ЛЗ апробовано та впроваджено в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ (Додатки E₁₁ – E₁₃); впроваджено в умовах виробництва ПАТ НВЦ «БХФЗ», м. Київ (Додатки E₁₆ – E₁₇).

Запропоновано технологічні інструкції на виготовлення/виробництво ЛЗ під умовною назвою МДМ-мазь, розроблено специфікаційні характеристики лікарського препарату та апробовано в умовах аптек: в аптеці фармацевтичного центру НВМКЦ «ГВКГ», м. Київ (Додатки D₅ – D₆) та аптеці № 9 ТОВ «Анела», м. Київ (Додатки D₁₀ – D₁₁).

5.4 Вивчення фізико-хімічних і структурно-механічних показників лікарського засобу під умовною назвою МДМ-мазь

Фізико-хімічні дослідження ЛЗ були проведені на зразках як одразу після їх виготовлення, так і в процесі зберігання протягом 27 місяців при кімнатній температурі.

Осмотичну активність вивчали методом діалізу через напівпроникну мембрану (розд. 2.4). В якості середовища для діалізу використовували очищену воду (рис. 5.9).

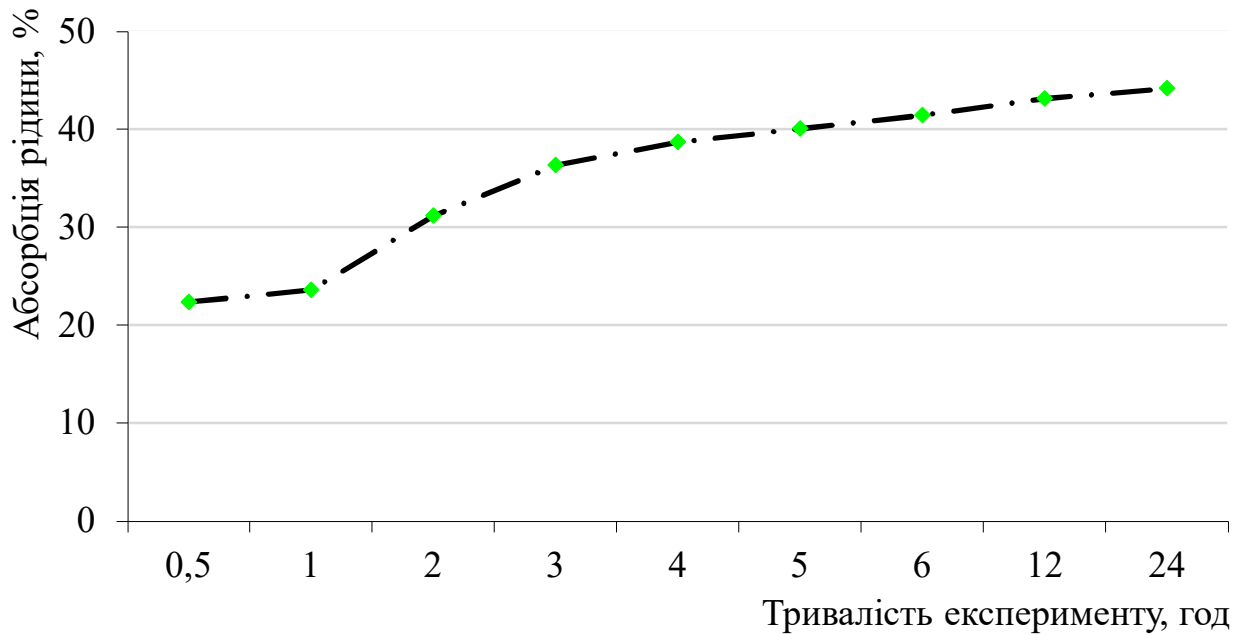


Рисунок 5.9 – Графік осмотичної активності ЛЗ

Аналіз даних рис. 5.9 показав, що осмотична активність зразка знаходиться на рівні 44,2 % протягом 24 год.

Кислотно-лужний баланс. Рівень рН досліджуваного зразка визначали потенціометрично (ДФУ 1.0, п. 2.2.3, С. 17–19). Оптимальне значення рН препарату для лікування ран повинно мати рН 5,5–7,0.

Кислотно-лужний баланс зразка досліджували у 5 % водних розчинах мазі за допомогою потенціометричного методу (розд. 2), безпосередньо після виготовлення, як наведено у табл. 5.3.

Таблиця 5.3 – Значення рН мазі ($n=5$; P 95 %)

| Серія | Водневий показник | |
|--------|--------------------|--------------------------|
| | після виготовлення | через 27 міс. зберігання |
| 110319 | 5,61±0,02 | 5,58±0,01 |
| 150419 | 5,61±0,03 | 5,59±0,02 |
| 250419 | 5,63±0,01 | 5,62±0,03 |
| 090519 | 5,64±0,01 | 5,62±0,02 |
| 200519 | 5,65±0,04 | 5,63±0,01 |

Скринінг даних табл. 5.3 показав, що значення рН усіх досліджуваних зразків знаходяться у межах від 5,5 до 7,5, що відповідає рН шкіри.

Визначення однорідності мазі проводили за методикою ДФУ (розд. 2.4). Дослідження проведені на п'яти серіях ЛЗ, по 5 зразків у кожній серії. Аналіз експериментальних даних продемонстрував, що всі зразки є однорідними.

Термо- та колоїдна стабільність мазі. Однією з основних вимог до суспензійних м'яких лікарських засобів є термічна та колоїдна стабільність під час зберігання, що має особливе значення для емульсійних систем (розд. 2) [123, 128, 275].

Досліджено зразки, які були зібрані негайно після виготовлення та через 27 місяців зберігання. У всіх зразках не виявлено ознак розшарування, що свідчить про їхню стабільність.

Маса вмісту контейнеру. Для фасування МЛЗ нами використано туби із внутрішнім лаковим покриттям, захисною мембраною і латексним кільцем. Випробування щодо визначення середньої маси 10 туб проводили відповідно до методики ДФУ.

Враховуючи особливості застосування маса вмісту туби має бути 25 г. Маса вмісту має бути від 24,0 г до 26,0 г ($\pm 4\%$, граничні межі). Середня маса вмісту десяти туб повинна складати від 24,68 г до 25,33 г ($\pm 1,3\%$).

Герметичність контейнера проводили згідно методики, яку наведено в розд. 2.4. Дослідження показали, що досліджувані зразки мазі витримували випробування.

Структурно-механічні дослідження. Дослідження структурно-механічних властивостей гелю проводили за методикою, описаною у розд. 2.4. Реограми плинності мазі представлені на рис. 5.10, з якого видно, що намащуваність досліджуваного зразка є задовільною: криві плинності залишаються в межах реологічного оптимуму.

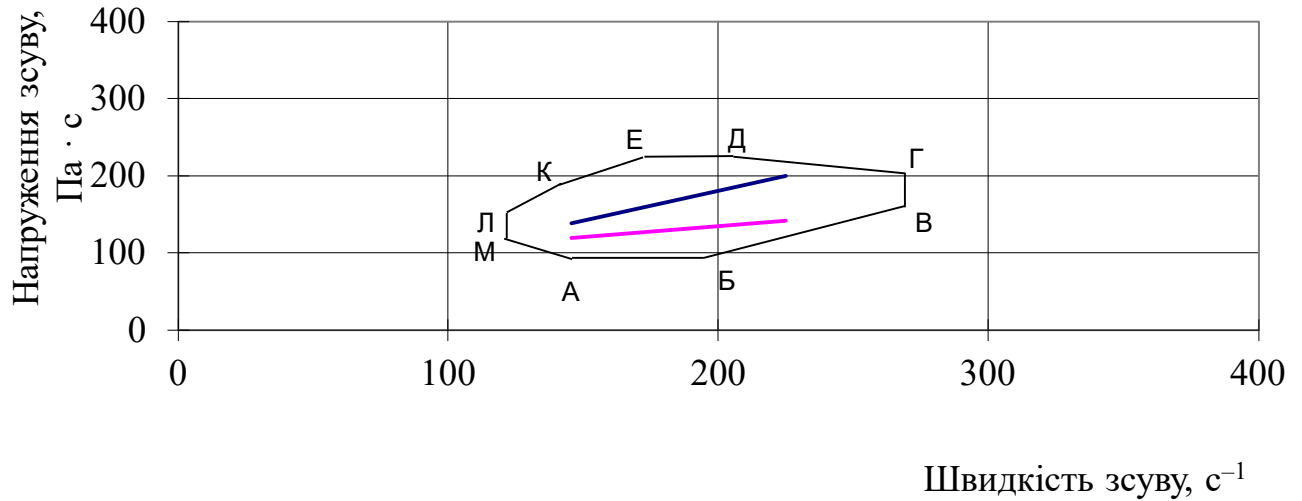


Рисунок 5.10 – Обмежена реограма плинущазі при температурі 34 °С:

1 – через 2–3 с; 2 – через 15 с

Оцінити екструзійну здатність (зусилля, необхідне для витискання мазі з туби або дозатора під час фасування) можна за допомогою величини напруження зсуву. Дослідження проводили в діапазоні дотичних напружень при швидкостях зсуву від 3,0 до 1312,0 с⁻¹.

Будували реограми плинущазі у координатах: швидкість зсуву (D_r) – напруження зсуву (τ) (рис. 5.11).

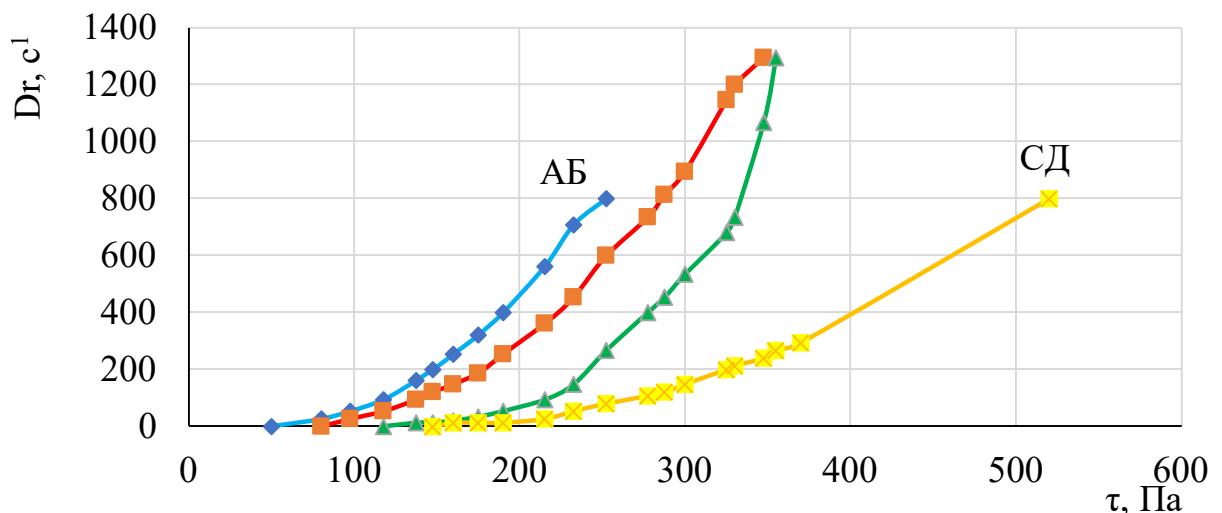


Рисунок 5.11 – Реограми мазі при температурі 20 °С, АБ і СД – межі реологічного оптимуму

На основі представлених даних на рис. 5.11 можна зробити висновок, що реограма плинущої мазі залишається в межах оптимальної області реологічних властивостей для екструзії, що свідчить про стабільність консистенції мазі. При збільшенні швидкості зсуву спостерігається плавний ріст кривої напруження зсуву, який подальше переходить у пряму лінію, вказуючи на поступове руйнування структури. Такий характер реограм свідчить про те, що зі збільшенням швидкості зсуву збільшується прямопропорційна залежність напруження зсуву від швидкості деформації, що характерно для в'язко-пластичних тіл зі специфічною структурою.

На основі розрахованих значень ефективної в'язкості був побудований графік, який ілюструє залежність в'язкості від швидкості зсуву (рис. 5.12).

Зі зростанням ступеня руйнування структури мазі в'язкість різко зменшується до досягнення свого мінімального значення, після чого практично не змінюється. У високоскоростних режимах зсуву зміна в'язкості відбувається прямолінійно.

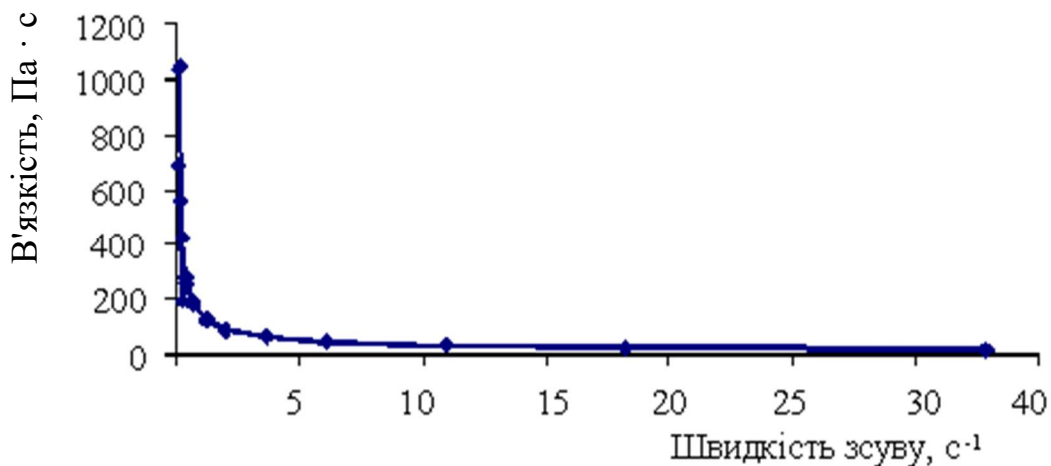


Рисунок 5.12 – Залежність в'язкості мазі від швидкості зсуву

Отже, з отриманих результатів можна зробити висновок, що досліджуваний зразок має достатню тиксотропність, що дозволяє йому розріджуватись при нанесенні на шкіру, добре розподілятися та здатний до екструзії з туб. Крім того, консистенція випробуваного зразка є задовільною.

Вивчення структурно-механічних властивостей мазі підтверджує, що вона

має структуровану формулу і виявляє тиксотропність. Це робить її зручною для нанесення і сприяє ефективному фасуванню продукту.

На основі подальших досліджень було проведено кількісну оцінку розтягування досліджуваного зразка під впливом механічних сил [18]. Розраховували це для швидкостей зсуву в діапазоні від $3,0 - 5,4 \text{ c}^{-1}$, що відповідає швидкості руху долоні при нанесенні м'якої мазі на шкіру, а також для швидкостей від $27,0$ до $145,8 \text{ c}^{-1}$, що характеризують технологічну обробку під час виготовлення продукту. Результати коефіцієнтів динамічного розтягування досліджуваної мазі наведені в табл. 5.4.

Таблиця 5.4 – Коефіцієнти динамічного розрідження мазі

| Зберігання через | Коефіцієнт динамічного розрідження (%), при швидкостях зсуву | |
|--------------------|---|-------------------------------|
| | $3,0 - 5,4 \text{ c}^{-1}$ | $27,0 - 145,8 \text{ c}^{-1}$ |
| Після виготовлення | 17,1 | 78,1 |
| Через 3 міс. | 17,3 | 80,2 |
| Через 6 міс. | 19,5 | 78,8 |
| Через 12 міс. | 16,8 | 78,9 |
| Через 18 міс. | 17,0 | 79,1 |
| Через 24 міс. | 16,8 | 78,9 |
| Через 27 міс. | 17,0 | 78,5 |
| Середнє значення | 17,3 | 78,6 |

Отримані дані щодо коефіцієнтів динамічного розрідження свідчать про ефективність розрідження мазі при її нанесенні на шкіру як при виготовленні, так і протягом 27 міс зберігання.

Тривалий механічний вплив може призводити до зниження в'язкості і меж стійкості системи. Нестабільність в механічному плані може спричиняти швидкий розклад, розрідження і витікання з вузлів тертя. Повноцінна основа м'якої

консистенції повинна зберігати свої властивості як під час роботи (з деформацією), так і в режимі зупинки механічного впливу.

Стабільність визначається здатністю основи зберігати свої первинні властивості в умовах зберігання та застосування. Для основи особливо важлива фізична та хімічна стабільність, її інертність до агресивних середовищ і умови окислення киснем повітря. Тому розраховували механічну стабільність (MC) як співвідношення межі міцності структури до межі міцності після руйнування, виражену як τ_1 до τ_2 (Па).

Механічна стабільність – показник, який характеризує здатність модельного зразка протистояти розкладу [18].

Значення механічної стабільності ($MC_{(1)}=1,02$) свідчать про те, що препарат є стабільним. В даній системі присутні зворотні коагуляційні зв'язки, які відновлюються після руйнування. [145].

5.5 Визначення стабільності та терміну придатності лікарського засобу

Стабільність препарату протягом терміну придатності є одним із важливих показників його якості. Це період часу протягом якого препарат за своїми фізико-хімічними показниками відповідає специфікаційним характеристикам.

На стабільність препарату впливає у тому числі й упаковка. З усіх видів упаковки, які застосовується у фармацевтичній промисловості, найбільш прийнятною є алюмінієва туба з мембраною. Вона забезпечує герметичність у процесі терміну зберігання.

Скляний контейнер є важливою первинною упаковкою, оскільки він є непроникним для рідин, парі, газів і мікроорганізмів. Це відрізняє скло від полімерів і дозволяє використовувати його для зберігання більшості ЛЗ.

Вивчення стабільності розробленого ЛЗ проводили на п'яти серіях кожного препарату, розфасованого в туби алюмінієві по 25 г (ТУ У 28.7-25463020006-2003) із внутрішнім лаковим покриттям Расіас 11015000, а також у банки із дроту

жовтогарячого скла типу БДС-10-27,5-ОС-1 або БДС-20-27,5-ОС-1 (ТУ 64-2-239-79) з кришками, які натягуються типу 1,2 (ОСТ 64-2-87-81).

Термін зберігання ЛЗ МДМ-мазь визначали при двох температурних режимах – у кімнатних умовах (15–25) °С й у прохолодному місці при (2–8) °С.

Протягом 2,5 років після приготування мазі, оцінювали її стабільність безпосередньо після виготовлення і кожні 6 місяців за органолептичними характеристиками (зовнішній вигляд, колір, запах), фізико-хімічними властивостями (рН), ідентифікацією та визначенням кількості АФІ, середньою масою вмісту упаковки, однорідністю і мікробіологічною чистотою.

Результати дослідження стабільності препарату за різних умов зберігання представлені в Додатках Р₄ та Р₅.

Результати досліджень фізико-хімічних характеристик розробленого ЛЗ показали стабільність препарату протягом 27 міс. зберігання у природних умовах. Результати вивчення стабільності інших серій достовірно не відрізнялись.

Проведені також дослідження щодо визначення антимікробної активності (табл. 5.5) та мікробіологічної чистоти (табл. 5.6) досліджуваного ЛЗ протягом терміну зберігання за різних умов зберігання.

Таблиця 5.5 – Антимікробна активність препарату МДМ-мазь у процесі зберігання

| Термін зберігання, місяці | Тест-культури | | | | |
|---|------------------|----------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| | <i>S. aureus</i> | <i>E. coli</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>P. vulgaris</i> | <i>C. albicans</i> |
| | АТСС 25923 | АТСС 25922 | АТСС 27853 | АТСС 4636 | АТСС 885/653 |
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> |
| Діаметр зон пригнічення росту тест-культур (мм) | | | | | |
| Зберігання при температурі 2–8 °С | | | | | |
| Після виготовлення | 17,92±1,13 | 17,63±0,11 | 9,68±1,11 | 14,62±0,32 | 11,41±0,19 |
| 6 | 17,91±1,11 | 17,51±0,13 | 9,68±0,21 | 14,71±1,31 | 11,35±1,31 |

Продовження табл. 5.5

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| 12 | 17,89±1,17 | 17,62±0,11 | 9,66±0,17 | 14,63±1,17 | 11,34±1,23 |
| 18 | 17,89±1,12 | 17,73±0,15 | 9,66±0,11 | 14,67±1,23 | 11,47±1,11 |
| 24 | 17,86±1,13 | 17,65±0,13 | 9,65±0,31 | 14,65±0,74 | 11,32±2,14 |
| 27 | 17,84±1,14 | 17,57±0,10 | 9,65±0,19 | 14,58±1,13 | 11,37±1,76 |
| Зберігання при температурі 15–25 °С | | | | | |
| Після виготовлення | 17,92±1,76 | 17,63±1,21 | 9,68±1,94 | 14,6±1,59 | 11,4±1,34 |
| 6 | 17,91±2,11 | 17,7±1,37 | 9,67±1,47 | 14,5±1,34 | 11,4±1,11 |
| 12 | 17,88±1,68 | 17,6±1,42 | 9,66±2,12 | 14,5±1,27 | 11,4±1,35 |
| 18 | 17,88±2,31 | 17,5±1,39 | 9,66±1,43 | 14,3±1,13 | 11,4±1,27 |
| 24 | 17,87±1,19 | 17,5 ±1,26 | 9,66±1,27 | 14,4±1,21 | 11,3±1,31 |
| 27 | 17,88±2,11 | 17,4±1,15 | 9,67±1,41 | 14,3±1,56 | 11,4±1,09 |

Аналіз експериментальних даних, представлених у таблиці 5.3, свідчить про те, що протягом 27 місяців зберігання зразки лікарських засобів при температурі від 2 °С до 25 °С відповідають заявленим показникам антимікробної активності. Антимікробна активність залишається стабільною протягом усього періоду зберігання.

Таблиця 5.6 – Результати періодичного контролю мікробіологічної чистоти препарату МДМ-мазь у процесі зберігання

| Термін зберігання, міс. | Кількість КУО в 1 г | | Наявність бактерій родин <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> |
|-------------------------------|---------------------|----------|--|
| | бактерій | грибів | |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Температура зберігання 2–8 °С | | | |
| Початок | менше 10 | менше 10 | відсутність |
| 6 | менше 10 | менше 10 | відсутність |

Продовження табл. 5.6

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------------------|----------|----------|-------------|
| 12 | менше 10 | менше 10 | відсутність |
| 18 | менше 10 | менше 10 | відсутність |
| 24 | менше 10 | менше 10 | відсутність |
| 27 | менше 10 | менше 10 | відсутність |
| Температура зберігання 15–25 °С | | | |
| Початок | менше 10 | менше 10 | відсутність |
| 6 | менше 10 | менше 10 | відсутність |
| 12 | менше 10 | менше 10 | відсутність |
| 18 | менше 10 | менше 10 | відсутність |
| 24 | менше 10 | менше 10 | відсутність |
| 27 | менше 10 | менше 10 | відсутність |

Результати мікробіологічних досліджень препарату МДМ-мазь показали відповідність показників тесту до вимог ДФУ: в 1 г препарату не більше 10^2 бактерій, зокрема дріжджових та плісневих грибів (сумарно); відсутні бактерії родини *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* і *S. aureus*.

На основі проведених досліджень запропоновано специфікацію препарату МДМ-мазь (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Специфікація препарату МДМ-мазь

| № п/п | Назва розділу | Допустимі межі | Методи контролю |
|-------|---------------|--|-----------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1. | Опис | Білого кольору, однорідної консистенції, з характерним запахом ментолу. Не повинен мати ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, | Візуально |

Продовження табл. 5.7

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------------------|-------------------------|--|--------------------------------------|
| | | коагуляція, розшарування) | |
| 2. | Однорідність | Повинні бути однорідними | ДФУ 1.0, Д. 1 |
| 3. | pH | Від 5,5 до 7,5 (5 % розчин) | ДФУ I, п. 2.2.3 |
| Ідентифікація | | | |
| 4. | Ментол | На хроматограмі випробувального розчину час утримання піку метилурацилу та декаметоксину повинен відповідати часу утримання відповідних піків у хроматограмі референсного розчину з точністю $\pm 2\%$. | Метод ВЕРХ |
| | Декаметоксин | | |
| | Метилурацил | | |
| Кількісне визначення | | | |
| 5. | Ментол | Вміст ментолу в 1 г препарату має бути від 27–33 мг | Метод ВЕРХ, ДФУ 1.0, п. 2.2.29 |
| | Декаметоксин | Вміст декаметоксину в 1 г препарату має бути від 45–55 мг | |
| | Метилурацил | Вміст метилурацилу в 1 г препарату має бути від 9–11 мг | |
| 6. | Маса вмісту упаковки | Маса вмісту має бути від 24,0 г до 26,0 г | ОСТ 64-492-85 Ваговий метод |
| 7. | Мікробіологічна чистота | Препарат має витримувати вимоги – в 1 г препарату не більше 100 бактерій, зокрема дріжджових та плісневих грибів (сумарно); | ДФУ |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|----|------------------------|--|--------------|
| | | не допускається наявність бактерій | |
| | | родини <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> і <i>S. aureus</i> | |
| 8. | Герметичність упаковки | Герметичність обов'язкова | ДФУ 1.0 Д. 2 |

Наукова новизна розробленої мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом захищена патентом України на винахід № 127175 А61К 9/06 «Мазь для лікування ранового процесу в хірургічній практиці», Бюл. № 51 від 25.05.2023 р. [148] (Додаток В₃).

Результати наукового дослідження знайшли застосування у практичній діяльності підрозділів медичного постачання (Додатки М₁ – М₆) та впроваджені в науковий та освітній процес ЗВО України (Додатки М₅ – М₆ та З₁₁ – З₁₅).

Висновки до розділу 5

1. Обґрунтовано оптимальний склад та технологію мазі для лікування ран у II фазі ранового процесу під умовною назвою МДМ-мазь шляхом проведення комплексу фармако-технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень.

2. Біофармацевтичними дослідженнями визначено оптимальний склад основи та спосіб введення АФІ до неї. Згідно з отриманими експериментальними даними, найшвидше вивільняється АФІ з основи II за першим способом введення. У процесі досліджень до складу основи I вводили декаметоксин у формі розчину в ПЕО-400, метилурацил – у формі суспензії з часткою основи, а ментол – у формі розчину в ПЕО-400. Отже, склад основи ЛЗ включає: ПЕО-400 – 10,0; карбопол 940 – 1,0; триетаноламін – 0,65; гліцерин – 5,0; вазелінове масло – 10,0; емульсійний віск – 4,0; вода очищена до 100,0. Застосування такого підходу

дозволяє забезпечити більш ефективне введення АФІ та належний рівень концентрації діючої речовини у складі ЛЗ.

3. Фармакологічними дослідженнями (антиексудативна та антиальтеративна активність) встановлено оптимальну концентрацію метилурацилу у складі мазі – 3 %.

4. Біофармацевтичними дослідженнями (*in vitro*) обґрунтовано оптимальну концентрацію декаметоксину (1 %) у складі мазі в залежності від способу введення його до основи (розчин у ПЕО-400)

5. Реологічними дослідженнями встановлено коефіцієнти динамічного розрідження мазі при швидкостях зсуву $3,0 - 5,4 \text{ c}^{-1}$ (17,1), $27,0 - 145,8 \text{ c}^{-1}$ (78,1) та механічну стабільність ($MC_{(1)}=1,02$). Аналіз структурно-механічних властивостей мазі підтверджує, що вона відноситься до структурованих систем і володіє тиксотропними властивостями. Це сприяє зручному нанесенню і полегшує фасування продукту.

6. Проведені дослідження фізико-хімічних показників ЛЗ під умовною назвою МДМ-мазь дозволило встановити специфікаційні показники мазі: однорідність, рН (5,5-7,5), термо-колоїдну стабільність, масу вмісту контейнера (24,0–26,0 г).

7. Розроблені та затверджені проекти технологічного регламенту та МКЯ на мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом. Запропоновану технологічну схему фармацевтичної композиції апробовано та впроваджено в промислових умовах на базі АТ «Київмедпрепарат» та ПАТ НВЦ «БХФЗ». Розроблені технологічні інструкції на мазь з метилурацилом, декаметоксином, ментолом та апробовано в умовах аптеки на базі НВМКЦ «ГВКГ» та ТОВ «Анела».

8. Наукова новизна захищена патентом України на винахід № 127175 «Мазь для лікування ранового процесу в хірургічній практиці».

Результати експериментальних досліджень даного розділу висвітлені у статтях зарубіжних наукових видань [388, 389], статті наукових фахових видань України [128], статтях в інших наукових виданнях [113, 150], матеріалах конференцій [75, 76, 108], захищено патентом України на винахід [148] та свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір [123].

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

6.1 Вивчення показника мікробіологічної чистоти

МДМ-мазь. Під час дослідження визначали кількість живих анаеробних бактерій та грибів, а також наявність патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів таких як *S. aureus*, *P. aeruginosa*, види роду *Clostridium*, родини *Enterobacteriaceae* [99, 105].

МДМ-мазь повинна відповідати вимогам ДФУ, а саме: не більш ніж 10^2 бактерій і грибів сумарно у 1 г препарату; відсутність *S. aureus*, *P. aeruginosa* в 1 г препарату; не більш ніж 10 мікроорганізмів із родини *Enterobacteriaceae* та інших грамнегативних паличок у 1 г препарату.

Для проведення дослідження використовували еталонні тест-штами з Американської типової колекції культур мікроорганізмів (АТСС) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Таксономічна характеристика тест-штамів

| Родина | Рід | Вид | Тест-мікроорганізм |
|-------------------------|----------------|----------------------|--|
| Staphylococcaceae | Staphylococcus | <i>S. aureus</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 |
| Pseudomonadaceae | Pseudomonas | <i>P. aeruginosa</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027 |
| Enterobacteriaceae | Escherichia | <i>E. coli</i> | <i>Escherichia coli</i> ATCC 10536 |
| Saccharomyceta- ceae | Candida | <i>C. albicans</i> | <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 |

Виконували дослідження як після виготовлення ЛЗ, так і під час його зберігання при температурах 2–8 °С та 15–25 °С.

Для знищення діючої речовини з антибактеріальним ефектом використовували нейтралізуючі агенти, такі як твін-80, яєчний лецитин у концентрації 0,3 %, та гідрохлорид гістидину у концентрації 0,1 %, згідно з ДФУ.

Для випробувань використовували культури тест-штамів бактерій, які вирощували на соєво-казеїновому бульйоні (СКБ) при температурі (36 ± 1) °С протягом 18–24 год, тест-штами грибів – на поверхні СДА без антибіотиків при температурі 20–25 °С, *C. albicans* – протягом 48 годин, а *A. brasiliensis* – протягом 5–7 днів.

Перевірку придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів і дріжджових та плісневих грибів (згідно ДФУ 1.4, п. 2.6.12).

Підготовка робочих суспензій тест-мікроорганізмів здійснювалась методом послідовних кратних розведень у буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0). Це дозволяло отримати суспензії монокультур тест-мікроорганізмів з концентрацією 10^4 КУО/мл.

Для перевірки придатності методики визначення загальної кількості аеробних мікроорганізмів готували суспензії монокультур *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans* і *A. brasiliensis*. Для перевірки методики визначення загальної кількості дріжджових та плісневих грибів готували суспензії монокультур *C. albicans* і *A. brasiliensis*.

Кількість КУО тест-мікроорганізмів у суспензіях визначали методом висівання у чашки Петрі на СКА для ТАМС та на СДА для ТУМС як позитивний контрольний дослід. Для верифікації умов випробування проводили негативний контрольний дослід, використовуючи стерильний розчинник для висівання у поживні середовища.

Для перевірки придатності методики визначення загальної кількості аеробних мікроорганізмів (ТАМС) підготували зразки препарату у розведеннях 1:20 та 1:50.

Зразок № 1: До 10 г середньої проби лікарського засобу додавали 10 мл розчину (1:10), поміщали у стерильну мірну колбу та доводили об'єм до 200 мл стерильним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном (рН 7.0), який

містить 3 % полісорбат-80, 0,3 % соєвий лецитин і 0,1 % гістидину гідрохлорид, підігрітий до 40 °С, і ретельно перемішували до повного розчинення (розведення 1:20).

Зразок № 2: 40 мл зразка № 1 переносили у стерильну мірну колбу, доводили об'єм до 100 мл стерильним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном (рН 7.0), який містить 3 % полісорбат-80, 0,3 % соєвий лецитин і 0,1 % гістидину гідрохлорид, підігрітий до 40 °С, і перемішували (розведення 1:50).

Зразки № 1 та № 2 розливали по 10 мл у пробірки, додаючи кожен тест-мікроорганізм окремо, інокуюючи пробу в концентрації 100 КУО/мл. Відбирали по 1 мл з кожної інокульованої проби, що містили близько 10^2 КУО відповідного тест-мікроорганізму, і вносили у дві чашки Петрі. У кожен чашку Петрі додавали близько 20 мл розплавленого та охолодженого до температури не вище 45 °С стерильного СКА (для ТАМС). Після застигання агару чашки інкубували в термостаті при температурі 30–35 °С для вирощування бактерій (3–5 діб). Використовували не менше двох чашок Петрі на поживне середовище, підраховували кількість колоній у кожній чашці Петрі (табл. 6.10). Встановлено (табл. 6.2), що при визначенні ТАМС препарат у розведенні 1:20 виявляє антимікробну активність до тест-мікроорганізму *S. aureus*, яка усувається при розведенні препарату 1:50. Дана методика може бути використана для визначення ТАМС в розведенні препарату 1:50.

Для перевірки придатності методики визначення загального числа дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) готували препарат у розведенні 1:10. Це означало, що 10 г середньої проби лікарського засобу розчиняли у стерильній мірній колбі, доводячи об'єм до 100 мл стерильним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном (рН 7.0), до якого додавали 3% полісорбат-80, 0,3% соєвого лецитину і 0,1% гістидину гідрохлориду, попередньо підігрітого до 40 °С, й інтенсивно перемішували до повного розчинення (розведення 1:10). Зразок розливали по 10 мл у пробірки, додавали кожен тест-мікроорганізм окремо, інокуюючи пробу в концентрації 100 КУО/мл. Потім брали з кожної проби по 1 мл, в якій містилося приблизно 10^2 КУО відповідного тест-мікроорганізму, і

вносили у дві чашки Петрі. В кожену чашку Петрі додавали близько 20 мл розплавленого і охолодженого до температури не вище 45 °С стерильного СДА (для ТУМС). Після застигання агару чашки інкубували в термостаті при температурі 20–25 °С для вирощування грибів (5 діб).

Середнє арифметичне значення числа колоній наведено в табл. 6.2 і 6.3.

Таблиця 6.2 – Результати перевірки придатності методики випробування на загальне число аеробних мікроорганізмів

| Схема випробування | Середнє число КУО в 1 мл зразка | | | | |
|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| | <i>B. subtilis</i> ATCC 6633 | <i>S. aureus</i> ATCC 6538 | <i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027 | <i>C. albicans</i> ATCC 10231 | <i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404 |
| | СКА | СКА | СКА | СКА | СКА |
| <i>l</i> | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Розведення 1:20 (серія 1) | | | | | |
| Зразок препарату + м/о | 46/54 | 27/29 | 51/55 | 34/38 | 45/57 |
| Контроль позитивний (м/о) | 84/95 | 73/75 | 54/59 | 36/36 | 50/54 |
| Негативний контрольний дослід | Ріст відсутній | | | | |
| Розведення 1:50 (серія 1) | | | | | |
| Зразок препарату + м/о | 61/67 | 75/79 | 54/58 | 41/47 | 54/51 |
| Контроль позитивний (м/о) | 88/95 | 74/79 | 54/57 | 36/36 | 52/56 |
| Негативний контрольний дослід | Ріст відсутній | | | | |
| Розведення 1:20 (серія 2) | | | | | |
| Зразок препарату + м/о | 37/47 | 19/23 | 68/74 | 76/74 | 47/54 |
| Контроль позитивний (м/о) | 67/69 | 50/56 | 62/66 | 67/69 | 50/56 |
| Негативний контрольний дослід | Ріст відсутній | | | | |

| Розведення 1:50 (серія 2) | | | | | |
|-------------------------------|----------------|-------|-------|-------|-------|
| Зразок препарату + м/о | 77/73 | 50/54 | 61/65 | 74/71 | 53/55 |
| Контроль позитивний (м/о) | 70/72 | 50/54 | 64/68 | 66/68 | 50/52 |
| Негативний контрольний дослід | Ріст відсутній | | | | |
| Розведення 1:20 (серія 3) | | | | | |
| Зразок препарату + м/о | 58/64 | 27/30 | 58/56 | 58/56 | 62/58 |
| Контроль позитивний (м/о) | 84/85 | 73/78 | 58/54 | 58/62 | 62/68 |
| Негативний контрольний дослід | Ріст відсутній | | | | |
| Розведення 1:50 (серія 3) | | | | | |
| Зразок препарату + м/о | 78/82 | 73/76 | 56/55 | 56/60 | 62/57 |
| Контроль позитивний (м/о) | 87/89 | 74/78 | 58/54 | 58/60 | 62/65 |
| Негативний контрольний дослід | Ріст відсутній | | | | |

м/о – мікроорганізми

Таблиця 6.3 – Результати перевірки придатності методики випробування на загальне число дріжджових та плісневих грибів

| Випробування | Середнє число КУО в 1 мл зразка | |
|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| | <i>C. albicans</i> АТСС 10231 | <i>A. brasiliensis</i> АТСС 16404 |
| | СДА | СДА |
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> |
| Розведення 1:10 (серія 1) | | |
| Зразок препарату + м/о | 76/71 | 56/60 |
| Контроль позитивний (м/о) | 73/80 | 61/65 |
| Негативний контрольний дослід | Ріст відсутній | |

Продовження табл. 6.3

| 1 | 2 | 3 |
|-------------------------------|----------------|-------|
| Розведення 1:10 (серія 2) | | |
| Зразок препарату + м/о | 58/56 | 47/56 |
| Контроль позитивний (м/о) | 58/53 | 58/62 |
| Негативний контрольний дослід | Ріст відсутній | |
| Розведення 1:10 (серія 3) | | |
| Зразок препарату + м/о | 50/52 | 35/37 |
| Контроль позитивний (м/о) | 58/56 | 36/36 |
| Негативний контрольний дослід | Ріст відсутній | |

м/о – мікроорганізми

Результати аналізу даних з таблиць 6.2 та 6.3 показують, що антимікробна активність випробовуваного зразка щодо до тест-штамів грибів не виявлена, оскільки ріст тест-мікроорганізмів у присутності та відсутності ЛЗ не відрізняється. Таким чином, випробовувана методика може бути використана для визначення ТУМС.

Перевірка придатності методики випробування на окремі види мікроорганізмів (S. aureus, P. aeruginosa). Підготовка тест-мікроорганізмів. Для перевірки придатності методики випробування на окремі види мікроорганізмів (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) готували тест-мікроорганізми. Суспензії монокультур *S. aureus* АТСС 6538 та *P. aeruginosa* АТСС 9027 розводили у фосфатному буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном (рН 7.0) до концентрації 10^2 КУО/мл методом послідовних кратних розведень. Кількісне визначення КУО тест-мікроорганізмів у робочій суспензії проводили шляхом висівання 0,1 мл суспензії у кожну з двох чашок Петрі з поживним середовищем СКА та підрахунком середнього арифметичного значення числа колоній.

Для приготування проби випробовуваного зразка та перевірки придатності методики випробування на наявність *S. aureus*. Готували зразок препарату в розведеннях 1:10 та 1:20.

Зразок № 1. 10 г середньої проби ЛЗ поміщали у стерильну мірну колбу і доводили об'єм до 100 мл стерильним буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0), що містить 3 % полісорбат-80, 0,3 % соєвий лецитин та 0,1 % гістидину гідрохлорид, підігрітим до 40 °С. Суміш інтенсивно перемішували до повного розчинення (розведення 1:10).

Зразок № 2. 10 г середньої проби ЛЗ поміщали у стерильну мірну колбу і доводили об'єм до 200 мл таким самим стерильним буферним розчином (розведення 1:20).

До 10 мл зразка № 1 вносили в 100 мл СКБ і близько 100 КУО тест-мікроорганізму *S. aureus* ATCC 6538.

До 20 мл зразка № 2 вносили в 200 мл СКБ і близько 100 КУО тест-мікроорганізму *S. aureus* ATCC 6538.

У позитивному контрольному досліді до аналогічних об'ємів поживних середовищ додавали відповідний об'єм стерильного розчинника та близько 10^2 КУО тест-мікроорганізму *S. aureus* ATCC 6538. У негативному контрольному досліді додавали тільки стерильний розчинник. Інкубацію посівів проводили при температурі (36 ± 1) °С протягом 18–24 год (ДФУ 1.4, п. 2.6.13). Після інкубації пересівали на манітно-сольовий агар і знову інкубували при температурі (36 ± 1) °С протягом 18–72 год в термостаті (табл. 6.4).

Результати, наведені в табл. 6.4, показують, що препарат у розведенні 1:10 та 1:20 виявляє антимікробну активність щодо *S. aureus* ATCC 6538.

Для усунення антимікробної активності ЛЗ ми використали інактиватори у складі СКБ (5 % полісорбат-80, 0,5 % соєвий лецитин, 0,1 % гістидину гідрохлорид) та повторили вищеописані операції (табл. 6.5).

Таблиця 6.4 – Результати перевірки придатності методики при випробуванні на наявність *S. aureus*

| Тест-мікро- організм | Наявність росту на середовищах | | | | | | Число КУО/ 0,1 мл суспензії | |
|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------|--------|-------------------------------------|--------|--------------------------------------|-------|
| | у присутності препарату | | у контролі | | негативний контрольний дослід | | | |
| | рідких | густих | рідких | густих | рідких | густих | | |
| <i>S. aureus</i> ATCC 6538 | препарат у розведенні 1:10 (серія 1) | | | | | | 78/74 | |
| | -/- | -/- | +/+ | +/+ | -/- | -/- | | |
| | препарат у розведенні 1:20 (серія 1) | | | | | | | |
| | -/- | -/- | +/+ | +/+ | -/- | -/- | | |
| | <i>S. aureus</i> ATCC 6538 | препарат у розведенні 1:10 (серія 2) | | | | | | 66/70 |
| | | -/- | -/- | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |
| | | препарат у розведенні 1:20 (серія 2) | | | | | | |
| | | -/- | -/- | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |
| | <i>S. aureus</i> ATCC 6538 | препарат у розведенні 1:10 (серія 3) | | | | | | 82/85 |
| | | -/- | -/- | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |
| | | препарат у розведенні 1:20 (серія 3) | | | | | | |
| | | -/- | -/- | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |

Примітка: «+» – наявність росту;

«-» – відсутність росту.

Результати, наведені в таблиці 6.5, показують, що антимікробна дія ЛЗ усувається при розведенні 1:20 у фосфатному буферному розчині (ФБР) з 3 % полісорбат-80, 0,3 % соєвим лецитином, 0,1 % гістидину гідрохлоридом, а також при використанні СКБ з 5 % полісорбат-80, 0,5 % соєвим лецитином і 0,1 % гістидину гідрохлоридом. Випробовувана методика може бути використана для визначення наявності *S. aureus*.

Таблиця 6.5 – Оцінка впливу СКБ на антимікробну активність ЛЗ у розведенні 1:10 та 1:20

| Тест-мікро- організм | Наявність росту на середовищах | | | | | | Число КУО/ 0,1 мл суспензії |
|-------------------------------|--------------------------------------|--------|------------|--------|-------------------------------------|--------|--------------------------------------|
| | в присутності препарату | | в контролі | | негативний контрольний дослід | | |
| | рідких | густих | рідких | густих | рідких | густих | |
| <i>S. aureus</i> ATCC 6538 | препарат у розведенні 1:10 (серія 1) | | | | | | 54/60 |
| | +/- | -/- | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |
| | препарат у розведенні 1:20 (серія 1) | | | | | | |
| | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |
| | препарат у розведенні 1:10 (серія 2) | | | | | | 82/84 |
| | -/- | -/- | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |
| | препарат у розведенні 1:20 (серія 2) | | | | | | |
| | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |
| | препарат у розведенні 1:10 (серія 3) | | | | | | 54/52 |
| | +/- | +/- | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |
| | препарат у розведенні 1:20 (серія 3) | | | | | | |
| | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |

Примітка: «+» – наявність росту;

«-» – відсутність росту.

Для перевірки придатності методики випробування на наявність *P. aeruginosa* готували випробовуваний зразок препарату в розведенні 1:10.

10 г середньої проби ЛЗ поміщали у стерильну мірну колбу, доводили об'єм до 100 мл стерильним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0), який містив 3 % полісорбат-80, 0,3 % соєвий лецитин, 0,1 % гістидину гідрохлорид, підігрітий до 40 °С, і перемішували до розчинення (розведення 1:10).

10 мл зразка вносили до 100 мл СКБ, додаючи близько 10^2 КУО тест-мікроорганізму *P. aeruginosa* ATCC 9027. У позитивному контрольному досліді в такі ж об'єми поживного середовища додавали відповідний об'єм стерильного розчинника і близько 10^2 КУО тест-мікроорганізму *P. aeruginosa* ATCC 9027.

У негативному контрольному досліді в той же об'єм поживного середовища додавали відповідний об'єм стерильного розчинника. Проводили інкубацію посівів при температурі 30–35 °С протягом 18–24 год, після чого здійснювали пересівання на поверхню цетримідного агару. Інкубацію проводили при температурі 30–35 °С протягом 18–72 год (табл. 6.6).

Таблиця 6.6 – Результати перевірки придатності методики при випробуванні на наявність *P. aeruginosa*

| Тест-культури | Наявність росту на середовищах | | | | | | Число КУО/мл суспензії |
|-----------------------------------|--------------------------------------|--------|------------|--------|-------------------------------------|--------|------------------------------|
| | у присутності препарату | | у контролі | | негативний контрольний дослід | | |
| | рідких | густих | рідких | густих | рідких | густих | |
| <i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027 | препарат у розведенні 1:10 (серія 1) | | | | | | 67/73 |
| | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |
| | препарат у розведенні 1:10 (серія 2) | | | | | | 59/54 |
| | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |
| | препарат у розведенні 1:10 (серія 3) | | | | | | 74/77 |
| | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | -/- | -/- | |

Примітка: «+» – наявність росту; «-» – відсутність росту.

Отже, доведено, що препарат у розведенні 1:10 у ФБР, який містить 3 % полісорбат-80, 0,3 % соєвий лецитин та 0,1 % гістидину гідрохлорид, не виявляє антимікробну активність щодо *P. aeruginosa*. Ця методика може бути використана для визначення наявності *P. aeruginosa*.

Методика випробування на мікробіологічну чистоту ЛЗ виконувалася відповідно до вимог ДФУ 1.4, пп. 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 [34].

Випробовуваний зразок № 1. 10 г середньої проби ЛЗ поміщали у стерильну мірну колбу, доводили об'єм до 100 мл стерильним буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном (рН 7.0), який містить 3 % полісорбат-80, 0,3 % соєвий лецитин та 0,1 % гістидину гідрохлорид, підігрітим до 40 °С, та інтенсивно перемішували до розчинення (розведення 1:10).

Випробовуваний зразок № 2. 20 мл зразка № 1 поміщали у стерильну мірну колбу, доводили об'єм до 100 мл стерильним буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном (рН 7.0), який містить 3 % полісорбат-80, 0,3 % соєвий лецитин та 0,1 % гістидину гідрохлорид, підігрітим до 40 °С, та інтенсивно перемішували до розчинення (розведення 1:50).

Випробовуваний зразок № 3. 10 г середньої проби ЛЗ поміщали у стерильну мірну колбу, доводили об'єм до 200 мл стерильним буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном (рН 7.0), який містить 3 % полісорбат-80, 0,3 % соєвий лецитин та 0,1 % гістидину гідрохлорид, підігрітим до 40 °С, та інтенсивно перемішували до розчинення (розведення 1:20).

Визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС). По 1 мл зразка № 2 висівали у кожну з двох чашок Петрі та додавали від 15 мл до 20 мл розплавленого й охолодженого до температури близько 40–45 °С стерильного СКА, давали застигнути. Чашки інкубували у термостаті при температурі 36±1 °С протягом 5 діб.

Визначення загального числа дріжджових та плісневих грибів (ТУМС). По 1 мл зразка № 1 висівали у кожну з двох чашок Петрі та додавали від 15 мл до 20 мл розплавленого й охолодженого до температури близько 40–45 °С стерильного СДА, давали застигнути. Чашки інкубували при температурі 20–25 °С протягом 7 діб.

Відсутність S. aureus. 20 мл зразка № 3 вносять у 200 мл СКБ, який містить 5 % полісорбат-80, 0,5 % соєвий лецитин та 0,1 % гістидину гідрохлорид. Зразки перемішують та інкубують при температурі від 30–35 °С протягом 18–24 год.

Після інкубації зразки пересівають на манітно-сольовий агар та інкубують у термостаті при температурі від 30–35 °С протягом 18–72 год.

Відсутність P. aeruginosa. 10 мл зразка № 1 додають до 100 мл СКБ. Зразки перемішують та інкубують при температурі від 30–35 °С протягом 18–24 год. Після інкубації зразки пересівають на цетримідновий агар та інкубують у термостаті при температурі від 35–37 °С протягом 18–72 год.

Критерії прийнятності мікробіологічної чистоти лікарських засобів для зовнішнього застосування (ДФУ 1.4, п. 5.1.4). Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не перевищує 10^2 КУО/г (сумарно бактерії та гриби); *S. Aureus* та *P. aeruginosa* відсутні в 1 г ЛЗ (табл. 6.7).

Таблиця 6.7 – Результати апробації методики випробування

| Показник | Серія 1 |
|--|----------|
| ТАМС КУО/г | менше 10 |
| ТУМС КУО/г | менше 10 |
| Відсутність <i>S. aureus</i> в 1 г | Відсутні |
| Відсутність <i>P. aeruginosa</i> в 1 г | Відсутні |

Випробування на мікробіологічну чистоту ЛЗ МДМ-мазь. Перевірку придатності методики визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів проводили відповідно до вимог ДФУ, 1.0, п. 2.6.12, Н. Для цієї перевірки використовували наступні штами тест-мікроорганізмів: *Bacillus cereus* (*B. Cereus*) ATCC 10702; *S. aureus* ATCC 6538P; *E. coli* ATCC 25922; *C. albicans* ATCC 885-653; *Aspergillus niger* (*Asp. Niger*) ВКПГf-156/7813.

Умови випробування, зазначені в ДФУ (висівання на поживні середовища з розведенням 1:10 у фосфатному буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0), показали, препарат має антимікробну дію проти вищезазначених тест-мікроорганізмів (на поживному середовищі № 1 та № 2). Для нейтралізації антимікробної дії застосовували метод інактивації з використанням неспецифічного інактиватора полісорбату-80 у поєднанні з методом збільшення кількості розчинника.

Для перевірки придатності методики випробовуваний зразок № 2 готували згідно з проектом МКЯ, але використовували фосфатний буферний розчин, що містить близько 100 КУО в 1 мл кожного з вищезазначених мікроорганізмів (кожного окремо). По 1 мл кожного зразка висівали на дві чашки Петрі з густими поживними середовищами № 1 і № 2 (для бактерій і грибів відповідно). По 1 мл суспензій кожного тест-мікроорганізму висівали двошаровим методом на дві чашки Петрі з густими поживними середовищами № 1 і № 2 (для бактерій і грибів відповідно).

Після інкубації підраховували кількість колоній, які зросли на поживних середовищах у присутності й у відсутності випробовуваного зразка. Результати перевірки придатності методики випробування загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів наведені у табл. 6.8.

Було встановлено, що результати підрахунку кожного тест-мікроорганізму в присутності й у відсутності випробовуваного зразка, відрізняються менш, ніж у 5 разів, що підтверджує придатність методики випробування загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів.

Випробування на окремі види мікроорганізмів та перевірку придатності методики проводять відповідно до вимог ДФУ, 1.0, п. 2.6.13, N. Для перевірки використовували наступні штами тест-мікроорганізмів: *S. aureus* ATCC 6538P; *P. aeruginosa* ATCC 9027; *E. coli* ATCC 25922; *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*). Препарат в умовах випробування, зазначених у ДФУ (висівання на поживні середовища з розведенням 1:10 у фосфатному буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0), показав антимікробну дію проти зазначених тест-мікроорганізмів (на поживних середовищах № 3 і № 8). Для нейтралізації антимікробної дії використовували метод збільшення кількості розчинника.

Для перевірки придатності методики готували суспензії зазначених тест-мікроорганізмів (кожного окремо), які містили приблизно 10^2 КУО в 1 мл. По 1 мл кожної суспензії висівали двошаровим методом на дві чашки Петрі з густим

Таблиця 6.8 – Перевірки придатності методики випробування загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів

| Назва тест-мікроорганізму, поживне середовище | Кількість КУО в перерахунку на 1 г випробовуваного зразка | Кількість КУО в 1 мл суспензії тест- мікроорганізму (контроль) |
|--|---|---|
| | мазь | |
| <i>B. cereus</i> ATCC 10702 (поживне середовище № 1) | 45/32 | 66 |
| <i>S. aureus</i> ATCC 6538P (поживне середовище № 1) | 75/67 | 81 |
| <i>E. coli</i> ATCC 25922 (поживне середовище № 1) | 64/66 | 103 |
| <i>C. albicans</i> ATCC 885-653 (поживне середовище № 2) | 42/36 | 66 |
| <i>Asp. niger</i> ВКПГf – 156/7813 (поживне середовище № 2) | 58/56 | 51 |

поживним середовищем № 1 (контроль КУО). Змішуючи рівні об'єми кожної суспензії, отримували вихідну суміш тест-мікроорганізмів. Для отримання робочої суміші тест-мікроорганізмів вихідну суміш розводили фосфатним буферним розчином у співвідношенні 4:6. По 10 мл робочої суміші додавали до 100 мл поживних середовищ № 3 і № 8. Випробовуваний зразок готували та висівали на поживні середовища відповідно до проєкту МКЯ, але замість фосфатного буферного розчину використовували робочу суміш тест-мікроорганізмів. Після інкубації підраховували кількість колоній, що зросли на чашках Петрі, та ідентифікували мікроорганізми, що зросли на рідких поживних середовищах.

Результати перевірки придатності методики випробування на окремі види мікроорганізмів наведені у табл. 6.9.

Таблиця 6.9 – Придатності методики випробування на окремі види мікроорганізмів

| Назва тест-мікроорганізму | Наявність росту на поживних середовищах у присутності випробовуваного зразка № 1/2 | Наявність росту на поживних середовищах у контролі | Кількість КУО в 1 мл суспензії тест-мікроорганізму |
|--------------------------------|--|--|--|
| <i>S. aureus</i> ATCC 6538P | № 8 + № 10 + | № 8 + № 10 + | 91 |
| <i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027 | № 8 + № 9 + | № 8 + № 9 + | 111 |
| <i>E. coli</i> ATCC 25922 | № 3 + ендо + BCA + | № 3 + ендо + BCA + | 93 |
| <i>S. typhimurium</i> 55 | № 3 + ендо + BCA + | № 3 + ендо + BCA + | 98 |

З результатів, наведених у табл. 6.9, видно, що в умовах випробування, за присутності випробовуваного зразка, спостерігається ріст тест-мікроорганізмів на рідких поживних середовищах і при висіванні на відповідні густі середовища. Результати ідентифікаційних тестів позитивні для кожного тест-мікроорганізму (у присутності випробовуваного зразка), що підтверджує придатність методики випробування на окремі види мікроорганізмів.

Мікробіологічна чистота препарату відповідає вимогам ДФУ, 1.0, 5.1.4 N. У препараті допускається загальне кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10^2 (бактерій та грибів сумарно) в 1 мл. Не виявлено

ентеробактерій і деяких грамнегативних бактерій в 1 мл. Відсутні *P. aeruginosa* та *S. aureus* в 1 г ЛЗ.

За рівнем мікробної контамінації препарат відповідає вимогам ДФУ для препаратів місцевого призначення. У препараті не виявлено бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* та *P. aeruginosa* (табл. 6.10).

Таблиця 6.10 – Результати дослідження ЛЗ за показником «мікробіологічна чистота»

| Умови зберігання / упаковка | Загальне число, КУО/г | | Відсутність в 1 г | |
|---|--------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------|
| | аеробних мікроорганізмів | дріжджових та плісневих грибів | <i>P. aeruginosa</i> | <i>S. aureus</i> |
| Безпосередньо після виготовлення | | | | |
| МДМ-мазь | менше 10 | менше 10 | – | – |
| Зберігання 27 міс. при температурі 2–8 °С | | | | |
| Туби алюмінієві | менше 10 | менше 10 | – | – |
| Зберігання 27 міс. при температурі 15–25 °С | | | | |
| Туби алюмінієві | менше 10 | менше 10 | – | – |

Аналіз даних, представлених у табл. 6.10, вказує на те, що загальна кількість аеробних мікроорганізмів, дріжджових і плісневих грибів для кожного зразка складає менше за 10 КУО/г при різних умовах зберігання протягом 27 міс. Встановлено, що *S. aureus* та *P. aeruginosa* відсутні в 1 г препарату, що відповідає вимогам ДФУ. Також визначено, що додавання консерванту до складу ЛЗ не потрібне [99, 105].

Отже, доведено, що розроблений ЛЗ – МДМ-мазь, з позиції «мікробіологічна чистота», відповідає критеріям прийнятності з ДФУ протягом терміну зберігання (Додаток Н₂).

Гідрогелева пов'язка, кріогель. Як нейтралізуючий агент використовували: твін-80, лецитин яєчний 0,3 % та гістидину гідрохлорид – 0,1 %.

Для перевірки придатності методики використовували музейні штами тест-культур та поживні середовища, які наведені в табл. 6.11.

Таблиця 6.11 – Поживні середовища відносно тест-культур

| Тест-мікроорганізм | Поживне середовище |
|---------------------------------|---|
| <i>B. cereus</i> ATCC 10702 | Поживне середовище № 1 |
| <i>E. coli</i> ATCC 8539 | Поживне середовище № 1 (густе), № 3 (рідке), № 4 (густе) |
| <i>S. aureus</i> ATCC 6538 | Поживне середовище № 1 (густе), № 10 (рідке), № 8 (рідке) |
| <i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027 | Поживне середовище № 8 (рідке), № 9 (густе) |
| <i>S. typhimurium</i> ATCC 144 | Поживне середовище № 3 (рідке), № 5 (густе), № 12 (густе), № 13 (густе) |
| <i>C. albicans</i> ATCC 885-653 | Поживне середовище № 2 |
| <i>Asp. niger</i> ATCC 16404 | Поживне середовище № 2 |

Для тестування використовували робочі суспензії мікроорганізмів, що містили близько 10^2 КУО в 1 мл, а також розчини наступних розведень:

1. ФБР з пептоном та натрію хлоридом рН 7,0 – для одержання емульсії.
2. Рідке поживне середовище № 15 – для виявлення індолу.

Перед експериментом перевіряли ростові властивості поживних середовищ та переконувалися у їхній стерильності.

Дослідження проводили методом прямого висівання на поживне середовище.

1. Перевірка придатності методики визначення загального числа бактерій та грибів. Для цього ЛЗ розводили у співвідношенні 1:10 (5 зразків) у ФБР (рН 7,0), що містив 4 % твіну-80 з натрію хлоридом і пептоном. У кожний зразок додавали суспензії монокультур 10^2 КУО/мл.

Готували контрольні зразки досліджуваних препаратів у розведенні 1:10, попередньо підігріті ФБР із твіном-80 (4 %) з рН 7,0 до 40–45 °С. Із досліджуваних та контрольних зразків, які містили суспензії *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 8539, *S. aureus* ATCC 6538, взяли по 1 мл в чашки Петрі та заливали густим поживним середовищем № 1, що попередньо розплавляли на водяній бані при температурі 42–45 °С.

Також з досліджуваних та контрольних зразків, які містили суспензії грибів *C. albicans* ATCC 885-653 та *Asp. niger* ATCC 16404, взяли по 1 мл в чашки Петрі та заливали густим поживним середовищем № 2, також попередньо розплавленим на водяній бані при температурі 42–45 °С.

Результати контролю придатності методики визначення загального числа бактерій та грибів за допомогою методу прямого висівання КУО наведені в таблиці 6.12.

Таблиця 6.12 – Придатність методики визначення загального числа бактерій та грибів методом прямого висівання

| Зразок | Середнє число КУО в перерахунку на 10 мл зразка | | | | |
|---|--|------------------------|----------------------------------|--|------------------------------------|
| | <i>B. cereus</i> ATCC 10702 | <i>E. coli</i> ATCC | <i>S. aureus</i> ATCC 6538 | <i>C. albicans</i> ATCC 885- 653 | <i>Asp. niger</i> ATCC 16404 |
| Суспензія мікроорганізмів + досліджувані ЛЗ 1:10 | 0 | 0 | 0 | 31 | 57 |
| Контрольна суспензія без препарату | 94 | 76 | 46 | 36 | 58 |

Аналіз отриманих даних з таблиці 6.12 вказує на те, що досліджувані ЛЗ в розведенні 1:10 проявляють антимікробну активність до *E. coli*, *B. cereus*, *S. aureus* на поживному середовищі № 1. Проте щодо тест-культур *C. albicans* та *Asp. niger* на поживному середовищі № 2, ці препарати не виявили антимікробної дії.

Для усунення антимікробної активності зразків проведено дослідження щодо використання методу розведення з інактиваторами (табл. 6.13).

Таблиця 6.13 – Комплекс інактиваторів

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

Аналіз даних у таблиці показав, що зразки ЛЗ у розведеннях 1:10, 1:100, 1:200 залишають свою антимікробну активність при наявності комплексів інактиваторів. Розведення зразків до 1:500 призводить до втрати їх антимікробної дії.

Однак це розведення не може бути використане для вивчення мікробіологічної чистоти через те, що, згідно з ДФУ (розділ 5.1.4 N), розроблені препарати відносяться до категорії 2 (загальна кількість бактерій та грибів не перевищує 10^2).

Залежність антимікробної дії ЛЗ від комплексу інактиваторів наведена в табл. 6.14.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що у цьому конкретному випадку метод розведення не є придатним. Саме тому ми дослідили *метод мембранної фільтрації*.

Таблиця 6.14 – Результати залежності антимікробної дії зразків від комплексу інактиваторів

| Інактиватор | Розведення препарату | <i>B. cereus</i> | <i>E. coli</i> | <i>S. aureus</i> |
|--------------------------------------|----------------------|------------------|----------------|------------------|
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> |
| № 1 | 1:10 | 0 | 0 | 0 |
| | 1:100 | 0 | 0 | 0 |
| | 1:200 | 0 | 0 | 0 |
| | 1:500 | 97 | 69 | 29 |
| Контрольна суспензія мікроорганізмів | 1:10 | 98 | 65 | 58 |
| | 1:100 | 96 | 67 | 61 |
| | 1:200 | 88 | 70 | 31 |
| | 1:500 | 107 | 70 | 30 |
| № 2 | 1:10 | 0 | 0 | 0 |
| | 1:100 | 0 | 0 | 0 |
| | 1:200 | 0 | 0 | 0 |
| | 1:500 | 101 | 60 | 49 |
| Контрольна суспензія мікроорганізмів | 1:10 | 113 | 73 | 54 |
| | 1:100 | 113 | 73 | 54 |
| | 1:200 | 104 | 70 | 52 |
| | 1:500 | 108 | 65 | 55 |
| № 3 | 1:10 | 0 | 0 | 0 |
| | 1:100 | 0 | 0 | 0 |
| | 1:200 | 0 | 0 | 0 |
| | 1:500 | 90 | 80 | 30 |
| Контрольна суспензія мікроорганізмів | 1:10 | 111 | 71 | 53 |
| | 1:100 | 113 | 73 | 54 |
| | 1:200 | 102 | 85 | 35 |
| | 1:500 | 99 | 85 | 33 |

Продовження табл. 6.14

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> |
|---|----------|----------|----------|----------|
| № 4 | 1:10 | 0 | 0 | 0 |
| | 1:100 | 0 | 0 | 0 |
| | 1:200 | 0 | 0 | 0 |
| | 1:500 | 82 | 66 | 42 |
| Контрольна суспензія мікроорганізмів | 1:10 | 106 | 71 | 56 |
| | 1:100 | 108 | 73 | 56 |
| | 1:200 | 88 | 82 | 46 |
| | 1:500 | 88 | 82 | 50 |

Для цього було взято 10 г зразка лікарського засобу і поміщено у стерильну мірну колбу об'ємом 100 мл, що попередньо підігрівалася до 40–45 °С, за допомогою стерильного буферного розчину з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів № 1 (рН 7,0). Змішали механічно до утворення однорідної емульсії (зразок А).

Потім 10 мл зразка А перенесено у стерильний мірний флакон об'ємом 100 мл, також підігрітого до 40–45 °С, з використанням стерильного буферного розчину з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів № 1, і після цього інтенсивно змішано (зразок Б).

Подалі 10 мл зразка Б профільтровано через мембранний фільтр з гідрофобним краєм від фірми Millipore та промито 9 разів по 100 мл буферного розчину з 4 % твіну-80, що було нагріто до 40–45 °С.

Одержані результати представлені в таблиці 6.15.

Аналіз даних таблиці 6.15 показав, що методика мембранного фільтрування для визначення загального числа бактерій у присутності або відсутності розроблених зразків є ідентичною. Отже, отримані результати підтверджують придатність методу мембранного фільтрування для визначення загальної кількості життєздатних аеробних бактерій у досліджуваних ЛЗ.

Таблиця 6.15 – Перевірка придатності методики випробування на мікробіологічну чистоту методом мембранного фільтрування

| Поживне середовище | <i>B. cereus</i> | | <i>E. coli</i> | | <i>S. aureus</i> | |
|--------------------|------------------|----------|----------------|----------|------------------|----------|
| | дослід | контроль | дослід | контроль | дослід | контроль |
| №1 | 50 | 61 | 61 | 66 | 79 | 94 |

II. Перевірка придатності методики при випробуванні на окремі види мікроорганізмів. Після підготовки суспензії однокультур *S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *E. coli* ATCC 8539 і *S. typhimurium* ATCC 144 з концентрацією 10^3 КУО/мл, брали однакові об'єми та використовували 0,4 мл змішаної культури (з концентрацією 10^2 КУО кожного тест-штаму мікроорганізму) як інокулят для розробки методики. Використовувалися різні комплекси інактиваторів та методи розведення.

В результаті перевірки придатності методики за допомогою прямого висівання на рідке поживне середовище № 3 були отримані дані, представлені у таблиці 6.16. Виявлено, що випробовуваний препарат виявляє антимікробну активність проти *E. coli* та *S. typhimurium* у розведенні 1:1000 при прямому посіві на поживне середовище № 3.

Для проведення досліджень 10 г тестових лікарських засобів були поміщені у мірний циліндр, до якого додали 100 мл стерильного ФБР з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів з рН 7,0, попередньо підігрітого до 40–45 °С (зразок В).

На основі проведених досліджень було встановлено, що для оцінки придатності методики висівання на рідке поживне середовище № 3 проводились наступні етапи: спочатку 10 мл зразка В (розведення 1:10) передавали у 100 мл поживного середовища № 3. До цього середовища додавали комплекси інактиваторів № 1, № 2, № 3, № 4 відповідно до вимог. Далі 10 мл зразка В переносили у стерильний мірний флакон, де об'єм доводили до 50 мл підігрітим до 40–45 °С стерильним фізіологічним розчином з натрієвим хлоридом, пептоном

та комплексом інактиваторів з рН 7,0, утворюючи зразок Г (розведення 1:50). Після перемішування 50 мл емульсії випробовуваного препарату додають до 500 мл поживного середовища № 3 з комплексом інактиваторів.

Таблиця 6.16 – Оцінка придатності методики висівання на рідке поживне середовище № 3

| Розведення препарату | Тест-штами | Наявність росту на середовищах | | | | КУО |
|----------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------|----------|-----------|----------|
| | | Дослід | | Контроль | | |
| | | кріогель | гідрогель | кріогель | гідрогель | |
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> | <i>7</i> |
| 1:100 | <i>E. coli</i> | – | – | + | + | 69 |
| | <i>S. typhimurium</i> | – | – | + | – | 81 |
| 1:500 | <i>E. coli</i> | – | – | + | + | 69 |
| | <i>S. typhimurium</i> | – | – | + | – | 81 |
| 1:1000 | <i>E. coli</i> | – | – | + | + | 69 |
| | <i>S. typhimurium</i> | – | – | + | – | 81 |

Результати оцінки методики вказані у таблиці 6.17.

Таблиця 6.17 – Придатність методики посіву на рідке поживне середовище № 3 із використанням інактиваторів

| Розведення ЛЗ | Комплекс інактиваторів | Тест-штами | Наявність росту на середовищах | | | | КУО |
|---------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------|------------|-----------|------------|----------|
| | | | дослід | | контроль | | |
| | | | кріо-гель | гідро-гель | кріо-гель | гідро-гель | |
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> | <i>7</i> | <i>8</i> |
| 1:10 | № 1 | <i>E. coli</i> | – | – | + | + | 73 |
| | | <i>S. typhimurium</i> | – | – | + | – | 90 |
| | № 2 | <i>E. coli</i> | – | – | + | + | 73 |
| | | <i>S. typhimurium</i> | – | – | + | – | 90 |

Продовження табл. 6.17

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|------|-----|-----------------------|---|---|---|---|----|
| 1:10 | № 3 | <i>E. coli</i> | – | – | + | + | 73 |
| | | <i>S. typhimurium</i> | – | – | + | – | 90 |
| | № 4 | <i>E. coli</i> | – | – | + | + | 73 |
| | | <i>S. typhimurium</i> | – | | + | – | 90 |
| 1:50 | № 1 | <i>E. coli</i> | + | + | + | + | 84 |
| | | <i>S. typhimurium</i> | + | | + | | 93 |
| | № 2 | <i>E. coli</i> | + | + | + | + | 84 |
| | | <i>S. typhimurium</i> | + | | + | | 93 |
| | № 3 | <i>E. coli</i> | + | + | + | + | 84 |
| | | <i>S. typhimurium</i> | + | | + | – | 93 |
| | № 4 | <i>E. coli</i> | + | + | + | + | 84 |
| | | <i>S. typhimurium</i> | + | – | + | | 93 |

Аналіз результатів (табл. 6.17) показує, що при розведенні препарату 1:50, з використанням інактиваторів (поживне середовище № 3), антимікробна активність препарату усувається. Результати щодо наявності росту на поживних середовищах рідких і густих поживних середовищах, як у присутності, так і у відсутності препарату, підтверджує придатність цієї методики. Ефективність методу підтверджується позитивними результатами тестів для кожного з тест-штаму мікроорганізмів у присутності зразка.

На поживному середовищі № 8 (табл. 6.18) препарат виявляє антимікробну активність щодо *S. aureus* (1:1000) та *P. aeruginosa* (1:100). Тому для розробки методики були використані різні комплекси інактиваторів. Пробопідготовка препарату виконувалася аналогічно пробопідготовці середовища № 3.

В таблиці 6.18 наведено результати перевірки придатності методики методом прямого висівання для виявлення *S. aureus* та *P. aeruginosa* на поживному середовищі № 8.

Таблиця 6.18 – Результати перевірки придатності методики висівання на поживне середовище № 8

| Розведення препарату | Тест-штами | Результати щодо наявності росту на поживних середовищах | | | | КУО |
|----------------------|----------------------|---|-----------|----------|-----------|-----|
| | | дослід | | контроль | | |
| | | кріогель | гідрогель | кріогель | гідрогель | |
| 1:100 | <i>S. aureus</i> | – | – | + | – | 60 |
| | <i>P. aeruginosa</i> | – | – | + | + | 47 |
| 1:500 | <i>S. aureus</i> | – | – | + | – | 60 |
| | <i>P. aeruginosa</i> | – | + | + | + | 47 |
| 1:1000 | <i>S. aureus</i> | – | – | + | – | 60 |
| | <i>P. aeruginosa</i> | – | + | + | + | 47 |

Результати, що приведені в таблиці 6.18, свідчать про те, що використання комплексів інактиваторів для розведення препарату та їх додавання до складу поживного середовища № 8 не знищує антимікробну активність зразка щодо *S. aureus*.

Результати перевірки придатності методики прямого висівання на поживне середовище № 8 з використанням інактиваторів представлені в табл. 6.19.

Таблиця 6.19 – Придатність методики висівання на густе поживне середовище № 8 з використанням інактиваторів

| Розведення препарату | Комплекс інактиваторів | Тест-штами | Наявність росту на середовищах | | | | КУО |
|----------------------|------------------------|------------------|--------------------------------|------------|-----------|------------|----------|
| | | | дослід | | контроль | | |
| | | | кріо-гель | гідро-гель | кріо-гель | гідро-гель | |
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> | <i>7</i> | <i>8</i> |
| 1:10 | №1 | <i>S. aureus</i> | – | | + | | 69 |

Продовження табл. 6.19

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----------------------|------|----------------------|------------------|---|---|---|----|
| 1:10 | №1 | <i>P. aeruginosa</i> | + | + | + | + | 95 |
| | №2 | <i>S. aureus</i> | – | | + | – | 69 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | + | + | + | + | 95 |
| | №3 | <i>S. aureus</i> | – | – | + | – | 69 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | + | + | + | + | 95 |
| | №4 | <i>S. aureus</i> | – | – | + | – | 69 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | + | + | + | + | 95 |
| | 1:50 | №1 | <i>S. aureus</i> | – | – | + | – |
| <i>P. aeruginosa</i> | | | + | + | + | + | 48 |
| №2 | | <i>S. aureus</i> | – | – | + | – | 45 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | + | + | + | + | 48 |
| №3 | | <i>S. aureus</i> | – | | + | – | 45 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | + | + | + | + | 48 |
| №4 | | <i>S. aureus</i> | – | – | + | – | 45 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | + | + | + | + | 48 |

По 10 грамів препарату було перенесено у стерильну мірну колбу, де об'єм розведено до 100 мл підігрітим до 40–45 °С стерильним ФБР з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів № 1 (4 % твін-80, 0,3 % лецитину, 0,1 % гідрохлориду гістидину).

Змішування тривало до отримання однорідної емульсії. Потім 10 мл цієї емульсії (розведення 1:10) було перенесено у стерильний мірний флакон, де об'єм також доведено до 100 мл за умови підігріву до 40–45 °С стерильним ФБР з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів № 1.

Результати апробації методики визначення мікробіологічної чистоти (метод мембранної фільтрації на поживне середовище № 8) представлені у таблиці 6.20.

Таблиця 6.20 – Придатність методики методом мембранного фільтрування на поживне середовище № 8

| Тест-штами | Наявність росту на середовищах | | | | | | КУО |
|----------------------|--------------------------------|---|----|----------|---|----|-----|
| | дослід | | | контроль | | | |
| | 8 | 9 | 10 | 8 | 9 | 10 | |
| <i>S. aureus</i> | + | + | – | + | + | – | 81 |
| <i>P. aeruginosa</i> | + | – | + | + | – | + | 87 |

Дві проби об'ємом по 50 мл пропускали через два мембранні фільтри. Кожен з фільтрів промивали п'ять разів за допомогою 100 мл підігрітого до 40–45 °С стерильного ФБР з 4% твіну-80. Після цього обидва фільтри, в яких була загальна кількість 1 г препарату, додавали до 100 мл поживного середовища № 8, що включало комплекс інактиваторів № 1.

Результати, які представлені в таблиці 6.20, підтвердили ефективність методики тестування препарату на *S. aureus* та *P. aeruginosa* за допомогою мембранної фільтрації. У випадку присутності або відсутності випробовуваного зразка, були отримані позитивні результати ідентифікаційних тестів, що підтверджує застосовність методики для кожного тестованого мікроорганізму. Наступним етапом наших досліджень стало вивчення показника мікробіологічної чистоти розроблених лікарських засобів в різних умовах зберігання.

Визначення загального числа аеробних мікроорганізмів виконувалося наступним чином: 10 г ЛЗ переносили у стерильний мірний циліндр і доводили об'єм до 100 мл за допомогою підігрітого до 40–45 °С стерильного ФБР з пептоном, натрію хлоридом та комплексом інактиваторів (4% твін-80, 0,3% лецитину, 0,1% гістидину гідрохлориду) при рН 7,0. Змішували до отримання однорідної емульсії (зразок А).

Далі, 10 мл зразка А переносили у стерильний мірний посуд і доводили об'єм до 100 мл, також за допомогою підігрітого до 40–45 °С стерильного ФБР з пептоном, натрію хлоридом та комплексом інактиваторів (рН 7,0). Після цього зразок перемішували (зразок Б).

Дві проби об'ємом по 10 мл зразка Б негайно фільтрували через мембранні фільтри фірми Millipore з розміром пор $0,45 \pm 0,02$ мкм і діаметром 47 мм. Кожен фільтр промивали дев'ять разів за допомогою 100 мл підігрітого до 40–45 °С ФБР з 4% твіну-80.

Для визначення загального числа грибів 10 г препарату переносили у стерильний мірний циліндр і доводили об'єм до 100 мл підігрітим до 40–45 °С ФБР з 4 % твіном-80 (рН 7,0). Із проби в розведенні 1:10 відбирали двічі по 1 мл, переносили у 2 чашки Петрі та заливали 15–20 мл розплавленого при 40–45 °С густого поживного середовища № 2.

Для виявлення ентеробактерій та інших грамнегативних бактерій, 10 г препарату розчиняли у мірному флаконі й додавали підігрите до 40–45 °С стерильне ФБР з натрієвим хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів при рН 7,0 (зразок В). У поживне середовище № 3 вводили комплекс інактиваторів (4% твін-80, 0,3% лецитину, 0,1% гістидину гідрохлориду).

Зразок В (10 мл) переносили у стерильний мірний флакон, доводили об'єм до 50 мл за допомогою підігрітого до 40–45 °С стерильного ФБР з натрієвим хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів (рН 7,0), отримуючи зразок Г (розведення 1:50). Після перемішування 50 мл емульсії додавали до 500 мл поживного середовища № 3 з комплексом інактиваторів.

Для випробування на наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* 10 г препарату переносили у стерильний мірний флакон і доводили об'єм до 100 мл стерильним ФБР, підігрітим до 40–45 °С, з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів (4% твін-80, 0,3% лецитину, 0,1% гістидину гідрохлориду). Інтенсивно змішували до утворення однорідної суміші.

10 мл розведеної емульсії переносили в чистий мірний флакон і доводили обсяг до 100 мл за допомогою підігрітого до 40–45 °С стерильного ФБР з добавками натрію хлориду, пептону та комплексу інактиваторів № 1.

Дві проби по 50 мл зразка переносили на два мембранні фільтри та негайно фільтрували. Після фільтрації кожен мембранний фільтр промивали п'ять разів по 100 мл кожна підігрітого до 40–45 °С ФБР із твіну-80 (4 %). Два мембранні

фільтри (загальна кількість препарату 1 г) поміщали у 100 мл поживного середовища № 8, яке містило комплекс інактиваторів (твін-80 (4 %), лецитин (0,3 %), гістидину гідрохлорид (0,1 %)).

Результати дослідження розроблених ЛЗ за показником «мікробіологічна чистота» наведені в табл. 6.21.

Таблиця 6.21 – Результати дослідження ЛЗ за показником «мікробіологічна чистота»

| Умови та термін зберігання | Кріогель | Гідрогель |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| | сумарна кількість бактерій і грибів | |
| Одразу після виготовлення | менше 10^2 | менше 10^2 |
| Зберігання 27 міс. у природних умовах | | |
| при +15 – +25 °С | менше 10^2 | менше 10^2 |
| при +2 – +8 °С | менше 10^2 | менше 10^2 |

Згідно з інформацією, наведеною у таблиці 6.21, загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів у 1 г зразка менше 10^2 бактерій і грибів в сукупності. У вивчених пробах виявлено відсутність *P. aeruginosa*, *S. aureus* і представників родини *E. coli*.

Нами розроблено методику випробування показника «мікробіологічна чистота» для МДМ-мазі, використовуючи метод мембранного фільтрування для бактерій і метод прямого висівання для грибів. Для кріогелю та гідрогелю застосовано метод мембранної фільтрації.

Таким чином, доведено, що розроблені гідрогелева пов'язка та кріогель відповідають критеріям прийнятності ДФУ за показниками мікробіологічної чистоти протягом терміну зберігання (Додаток Н₂).

6.2 Обговорення токсикологічних характеристик розроблених лікарських засобів

При розробці нового ЛЗ важливим етапом є проведення доклінічних досліджень для визначення ступеня його безпечності за різними шляхами надходження до організму. У зв'язку з цим необхідно вивчити токсикологічні характеристики розроблених ЛЗ, зокрема МДМ-мазі, ранової пов'язки та кріогелю.

Гостра токсичність досліджувалася з метою отримання токсикологічної характеристики розроблених ЛЗ і вивчення ступеня їх безпечності. Враховуючи, що МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель призначені для зовнішнього застосування, було вивчено їх можливий токсичний вплив за різних шляхів надходження до організму згідно з методичними рекомендаціями акад. О. В. Стефанова [116].

З огляду на те, що до складу розроблених лікарських препаратів входять АФІ, які вже використовуються в медицині та дози кожного із компонентів не є високими, дослідження канцерогенної активності препаратів не проводилося.

Токсикологічні характеристики м'яких ЛЗ (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель) були вивчені згідно наведеною методикою [116, 122], а також відповідно до вимог нормативних документів та рекомендацій [106, 107, 116, 122, 293].

Результати досліджень протягом 14 діб показали відсутність будь-яких клінічних симптомів інтоксикації. Зовнішній вигляд, поведінка тварин, їх споживання їжі та води не відрізнялися у таких тварин контрольної групи (табл. 6.22).

Під час проведення досліджень встановлено, що LD_{50} досліджуваних ЛЗ (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель) при одноразовому введення до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин – білих щурів та мишей становила >5000 мг/кг. Це свідчить, що розроблені ЛЗ відносяться до

малонебезпечних сполук при введенні в шлунок лабораторних тварин за показником «середньосмертельна доза при надходженні до шлунку».

Таблиця 6.22 – Показники токсичної дії МДМ-мазі, ранової пов'язки та кріогелю при одноразовому надходженні до шлунку піддослідних тварин [122]

| Вид тварин | Доза, мг/кг | МДМ-мазь | | | Гідрогелева пов'язка | | | Кріогель | | |
|--------------|-------------|--------------------------|-------|----------------|--------------------------|----|----------------|--------------------------|----|----------------|
| | | кількість тварин у групі | | летальність, % | кількість тварин у групі | | летальність, % | кількість тварин у групі | | летальність, % |
| | | введення | | | введення | | | введення | | |
| | | до | після | до | після | до | після | | | |
| Щури / самці | 1000,0 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 |
| | 3000,0 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 |
| | 5000,0 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 |
| Щури / самці | 1000,0 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 |
| | 3000,0 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 |
| | 5000,0 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 |
| Щури / самці | 1000,0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 |
| | 3000,0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 |
| | 5000,0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 |
| Щури / самці | 1000,0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 |
| | 3000,0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 |
| | 5000,0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 |

Одноразове нанесення на шкірні покриви білих щурів та кролів препаратів (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель) у дозі 2500 мг/кг (експозиція 4 год) не викликало видимих змін у поведінці тварин, споживанні їжі та води, а також не було ознак подразнення шкірних покривів. Загиблі тварин не спостерігалось. Таким чином, ЛД₅₀ для нанесення на шкіру (МДМ-мазі, ранової пов'язки та кріогелю) встановлено на рівні >2500 мг/кг.

Вплив ЛЗ (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель) при багаторазовому нанесенні на шкіру білих щурів оцінювали за поведінкою тварин, зміною маси тіла та картиною периферичної крові.

Тривале, протягом 14 діб, нанесення мазі та гелю на шкірні покриви білих щурів у дозі 1/10 ЛД₅₀ (250 мг/кг) не викликало жодних проявів інтоксикації у піддослідних тварин і не призводило до летальності. Симптоми подразнення шкірних покривів були відсутні. Шкіра тварин виглядала нормально, без гіперемії, подразнень, набряку або виразок. Дослідні тварини за зовнішнім виглядом, поведінкою та орієнтацією у просторі не відрізнялись від контрольних (табл. 6.23).

Таблиця 6.23 – Стан нервової системи білих щурів після 14-ти добового нанесення ЛЗ (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель) на шкіру дослідних тварин ($n=5$; $P 95 \%$)

| Тварини | Реакція орієнтації (кількість квадратів) | | | Норковий рефлекс (посмикування у хв) | | |
|----------|---|--------------------------|-----------|---|--------------------------|-----------|
| | МДМ- мазь | гідрогелев а пов'язка | кріогель | МДМ- мазь | гідрогелев а пов'язка | кріогель |
| Контроль | 7,22±1,40 | 7,19±1,35 | 7,19±1,35 | 1,32±0,21 | 1,34±0,23 | 1,38±0,17 |
| Дослід | 6,80±2,10 | 6,72±2,15 | 6,72±2,15 | 1,39±0,23 | 1,49±0,25 | 1,41±0,21 |

При вивченні морфологічного стану периферичної крові встановлено: підвищення кількості лейкоцитів на 9,5 %, (МДМ-мазь), 11,7 % (гідрогелева пов'язка) та 12,2 % (кріогель); еозинофілів – 11,6 % (МДМ-мазь), 15,1 % (гідрогелева пов'язка), 8,5 % (кріогель); зниження кількості моноцитів на 17 %, (МДМ-мазь), 12,1 % (гідрогелева пов'язка), 15,4 % (кріогель). Також виявлена тенденція до зниження рівню гемоглобіну на 7,2 % (МДМ-мазь), 10,0 % (гідрогелева пов'язка), 12,2 % (кріогель). Виявлені зміни несуттєві та свідчать про відсутність значущого впливу на систему крові. Результати досліджень наведені в табл. 6.24.

Таблиця 6.24 – Показники морфологічного стану крові після 14-ти добового нанесення ЛЗ (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель) на шкіру білих щурів ($n=5$; $P 95 \%$)

| Назва показників | МДМ-мазь | | гідрогелева пов'язка | | кріогель | |
|---------------------------|------------|------------|----------------------|------------|------------|------------|
| | контроль | дослід | контроль | дослід | контроль | дослід |
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> | <i>7</i> |
| Гемоглобін, ммоль/л | 12,51±0,37 | 11,62±0,32 | 12,63±0,37 | 11,32±0,32 | 12,84±0,71 | 11,27±0,35 |
| Еритроцити, $10^{12}/л$ | 9,72±0,31 | 9,81±0,17 | 9,61±0,53 | 9,73±0,11 | 9,67±0,31 | 9,68± 0,13 |
| Лейкоцити $10^9/л$ | 28,31±2,21 | 31,21±2,83 | 28,82±2,11 | 30,91±2,76 | 28,66±2,32 | 29,95±2,71 |
| Сегментоядерні нейтрофіли | 18,62±1,26 | 18,32±1,21 | 18,34±1,36 | 17,92±1,55 | 18,43±1,28 | 17,95±1,32 |
| Лімфоцити | 71,24±2,85 | 71,83±2,94 | 72,12±2,58 | 71,26±3,24 | 72,55±2,52 | 71,13±2,77 |
| Моноцити | 7,63±1,42 | 6,34±1,12 | 7,66±1,52 | 6,74±0,53 | 7,93±1,55 | 6,71±0,49 |
| Еозинофіли | 3,01±0,46 | 3,52±0,38 | 3,32±0,13 | 3,82±0,24 | 3,52±0,11 | 3,82±0,21 |

Динаміка зміни маси тіла під час 14-ти добового нанесення ЛЗ на шкіру білих щурів показала незначне збільшення маси тіла тварин у всіх групах. Результати експериментальних досліджень наведені в табл. 6.25.

Аналіз отриманих даних експерименту, проведений під кінець експериментального періоду, стосовно абсолютної маси внутрішніх органів тварин та відносного коефіцієнту маси внутрішніх органів, свідчить про відсутність значущих змін цих показників при використанні досліджуваних ЛЗ.

Таблиця 6.25 – Динаміка зміни маси тіла при 14-ти добовому нанесенні ЛЗ на шкіру білих щурів ($n=5$; $P 95 \%$)

| Доза, мг/кг | Початкова маса тіла тварин (середні показники), г | Період досліджень | | Відсоток по відношенню до початкової маси, % |
|----------------------|--|-------------------|-------------|---|
| | | 7 доба | 14 доба | |
| МДМ-мазь | | | | |
| Контроль | 240,74±4,82 | 266,81±2,27 | 282,34±5,24 | 117,28 |
| Дослід | 240,93±4,14 | 253,53±4,93 | 263,51±6,83 | 109,37 |
| гідрогелева пов'язка | | | | |
| Контроль | 240,57±3,42 | 268,22±3,75 | 279,92±6,42 | 116,36 |
| Дослід | 242,15±3,33 | 254,25±5,74 | 263,11±6,75 | 108,65 |
| кріогель | | | | |
| Контроль | 241,24±3,84 | 268,23±2,72 | 279,29±6,41 | 108,69 |
| Дослід | 242,32±4,11 | 250,15±5,63 | 263,40±6,63 | 115,77 |

Дослідження подразнюючих властивостей досліджуваних ЛЗ під час одноразового нанесення на шкіру було проведено на двох видах тварин: білих щурах (вагою 200–220 г) та кролях (вагою 2,0–2,5 кг). В результаті експерименту було встановлено, що одноразове нанесення на шкіру білих щурів та кролів розроблених ЛЗ у нативному вигляді не призвело до виявлення будь-яких ознак подразнення. Крім того, не було зафіксовано подразнюючої дії цих ЛЗ навіть при багаторазовому нанесенні (табл. 6.26, 6.27).

Отже, за даними експерименту встановлено, що одноразове нанесення препаратів (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель) на шкіру тварин не викликає місцево-подразнюючої дії, відповідно до класу 4 (незначної небезпеки) згідно методичних рекомендацій акад. О. В. Стефанова [116].

Таблиця 6.26 – Абсолютна маса внутрішніх органів білих щурів після 14-ти добового нанесення ЛЗ (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель) на шкіру дослідних тварин ($n=5$; $P 95 \%$)

| Назва органу | Абсолютна маса (середні показники), г/кг | | | | | |
|-----------------|--|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | МДМ-мазь | | гідрогелева пов'язка | | кріогель | |
| | контроль | дослід | контроль | дослід | контроль | дослід |
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> | <i>7</i> |
| Печінка | 11,56±0,40 | 10,62±0,63 | 11,52±0,42 | 9,61±0,68 | 11,48±1,53 | 9,63±0,06 |
| Легені | 1,51±0,03 | 1,43±0,05 | 1,53±0,08 | 1,48±0,04 | 1,51±0,02 | 1,45±0,05 |
| Селезінка | 1,29±0,12 | 0,94±0,03 | 1,35±0,12 | 0,96±0,06 | 1,44±0,16 | 0,86±0,04 |
| Серце | 0,98±0,02 | 1,14±0,10 | 0,93±0,05 | 1,14±0,23 | 0,93±0,11 | 1,34±0,17 |
| Мозок | 1,72±0,17 | 1,65±0,06 | 1,76±0,14 | 1,69±0,02 | 1,78±0,12 | 1,62±0,03 |
| Гонади | 3,14±0,19 | 2,97±0,260 | 3,17±0,11 | 2,97±0,27 | 3,13±0,11 | 2,77±0,02 |
| Наднир- ники | 0,039± 0,01 | 0,031± 0,004 | 0,041± 0,003 | 0,035± 0,003 | 0,043± 0,003 | 0,034± 0,002 |
| Нирки | 1,96±0,13 | 1,75±0,04 | 1,93±0,08 | 1,74±0,05 | 1,95±0,03 | 1,73±0,02 |
| Тимус | 0,42±0,03 | 0,38±0,03 | 0,45±0,03 | 0,38±0,02 | 0,45±0,03 | 0,39±0,01 |

Експеримент щодо визначення подразнюючої дії ЛЗ на слизову оболонку очей проводили на кролях (за винятком альбіносів).

Під час контакту препаратів у нативному вигляді зі слизовою оболонкою очей кролів (з використанням 50 мг препарату у вигляді 20% робочого розчину, введеного в кон'юнктивальний мішок) не було зафіксовано жодних ознак подразнення протягом усього періоду спостереження. Це свідчить про відсутність подразнюючих властивостей препаратів (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель) при контакті зі слизовими оболонками очей. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що ці препарати не мають резорбтивно-токсичної дії при нанесенні на шкіру [106, 107].

Таблиця 6.27 – Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів після 14-ти добового нанесення ЛЗ (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель) на шкіру тварин

| Назва органу | Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів, г/кг | | | | | |
|--------------|--|------------|----------------------|------------|------------|------------|
| | МДМ-мазь | | гідрогелева пов'язка | | кріогель | |
| | контроль | дослід | контроль | дослід | контроль | дослід |
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> | <i>7</i> |
| Печінка | 36,52±1,41 | 36,12±2,44 | 36,41±1,43 | 35,26±1,15 | 35,27±1,13 | 34,97±1,28 |
| Легені | 5,27±1,22 | 5,30±1,33 | 5,21±1,26 | 5,28±1,27 | 5,21±1,12 | 5,26±1,23 |
| Селезінка | 3,15±0,71 | 3,15±1,32 | 3,13±0,27 | 3,04±0,71 | 3,12±0,58 | 3,04±1,01 |
| Серце | 3,23±1,13 | 3,22±1,43 | 3,21±1,11 | 3,18±1,32 | 3,18±1,33 | 3,21±1,21 |
| Мозок | 5,43±1,10 | 5,44±0,15 | 5,36±1,13 | 5,41±1,56 | 5,34±1,12 | 5,32±0,17 |
| Гонади | 11,20±1,40 | 11,80±1,40 | 11,31±1,16 | 12,22±1,47 | 11,22±2,14 | 11,52±1,44 |
| Наднир-ники | 0,12±0,11 | 0,13±0,02 | 0,10±0,13 | 0,12±0,04 | 0,11±0,11 | 0,12±0,03 |
| Нирки | 5,40±1,53 | 5,8±1,40 | 5,24±1,48 | 5,35±1,42 | 5,42±1,36 | 5,52±1,15 |
| Тимус | 1,13±0,31 | 1,20±0,10 | 1,17±0,19 | 1,28±0,22 | 1,11±0,34 | 1,19±0,41 |

Експерименти з виявленням сенсibiliзуючої дії перевірялися на 10-ту та 20-ту добу і показали, що у всіх тварин реакція шкіри була негативною: шкіра тварин була чистою, звичайного кольору, без будь-якого подразнення, виразок та набряку. Додатково були проведені алергодіагностичні дослідження, такі як реакція специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ) та реакція дегрануляції тучних клітин за Шварцем (РДТК), для підтвердження отриманих результатів. Одержані результати наведені в табл. 6.28.

Встановлено, що МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель, випробувані на морських свинках, не проявляють сенсibiliзуючих властивостей. Тому, коли ці засоби надходять в організм людини, ризик викликати алергічні реакції можна оцінити як мінімальний [110].

Таблиця 6.28 – Результати алергодіагностики у морських свинок

| № з/п | РСЛЛ, % | | | | | | РДТК, % | | | | | |
|-------|-----------|-----------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| | МДМ-мазь | | гідро-гелева пов'язка | | кріогель | | МДМ-мазь | | гідро-гелева пов'язка | | кріогель | |
| | контроль | дослід | контроль | дослід | контроль | дослід | контроль | дослід | контроль | дослід | контроль | дослід |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| 1 | 1,75 | 1,75 | 3,0 | 0,7 | 3,0 | 0,8 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 |
| 2 | 9,1 | 9,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 |
| 3 | 6,9 | 6,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3,0 | 7,0 | 3,0 | 7,0 | 3,0 | 7,0 |
| 4 | 2,36 | 2,36 | 2,5 | 1,8 | 2,5 | 1,8 | 0 | 4,0 | 0 | 4,0 | 0 | 5,0 |
| 5 | 2,5 | 2,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 |
| 7 | 0 | 0 | 2,0 | 2,6 | 2,0 | 2,6 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 6,0 | 6,0 |
| 8 | 3,3 | 3,3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7,0 | 3,0 | 7,0 | 3,0 | 7,0 | 3,0 |
| M±m | 3,23±1,08 | 3,23±1,08 | 0,94±0,39 | 0,65±0,34 | 0,64±0,49 | 0,65±0,13 | 4,75±1,11 | 5,25±3,11 | 4,75±1,14 | 5,25±1,24 | 4,63±1,11 | 4,50±1,27 |

Узагальнюючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок, що МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель за токсикологічними властивостями відносяться до малонебезпечних сполук, відповідно до класифікації згідно з методичними рекомендаціями акад. О. В. Стефанова [116]. Вони не проявляють резорбтивно-токсичної дії та подразнюють слизові оболонки очей та шкірні покриви, а також не мають сенсibiliзуючих властивостей.

Отже, результати наших токсикологічних досліджень, а також дані літературних джерел дозволяють зробити висновок, що розроблені м'які ЛЗ не

містять токсичних речовин, недозволених до використання у фармацевтичній промисловості та відповідають гігієнічним вимогам згідно методичних рекомендацій акад. О. В. Стефанова (Додаток Н₁).

6.3 Вивчення загоєння ран під впливом м'яких лікарських засобів

Дослідження проводилися відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з гуманного ставлення до лабораторних тварин (2000 р.) та директиви Європейського співтовариства (86/609 ЄС) (Додатки Б₁ та Б₂).

Експерименти були виконані на 75 білих самцях щурів лінії Wistar вагою 200–220 г. У лабораторних тварин була створена модель повношарової площинної шкірної рани на спині. Протягом експерименту рана залишалася відкритою, місцеве лікування рани не проводилося.

Щурів поділили на такі групи: 1 група – контрольна (без лікування); 2 група – дослідна, де тваринам внутрішньом'язово вводили цефтриаксон (Дарниця) за схемою 50 мг/кг на добу протягом 10 діб; 3 група – аплікаційне лікування гідрогелем; 4 група – аплікаційне лікування маззю, 5 група – аплікаційне лікування кріогелем.

Інфікування рани відбувалося природньо під час утримання тварин у клітці. Тварин виводили з експерименту на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й і 28-й день.

Моделювання шкірної рани на спині у щурів проводили під наркозом, використовуючи телазол 7 мг внутрішньом'язово («Zoetis Inc.», Іспанія) та ксилазин 0,7 мг внутрішньом'язово («Alfasan», Нідерланди), після премедикації 0,1 % розчином атропіну сульфату 0,01 мл підшкірно з розрахунку на 100 г ваги щура.

У щурів під наркозом вистригали шерсть і підшерстя в середній частині спини. Операційне поле послідовно обробляли 5 % спиртовим розчином йоду та 70 % етиловим спиртом. Потім вирізали шкірну ділянку розміром 400 мм².

Шкірні дефекти залишали відкритими протягом всього періоду спостереження. Інфікування ран відбувалося природньо внаслідок утримання щурів у клітці. Для оцінки процесу загоєння ран застосовували планіметричний метод дослідження.

Спостереження за тваринами проводили за такими показниками: зовнішній вигляд, їх активність, рухливість, стан струпу, вираженість запалення, почервоніння шкіри та інфільтрацію тканин в зоні рани.

На другу добу після створення шкірної рани спостерігали утворення тонкого струпу, рана характеризувалася ознаками запалення, набряком, гіперемією та ексудацією у тварин 1-ї групи.

У тварин 2-ї групи на другу добу лікування ексудація з рани не спостерігалася, однак присутні ознаки запалення, гіперемія та набряк. Аналогічна картина спостерігалася і у тварин 3-ї та 4-ї груп.

На третю добу краї рани були більш стягнуті, спостерігалася утворення фібрину. Рана мала жовто-червоний колір.

У контрольній групі на сьомий день від початку експерименту рани у тварин були покриті щільним темним струпом, продовжували спостерігатися ознаки запалення. Два щури були малорухливі і не приймали їжу. При огляді рани перифокально визначалися розриви шкірного покриву розмірами 3×2 см з яскраво вираженою флуктуацією. По краях рани спостерігалася накладання фібрину з домішкою білого гною. Струп легко віддалявся, під ним знаходилися тканини тьмяного кольору з відкладенням фібрину та деякі ділянки з ознаками некрозу.

У дослідних групах протягом усього експерименту ускладнень ранового процесу у вигляді абсцедування не було зареєстровано.

До чотирнадцятої доби площа ран у тварин 2-ї групи скоротилася у 3,3 рази, аналогічні показники спостерігалися у тварин 3-ї та 4-ї груп. Кірка з рани відділялася з великими труднощами, під нею знаходився яскраво гранулюючий дефект рани з вираженими ознаками крайової епітелізації.

Протягом 21–28 днів у всіх дослідних групах спостерігається повне загоєння ранових дефектів (100 %). У контрольній групі на 28 добу експерименту

залишався рановий дефект площею $30,6 \pm 7,1$ мм². Рани у тварин загоювалися під струпом, без ознак перифокального запалення (табл. 6.29).

Таблиця 6.29 – Динаміка змін площі ранового дефекту

| Група тварин | Площа ран (мм ²)/доба | | | | | |
|--------------|-----------------------------------|------------|------------|------------|-----------|----------|
| | Вихідна | 3 | 7 | 14 | 21 | 28 |
| 1 | 400 | 389,3±11,2 | 366,9±7,5 | 278,2±11,1 | 178,3±3,4 | 50,6±7,1 |
| 2 | 400 | 365,7±8,4 | 251,4±8,5 | 110,3±9,5 | 42,7±2,4 | 0 |
| 3 | 400 | 351,9±10,1 | 227,6±10,4 | 85,8±7,9 | 28,3±3,7 | 0 |
| 4 | 400 | 348,4±9,3 | 237,4±11,5 | 91,1±8,4 | 30,8±4,7 | 0 |
| 5 | 400 | 349,65±9,7 | 211,4±9,5 | 82,7±9,2 | 30,1±3,5 | 0 |

Швидкість загоєння ран розраховували за формулою (6.1):

$$X = 100 \frac{S_0 - S_t}{S_0}, \quad (6.1)$$

де: S_t – площа рани на добу;

S_0 – величина площі рани.

Швидкість загоєння ран наведено в табл. 6.30.

Таблиця 6.30 – Швидкість загоєння ран

| Група тварин | Загоєння ран (%)/доба | | | | |
|--------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
| | 3 | 7 | 14 | 21 | 28 |
| 1 | 2,67 | 5,75 | 24,17 | 35,91 | 74,48 |
| 2 | 8,57 | 31,26 | 56,13 | 61,29 | 100 |
| 3 | 12,03 | 35,32 | 62,30 | 67,02 | 100 |
| 4 | 12,90 | 31,85 | 61,63 | 66,19 | 100 |
| 5 | 12,59 | 47,15 | 79,33 | 92,50 | 100 |

З таблиці 6.2 видно, що достовірне зменшення площі ран у групах 2–5 відбувається вже на третю добу. На сьому добу експерименту загоєння ран у 2–5 групах відбувається у 6–7 разів швидше, ніж у контрольній групі, і ця тенденція зберігається до 21 доби. Загоєння ран у групі 1 було найповільнішим порівняно з

іншими групами, з менше ніж 50% загоєнням протягом всього експерименту. Групи 2, 3, 4 та 5 показали більш високі темпи загоєння ран, причому групи 2 та 3 мають подібні результати. Скорочення площі ран у контрольній групі спостерігалися тільки на 14 добу. При цьому відсоток скорочення площі ран у групах 2–5 залишався на високому рівні, без значних відмінностей між цими групами.

Отже, показники планіметричного контролю перебігу ранового процесу у тварин дослідних груп залишаються стабільно високими і не відрізняються від показників щурів, які отримували внутрішньом'язово цефтриаксон.

Висновки до розділу 6

1. Проведені дослідження щодо визначення показника «мікробіологічна чистота» запропонованих ЛЗ: МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка, кріогель:

– розроблено методику випробування (бактерії – методом мембранного фільтрування, гриби – методом прямого висівання) показника «мікробіологічна чистота» для МДМ-мазі та методом мембранної фільтрації для кріогелю і гідрогелю;

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

2. Токсикологічними дослідженнями (*in vivo*) встановлено, що ЛД₅₀ досліджуваних ЛЗ (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель) при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин (щури, миші) становить >5000 мг/кг.

3. Вивчена антиальтеративна активність розроблених ЛЗ МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель. Встановлено, що протягом 21 дня розроблені ЛЗ проявляють ранозагоювальну дію. Швидкість загоєння ран під дією ЛЗ МДМ-мазь

складає 66,19 %, гідрогелем – 67,02% та кріогелем – 92,50 %. Повне загоєння ран відбувалося на 28 день лікування.

Результати експериментальних досліджень даного розділу висвітлені у статтях наукових фахових видань України [105, 106, 122] та матеріалах конференцій [99, 107].

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

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

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

2. Проведено маркетингові дослідження та здійснено аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку на наявність ЛЗ для лікування ранового процесу за АТС-класифікацією. В результаті проведеного наукового пошуку встановлено, що для лікування ран найбільш поширеними активно діючими речовинами є субстанції з антимікробною, протизапальною, ранозагоювальною дією, а також речовини з анестезувальною активністю. Аналіз ЛЗ групи D03, D06, D07, D08 показав, що ЛЗ представлені різними дисперсійними середовищами. У ході вивчення сегментації асортименту ЛЗ групи D за лікарськими формами доведено, що домінують розчини (36,3 %), мазі (33,1 %) і креми (23,5 %), які разом

складають основну частину асортименту. Заслужують на увагу перспективні ЛФ: гель (2,1 %), аерозоль (2,7 %), спрей (2,7 %), які останніми роками збільшили свою присутність на ринку України. З цих даних можна зробити висновок, що ринок ЛЗ для лікування ранового процесу динамічно змінюється, а дослідження такого ринку дозволяє виявити тенденції та перспективи розвитку цієї галузі.

3. Розроблено методологію теоретичного й експериментального обґрунтування технології створення фармацевтичної композиції у формі кріогелю, гідрогелю та мазі для лікування ранового процесу. Концептуально створено алгоритм проведення дослідження в основі якого покладено системний підхід до аналізу системо-утворюючих зв'язків між дослідницькими блоками: інформаційно-пошуковим, технологічно-дослідницьким та фармакокінетичними, мікробіологічними, фармакологічними дослідженнями ЛЗ. Визначено сукупність методів досліджень, необхідних для розробки оптимального складу та створення раціональної технології гідрогелевих ЛЗ із анестезувальною, антимікробною, антибактеріальною та протизапальною діями для лікування ранового процесу. Наведено характеристику властивостей АФІ та допоміжних речовин, що використовуються при розробці та дослідженні ЛЗ для лікування ранового процесу. Визначені методики технологічного контролю якості ЛЗ.

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

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

температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) і розморожування (44–45 хв при кімнатній температурі $20\text{ }^{\circ}\text{C}$);

– гідрогелева: обґрунтовано якісно-кількісні характеристики основи ранового покриття (розчин Na-КМЦ 10 % – 10,0, розчин КМЦ 10 % – 10,0, ПГ – 10,0). Обґрунтовані технологічні показники основи: товщина шару (0,40 мм), час центрифугування (5–10 хв при 3000 об/хв), однорідність (перемішування 15 хв при 36 об/хв, якірна мішалка). Експериментально з'ясовано, що для отримання товщини шару 0,40 мм необхідне нанесення 0,03 г зразка на 1 см^2 підложки. Обґрунтовано оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи – у формі розчину, оптимальний режим для отримання плівки (температура $55\text{--}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 6 год). Визначено підложку для ЛЗ – плівка поліетилентерефталатна та матеріал НМ ВВ 100 % холстопрошивне;

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

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

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

– гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом: встановлено специфікаційні характеристики гідрогелю: рівень адгезії від 150 до 400 Н/м, еластичність в межах від 7 до 12 мм, показники рН коливаються від 5,5 до 7,5, добре моделює рельєф тіла;

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

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

– кригель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином: спочатку (протягом 1 год) вивільняється лідокаїну гідрохлорид, потім приєднується декаметоксин (з 2 год експозиції), вивільнення продовжується протягом 48 год експерименту. Константа швидкості реакції вивільнення для лідокаїну гідрохлориду (з $3,23 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ до $2,22 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$) та декаметоксину (з $5,18 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ до $1,39 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$) зменшуються у часі. Це свідчить про поступове зниження біодоступності цих речовин та їх пролонговану дію. Отже, кригель із встановленою послідовністю вивільнення активних компонентів може бути ефективним засобом для лікування різних типів ран та порізів;

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

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

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

– кригель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином залишається стабільним протягом 2 років зберігання при температурному режимі від 15 до 25 °С у фольгованих контурних упаковках пакованих у поліетиленові пакети;

– гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом протягом 2 років зберігання у фольгованих контурних упаковках пакованих у поліетиленових пакетах при температурі +2 – +25 °С відповідає показникам МКЯ;

– мазь із метилурацилом, декаметоксином та ментолом: зберігання препарату протягом 2 років при температурі від 2 °С до 25 °С у алюмінієвих тубах із внутрішнім лаковим покриттям відповідає заявленим показникам МКЯ.

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

– розроблено методику випробування (бактерії – методом мембранного фільтрування, гриби – методом прямого висівання) показника «мікробіологічна чистота» для МДМ-мазі та методом мембранної фільтрації для криогелю і гідрогелю;

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

– токсикологічними дослідженнями (*in vivo*) встановлено середньо смертельна доза – ЛД₅₀ >5000 мг/кг для запропонованих ЛЗ (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кригель) при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин (щури, миші);

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

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

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

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

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

Лікарські засоби: кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом введено у план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво АТ «Київмедпрепарат» до 2026 р., мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом введено у план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво у виробництво АТ «Київмедпрепарат» до 2026 р. та НВЦ ПАТ «БХФЗ» до 2026 р.

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко ВЛ, Підгорна ЛП, Черкашина ГМ, Близнюк ОВ. Технологія виробництва та переробки полімерів медико-біологічного призначення: навч. посіб. Харків: Вид-во та друк. «Технологічний Центр»; 2018. 356 с.
2. Антонов ВС, Клименко СА, Клименко СА. Теплові явища при обробці матеріалів різанням: навч. посіб. Київ: НТУУ «КПІ»; 2014. 156 с.
3. Базунова НВ, Белозьорова ОВ, Голюк ОВ, Гринчук ІГ, Захаренко ДВ, Лехмак ЯБ, Омельчук ОА, Пастушенко СМ, Підлісний ОВ, Плешкова ОВ, Притула РЛ, Приходько ТВ, Соломенний АМ, Хоменко ІМ. Керівництво з організації постачання медичною технікою та майном Збройних Сил України у мирний час. Галан ОВ, Гульпа ВС, Шматенко ОП, редактори. Київ: УВМА; 2016. 48 с.
4. Базунова НВ, Фіонов ОМ, Шматенко ОП, Соломенний АМ, Приходько ТВ, Белозьорова ОВ, та ін. Обґрунтування переліку та складу комплектно-табельного оснащення для надання першої медичної, долікарської, першої лікарської допомоги військовослужбовцям Військово-Морських та Повітряних Сил Збройних Сил України. Звіт про НДР, шифр «Небокрай». Київ; 2019. 189 с. Звіт № 0119U00264.
5. Баранова ІІ, Коваленко СМ, Семенів Бреусова ДВ, Безпала СВ, Дядюн ЮО, Баранова ТВ, та ін. Медичне та фармацевтичне товаровознавство: підруч. для студ. вищ. навч. закл. Харків: НФаУ: Золоті сторінки; 2017. 320 с.
6. Білецький ВС, ред. Мала гірнича енциклопедія: у 3 т. Донецьк: Східний видавничий дім; 2013. Т. 3. 644 с.
7. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, винахідники; Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, патентовласники. Спосіб моделювання ранової інфекції: пат. 121047 Україна: МПК G09B 23/28, A61B 10/00; заявл. 08.06.2017, опубл. 27.11.2017, Бюл. № 22. 4 с.
8. Бойко ВВ, Рябов СВ, Кобріна ЛВ, Керча ЮЮ. Молекулярно-імпринтовані полімери – перспективні полімерні матеріали для моніторингу

навколишнього середовища. Polym J. 2008;30(2):95–108. Доступно на: <http://dspace.nbuiv.gov.ua/handle/123456789/7261>.

9. Власенко ІО, Давтян ЛЛ. Застосування полімерів у технології лікарських плівок. Зб. наук. праць НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2013;22(4):369–76. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2013_22%284%29__57.

10. Власенко ІО, Давтян ЛЛ. Застосування полімерів у технології лікарських плівок. Зб. наук. праць НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2013;22(4):369–76. Доступно на: https://nuozu.edu.ua/zagruzka/zbornikNMAPO22_4.pdf.

11. Вонс БВ, Мельник ЮЯ, Грошовий ТА, Скорохода ВЙ, Чубка МБ. Реологічні дослідження гелю, який містить водний витяг з ксенодерми, для місцевого лікування опіків. Фармацевт. часопис. 2019;(2):30–5. DOI: 10.11603/2312-0967.2019.2.10199.

12. Галушка АМ, Булах ОЮ, Стриженко ВІ, Ричка ОВ, Мацера ПВ, Жаховський ВО, Депутат ЮМ, Іванько ОМ, Швець АВ, Галан ОВ, Ковида ДВ, Бабунова НВ, Олим МЮ, Фурдик ВВ, Приходько ТВ, Соломенний АМ, Пастушенко СМ, Козєєв ЄС, Левченко ЕВ. Довідник оперативно-тактичних розрахунків з медичного забезпечення Збройних Сил України [ВП 4-35(36).01]. Хоменко ІП, редактор. Київ; 2020. 76 с.

13. Гладишев ВВ, Давтян ЛЛ, Пухальська ІА. Фармацевтична технологія екстемпоральних лікарських засобів: підручник для студентів фармацевтичного факультету, Т. 1. Видавець Марченко ТВ; 2022. 420 с.

14. Гладух ЄВ, Грубник ІМ, Кухтенко ГП. Вплив солюбілізатора ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія на структурно-механічні властивості гелів карбополу. Акт. пит. фарм. і мед. науки та практики. 2017;3(25):288–95. Доступно на: <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/113552>.

15. Глуценко ОМ. Вивчення асортименту м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран, на фармацевтичному ринку України. Фарм. часопис. 2020;1:75–81. DOI: 10.11603/2312-0967.2020.1.10982.

16. Гриценко ОМ. Наукові основи одержання композиційних металонаповнених кополімерів полівінілпіролідону та їх гідрогелів [дисертація]. Львів; Нац. ун-т «Львів. Політехніка»; 2018. 464 с.

17. Давтян ЛЛ, Ващук ВА, Поліщук ЮП. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу. Фарм. журн. 2013;4:52–8. Доступно на: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/387>.

18. Давтян ЛЛ, Ващук ВА, Поліщук ЮП. Структурно-механічні дослідження полімерів – основа для утворення гелю на їх основі. Фарм. журн. 2013;3:41–5. Доступно на: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/400>.

19. Давтян ЛЛ, Воронкіна АС. Оптимізація способу введення діючих речовин до основи лікарських плівок залежно від деяких перемінних факторів. Акт. пит. фарм. і мед. науки та практики. 2018;1:79–82. DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123719.

20. Давтян ЛЛ, Голод АС. Використання полімерів для створення нових лікарських засобів у формі плівок. Фарм. журн. 2013;5:51–7. Доступно на: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/375>.

21. Давтян ЛЛ, Корытнюк АЯ, Дзюбан НФ, Бирюкова СВ. Антимикробная активность лекарственных пленок «Трикален» в зависимости от времени высвобождения методом *in vitro*. Вісн. фарм. 2001;3(27):155. Доступно на: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/1473>.

22. Давтян ЛЛ, Оліфірова ТФ, Власенко Ю, Ожеван МВ, Оліфіров ОО, Єрошенко ЄЄ, Кузьмін ОВ, винахідники. Емульсійно-суспензійний крем для лікування ранових процесів «Стрептомер»: пат. на винахід 65608 Україна: А 61К 31/00, № 65608; заявл. 19.05.2011; опубл. 12.12.2011, Бюл. №23. 3 с.

23. Давтян ЛЛ, Оліфірова ТФ, Власенко Ю, Оліфіров ОО, Єрошенко СС, Кузьмін ОВ, Асланян ЛС, винахідники; Давтян ЛЛ, Оліфірова ТФ, Власенко Ю, Оліфіров ОО, Єрошенко СС, Кузьмін ОВ, Асланян ЛС, патентовласники. Суспензійний гель для лікування ранових процесів «Стрептомер»: пат. 65607 Україна, МПК⁶ А 61 К 31/00. № u201106254; заявл. 19.05.2011; опубл. 12.12.2011, Бюл. № 23. 2 с.

24. Давтян ЛЛ, Оліфірова ТФ. Біофармацевтичні основи створення м'яких лікарських форм для лікування ранових та запальних процесів [тези доп.]. В: 3 наук.-практ. конф. «Наук.-техн. прогрес і оптимізація технол. процесів створ. лік. Препаратів»; 2009, жовт. 1-2; Тернопіль, Україна. с. 54.

25. Давтян ЛЛ, Рева ДВ. Обґрунтування способу введення декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду до складу основи лікарських плівок. Фарм. журн. 2016;5:43–9. Доступно на: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/74>.

26. Давтян ЛЛ, Тарасенко ВО. Вивчення впливу технологічних факторів на антимікробну активність бар'єрних модифікованих лікарських плівок. Зб. наук. праць НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2010;10(3):690–5.

27. Давтян ЛЛ, Тарасенко ВО. Фармакокінетичні показники лікарських плівок з контрольованим вивільненням діючих речовин. Фарм. журн. 2010;2:62–6. Доступно на: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/847>.

28. Давтян ЛЛ. Залежність фізико-механічних властивостей лікарських плівок від технології виготовлення. Фарм. журн. 2003;2:81–4. Доступно на: <https://pharmj.org.ua/archives/2006/2003-2.pdf>.

29. Давтян ЛЛ. Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських форм для стоматології [дисертація]. Київ; Київська мед. акад. післядипломної освіти ім. ПЛ Шупика; 2006. 397 с.

30. Давтян ЛЛ. Обґрунтування складу та технології полімерних плівок як носія лікарських субстанцій. Зб. наук. праць НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2003;12(1):827–33.

31. Давтян ЛЛ. Полімерні матеріали та медичні плівки. Ліки України. 2000;7-8:52–5.

32. Державна фармакопея України / ДП «УкрНДНЦ». 1-е вид. Доповнення 1. Харків: ДП «УкрНДНЦ»; 2004. 520 с.

33. Державна фармакопея України / ДП «УкрНДНЦ». 1-е вид. Доповнення 2. Харків: ДП «УкрНДНЦ»; 2008. 620 с.

34. Державна Фармакопея України / ДП «УкрНДНЦ». 1-е вид. Доповнення 4. Харків: ДП «УкрНДНЦ»; 2011. 540 с.

35. Державна Фармакопея України / ДП «УкрНДНЦ». 2-е вид. Доповнення 1. Харків: ДП «УкрНДНЦ»; 2016. 360 с.
36. Державна Фармакопея України / ДП «УкрНДНЦ». 2-е вид. Доповнення 2. Харків: ДП «УкрНДНЦ»; 2018. 336 с.
37. Державна Фармакопея України / ДП «УкрНДНЦ». 2-е вид. Доповнення 4. Харків: ДП «УкрНДНЦ»; 2020. 600 с.
38. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «УкрНДНЦ». 2-е вид. Харків: ДП «УкрНДНЦ»; 2015. Т. 1. 1128 с.
39. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «УкрНДНЦ». 2-е вид. Харків: ДП «УкрНДНЦ»; 2014. Т. 2. 724 с.
40. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «УкрНДНЦ». 2-е вид. Харків: ДП «УкрНДНЦ»; 2014. Т. 3. 732 с.
41. Державний реєстр лікарських засобів України: інформаційний фонд. [Інтернет]. Доступно на: <http://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 21.04.2023).
42. Дзюбенко ЛС, Плаван ВП, Резанова НМ, Оранська ОІ, Сап'яненко ОО, Горбик ПП. Особливості структуротворення у сумішах поліпропілен – пластифікований полівініловий спирт. Поверхня. 2016;8(23):92–103. Доступно на: <http://dspace.nbuiv.gov.ua/handle/123456789/148527>.
43. ДСТУ EN ISO 22716:2015 Косметика. Належна виробнича практика (GMP). Настанови з належної виробничої практики (EN ISO 22716:2007, IDT): наказ Державного підприємства «Український науково-дослідний і навчальний центр проблем стандартизації, сертифікації та якості» від 21.12.2015 р. № 198 «Про прийняття нормативних документів України, гармонізованих з міжнародними та європейськими нормативними документами, національних стандартів України, скасування нормативних документів України та міждержавних стандартів в Україні» [Інтернет]. Дата оновлення: 21.12.2015. Доступно на: <https://ips.ligazakon.net/document/FN016186?an=2&scop=2&fcop=121> (дата звернення: 01.04.2023).

44. Жогло Ф., Возняк В., Попович В., Богдан Я. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: довідковий посібник. Львів: Центр Європи; 1996. 96 с.
45. Заруцький ЯЛ, Білий ВЯ, редактори. Воєнно-польова хірургія: підручник. Київ: Фенікс; 2018. 552 с.
46. Заруцький ЯЛ, Запорожан ВМ, редактори. Воєнно-польова хірургія: підручник. 2-ге вид. Київ: Фенікс; 2023. 496 с.
47. Іващенко ОД, Нікозять ЮБ. Дослідження плівкотвірної здатності вінілового олігомера: монографія. Полтава; 2008. 169 с.
48. Іщенко ОВ, Плаван ВП, Ляшок ІО. Біосумісні неткані матеріали на основі хітозану. Вісн. Хмельн. нац. ун-ту. 2019;3(273):72–6. DOI: 10.31891/2307-5732-2019-273-3-72-76.
49. Карпенко ОС, Демченко ІБ. Біологічно активні полімерні системи з лікарськими речовинами. Полімер. журн. 2013;35(4):333–42. Доступно на: http://www.ukrbook.net/litopys/jurnal/2014/LJ_23_2014.pdf.
50. Коваленко АО. Удосконалення хірургічного лікування хворих з дермальними опіками шляхом застосування ранових покриттів [дисертація]. Київ: НМАПО ім. ПЛ Шупика; 2018. 186 с.
51. Коваленко ОМ. Сучасні ранові покриття (огляд). Суч. мед. технології. 2010;4:88–97. Доступно на: <https://zmaro-journal.com/downloads/archive/2010-4.pdf>.
52. Козинець ГП, Жернов ОА, Циганков ВП, Коваленко ОМ. Місцеве медикаментозне лікування опіків: метод. рек. Київ; 2017. 43 с.
53. Козіко ВО, Власенко ІО, Давтян ЛЛ. Оптимізація технологічного процесу лікарських плівок по показнику в'язкість. Зб. наук. праць НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2007;16(1):606–11.
54. Кондратюк ВМ. Мікробіологічне обґрунтування нової концепції протимікробної терапії інфекційно-запальних ускладнень бойових поранень у збройному конфлікті сучасності [дисертація]. Харків; ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. П Мечникова Нац. акад. мед. наук України»; 2020. 443 с.

55. Кондратюк ВМ. Оцінка резистентності до антимікробних препаратів штамів *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa*, що контамінують бойові поранення кінцівок. Травма. 2017;18(1):68–73. Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/44301>.

56. Коритнюк РС, Давтян ЛЛ, Коритнюк ОЯ. Плівка як лікарська форма. Ліки України. 2000;1-2:4–7.

57. Коритнюк РС, редактор. Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії. Київ: Основа;, 2005. 90 с.

58. Крикля СО, Самченко ЮМ, Коновалова ВВ, Полторацька ТП, Пасмурцева НО, Ульберг ЗР. Гібридні рН- та термочутливі гідрогелі на основі полівінілового спирту та акрилових мономерів. Магістеріум. Хімічні науки. 2016;63:20–8. Доступно на: <https://ekmair.ukma.edu.ua/handle/123456789/9346>.

59. Криховець ОВ, Слободянюк ВГ. Дослідження поверхневих властивостей біодеградуючих плівок на основі полівінілового спирту. Вісн. Львів. держ. ун-ту безп. життєдіяльності. 2022;25:13–18. DOI: 10.32447/20784643.25.2022.02.

60. Лакша АМ. Оптимізація лікування поранених з вогнепальними ушкодженнями кінцівок. Наука і практика. 2015;1-2(5-6):35.

61. Литвинова ОІ, Супрун НП, Бричка СЯ, Балко ОБ. Розробка нетканих текстильних основ для ранових покриттів на базі бавовняних волокон з наданими бактерицидними властивостями. Herald Khmelnytskyi Natl. Univ. 2016;239(4):78–81. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vchnu_tekh_2016_4_17.

62. Мазур ЛМ, Ковальова СО, Попова ІВ. Полімерні матеріали як носії біологічно активних речовин. Slovak Int Sci J. 2018;13(1):13–26. Available from: http://sis-journal.com/wp-content/uploads/2018/02/SIS-journal_13_1.pdf.

63. Мельник МВ, Попадюк ОЯ, Генік СМ, Мельник ДО. Дослідження впливу співвідношення компонентів лікарських плівок на їхню здатність до набрякання. Фарм. журн. 2011;6:66–71. Доступно на: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/571/537>.

64. Мельник ЮЯ, Галишин ОЗ, Скорохода ВЙ, Суберляк ОВ. Гідрогелеві мембрани на основі кополімерів полівінілпіролідону: особливості технології формування. Хім. промисл. України. 2009;4:26–31.

65. Мішуров ДО, Авраменко ВЛ, винахідники; Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», патентовласник. Клейова композиція на водній основі: пат. 45260А Україна: МПК6 С09J129/04. № 2001075447; заявл.: 31.07.01. опубл.: 15.03.02. Бюл. № 3. 2 с.

66. Мусаєва ЕЄ, Абілов ЖА, Жумагалієва ШН, Бейсебеков ММ, Кудайбергенова БМ, Бейсебеков МК, винахідники. Спосіб отримання кріогелів для іммобілізації лікарських речовин: пат. на винахід 29409 Казахстан: А 4(11) КЗ 19. № 29409; заявл. 21.01.2014; опубл. 25.12.2014, Бюл. №12. 5 с.

67. Назарчук ОА, Палій ВГ, Кеніг Е, Береза БМ, Кравчук ПО. Антимікробні властивості сучасних перев'язувальних матеріалів, імпрегнованих антисептиками. Вісн. морфол. 2014;20(2):289–92. Доступно на: http://www.vnmu.edu.ua/downloads/journal/v_morf/visn_morf_2014-2.pdf.

68. Немченко П, Ляховський ВІ, Лисенко РБ, Люлька ОМ, Краснов ОГ, Рябушко РМ, та ін. Сучасні принципи місцевого лікування гнійних ран. Акт. пробл. суч. мед. 2022;(22):188–95. DOI: 10.31718/2077-1096.22.1.188.

69. Ніколаєва ОА, Вретік ЛО, Загній ВВ, Сиромятніков ВГ. Циннамоїлвмісні полімери: синтез, властивості, сучасні напрямки застосування. Укр. хім. журн. 2012;78(11):50–66. Доступно на: <https://ucj.org.ua/index.php/journal/issue/view/66/11-2012>.

70. Носова НГ. Технологія формування гідрогелевих засобів медичного призначення на основі поліакриламідів з використанням реакційно-здатних поліпероксидів [дисертація]. Львів; Нац. ун-т «Львів. Політехніка»; 2020. 419 с.

71. Омелянчик ЛО, Синяєва НП, Грипась АЮ. Роль функціональних продуктів у життєзабезпеченні людини. Актуальн. пит. біол., екол. та хім. 2014;7(1):92–100. Доступно на: http://sites.znu.edu.ua/bio-eco-chem-sci/issues/files/2014/04/15/6674_1397110603_9_Gripas.pdf.

72. Осташенко ТМ, Соломенний АМ, Томчук ВВ, Шматенко ОП, Кортинюк РС, Давтян ЛЛ, та ін. Прикладні аспекти фітотерапевтичної рецептури : навчальний посібник. Шматенко ОП, Коритнюк РС, Давтян ЛЛ, редактори. Київ: СПД Чалчинська НВ; 2023. 375 с.

73. Панас МА. Вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на умовно-патогенні мікробні симбіонти ротової порожнини [дисертація]. Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького; 2014. 169 с.

74. Петренко ОМ, Безродний БГ, Тихомиров АО. Моніторинг перебігу ранового процесу у гнійних ранах. Хірургія України. 2014;2:65–9. Доступно на: http://surgukraine.vitapol.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=50.

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

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

77. Підлісний ОВ. Сучасні підходи до комплексного лікування гнійних ран (огляд літератури). Здоров. сусп. 2020;9(2):46–51. DOI: 10.22141/2306-2436.9.2.2020.205212.

78. Полівініловий спирт. Фармацевтична енциклопедія [Інтернет]. Доступно на: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/878/polivinilovij-spirt> (дата звернення: 21.04.2023).

79. Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів: наказ МОЗ України від 15.05.2006 р. № 275 [Інтернет]. Дата оновлення: 15.05.2006. Доступно на: <https://ips.ligazakon.net/document/re12516?an=461> (дата звернення: 01.04.2023).

80. Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію: постанова КМ України від 20 січня 2021 р. № 65 [Інтернет]. Дата оновлення: 03.08.2024. Доступно на: <https://ips.ligazakon.net/document/kpt21008> (дата звернення: 01.04.2023).

81. Про затвердження Формулярного переліку лікарських засобів, що пропонується до використання у військово-медичній службі Збройних Сил України на 2023 рік: наказ Командувача Медичних сил Збройних Сил України від 12.10.2022 року № 73 (дата звернення: 01.04.2023).

82. Про лікарські засоби: Закон України від 28.07.2022 р. № 2469-IX [Інтернет]. Дата оновлення: 28.07.2022. Доступно на: <https://ips.ligazakon.net/document/T222469?an=1&hide=true> (дата звернення: 01.04.2023).

83. Прогресивне лікування ран. Каталог перев'язочних матеріалів. Johnson & Johnson Wound Management Worldwide Introduces Actisorb Silver 220 Antimicrobial Binding Dressing; 2007. 150 p.

84. Проект розпорядження КМ України «Про схвалення Стратегії розвитку системи охорони здоров'я до 2030 року та затвердження операційного плану її реалізації у 2023 році» [Інтернет]. Доступно на: <https://moz.gov.ua/strategija> (дата звернення: 01.04.2023).

85. Ратушний СВ, Єгоров ІА, Шитєєва ТО, Асланьянц АА. Розробка складу та оптимізація технології полімерної композиції трансдермальної терапевтичної системи. Вісн. фарм. 2009;2(58):60–3. Доступно на: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/1492>.

86. Ратушний СВ. Наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом [дисертація]. Київ; НМАПО ім. ПЛ Шупика; 2015. 177 с.

87. Резанова НМ, Цебренко МВ, Мельник ІА, Коршун АВ. Реологічні властивості розплаву пластифікованого полівінілового спирту. Вісн. КНУТД. 2012;6:103–7. Доступно на: https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/3233/1/V68_P103-107.pdf.

88. Ремез ОС. Кріожелювання і отримання кріогелів та кріонаноксидів – огляд останніх досягнень та перспективи. Поверхня. 2016;8(23):158–78. Доступно на: <http://dspace.nbuu.gov.ua/handle/123456789/148523>.

89. Рябцева АО. Синтез полімерних носіїв ліків з поліетиленгліколевыми та поліелектролітними бічними ланцюгами на основі епоксидовмісних поліпероксидів [дисертація]. Львів; Нац. ун-т «Львів. Політехніка»; 2013. 170 с.

90. Савицький ВЛ, Середа ІК, Агрепишин СВ, Микита ОО, Рушак ЛВ. Особливості структури вхідного та вихідного потоків санітарних втрат в мобільному військовому госпіталі під час антитерористичної операції. Проблеми військ. охор. здоров'я: зб. наук. праць УВМА. 2017;47:260–3. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvoz_2017_47_31.

91. Савченко ІО, Сиромятніков ВГ, упорядники. Промислові полімери та Основи технології виробництва полімерних матеріалів: навч. посіб. до дисципліни та практикумів для студ. хім. фак-ту. Київ: ВПЦ «Київський університет»; 2012. 112 с.

92. Самченко Ю, Коротич О, Керносенко Л, Полторацька Т, Літцис О, Пасмурцева Н, та ін. Видалення важких металів з водних розчинів за допомогою гібридного гідрогелю на основі полівінілформалю та поліакрилової кислоти. Журн. хроматогр. тов. 2017;Т.XVII:27–38. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/zkhkt_2017_17_6.

93. Сивий М, Паранько І, Іванов Є. Географія мінеральних ресурсів України: монографія. Львів: Простір М; 2013. 684 с.

94. Сипливий ВО, Грінченко СВ, Доценко ВВ, Петренко ГД, Гузь АГ, Петюнін ОГ, та ін. Рани. Визначення, класифікація. Структура рани та перебіг ранового процесу. Особливості сучасної вогнепальної рани та мінно-вибухових ушкоджень. Випадкова контамінована рана: умови для розвитку інфекційного процесу в рані та їх усунення (ПХО). Чисті післяопераційні рани, особливості лікування: метод. вказівки до практ. занять та самост. роботи студ. 3-го курсу II та IV мед. фак-тів з дисципліни «Загальна хірургія». Харків: ХНМУ; 2020. 24 с.

95. Сипливий ВО, Доценко ВВ, Петренко ГД, Гузь АГ, Петюнін ОГ, Грінченко СВ, та ін. Інфіковані рани: стадії перебігу ранового процесу та лікування залежно від них. Клінічний розбір хворого з інфікованою раною: метод. вказ. до практ. занять та самост. роботи студ. 3-го курсу II та IV мед. фак-тів з дисципліни «Загальна хірургія». Харків: ХНМУ; 2020. 16 с.

96. Смойловська ГП, Малюгіна ОО, Мазулін ОВ, Дуюн ІФ. Фармацевтична технологія: навч. посіб. до самост. роботи провізорів-інтернів зі спец. «Загальна фармація». Ч. 1. Запоріжжя: ЗДМУ; 2017. 97 с.

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

98. Соломенний АМ, Дроздова АО, Давтян ЛЛ. Визначення фізико-механічних показників полімерної основи та оптимального способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу основи. Вісн. фарм. 2023;1(105):66–72. DOI: 10.24959/nphj.23.111.

99. Соломенний АМ, Дроздова АО. Обговорення результатів мікробіологічних досліджень мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою «МДМ-мазь» [тези доп.]. В: 5th International scientific and practical conference «Scientific progress: innovations, achievements and prospects»; 2023, Feb. 6-8; Munich, Germany. p. 118–21. Available from: <https://sci-conf.com.ua/v-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-scientific-progress-innovations-achievements-and-prospects-6-8-02-2023-myunhen-nimechchina-arhiv/>.

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

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

102. Соломенний АМ, Дроздова АО. Теоретико-експериментальне обґрунтування отримання криогелю. Фарм. журн. 2023;78(1):66–74. DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.07.

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

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

105. Соломенний АМ. Вивчення мікробіологічної чистоти мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою «МДМ-мазь». Укр. журн. військ. мед. 2023;4(1):146–56. DOI: 10.46847/ujmm.2022.4(3)-146.

106. Соломенний АМ. Вивчення токсикологічних характеристик розроблених м'яких лікарських засобів. Укр. журн. військ. мед. 2021;2(4):140–8. DOI: 10.46847/ujmm.2021.4(2)-140.

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

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

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

110. Соломенний АМ. Визначення якісного складу сучасних ранозагоювальних лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних Сил України у мирний час та на особливий період. Укр. журн. військ. мед. 2021;2(3):93–102. DOI: 10.46847/ujmm.2021.3(2)-093.

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

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

113. Соломенний АМ. Обґрунтування якісного складу сучасних ранозагоюючих засобів на основі декаметоксину та метилурацилу для потреб медичної служби Збройних Сил України. Mod. Eng. Innov. Technol. 2023;25(2):129–37. DOI: 10.30890/2567-5273.2023-25-02-075. (*IndexCopernicus*).

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

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

116. Стефанова ОВ, редактор. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. Київ: Авіцена; 2002. 568 с.

117. Стухляк ПД, Мороз КМ. Вплив пористості у системі епоксидна матриця – полівініловий спирт – дисперсний наповнювач на ударну в'язкість. Фіз.-хім. мех. полімерів. 2010;4:27–34. Доступно на: <http://pcmm.ipm.lviv.ua/pcmm-2010-4u.htm>.

118. Суберляк ОВ, Баштанник ПІ. Технологія переробки полімерних та композиційних матеріалів: підруч. Львів: Растр-7; 2015. 456 с.

119. Суберляк ОВ, Скорохода ВЙ, Семенюк НБ. Теоретичні основи хімії та технології полімерів. Львів: Видавництво Львівської політехніки; 2014. 340 с.

120. Табаченко ММ, Владико ОБ, Хоменко ОЄ, Мальцев ДВ. Фізико-хімічна геотехнологія: навч. посіб. Донецьк: Нац. гірн. унів-т; 2012. 310 с.

121. Тавокін ВВ, винахідник; Тавокін ВВ, патентовласник. Гідрогелева пов'язка для лікування опікових ран і трофічних язв і спосіб її виготовлення: пат. WO 2017/196287 A1, МПК А61F 13/00, А61L 15/60, А61L 15/24, А61L 15/44, А61L 15/42, В82У 5/00. WO/2017/196287; публ. 16.11.2017; № міжн. заяв. РСТ/UA2016/000095; міжн. под. 29.07.2016; пріор. у 201605222; у 2016 05223; 13.05.2016 UA. 13 с.

122. Тарасенко ВО, Войтенко ГМ, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ. Дослідження токсикологічних властивостей плівкоутворюючого аерозолу антимікробної й анестезуючої дії. Фармакол. та лікарська токсикол. 2020;14(1):63–70. DOI: 10.33250/14.01.063.

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

124. Тарасенко ВО, Давтян ЛЛ, Волох ДС, Кучмістова ОФ, Соломенний АМ, Козіко НО. Висвітлення окремих аспектів засобів для лікування ран і ранової інфекції: історико-еволюційний підхід. Фітотерапія. 2020;2:43–7. DOI: 10.33617/2522-9680-2020-2-43.

125. Тарасенко ВО, Давтян ЛЛ. Бар'єрні модифіковані лікарські плівки з контрольованим вивільненням діючих речовин. Ліки людині. Сучасні проблеми створення і апробації лікарських засобів [тези доп.]. В: XXVII ювілейна наук.-практ. конф. з міжн. участю «Сучасні проблеми створення і апробації лікарських засобів»; 2010, лют. 4; Харків, Україна. с. 367–71.

126. Тарасенко ВО, Кучмістова ОФ, Соломенний АМ, Підлісний ОВ. Структуризація особливостей та наслідків бойової травми у військовослужбовців. Військ. мед. України. 2019;19(4):111–7. Доступно на: <https://ujmm.org.ua/index.php/journal/article/view/41/31>.

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

128. Тарасенко ВО, Підлісний ОВ, Козіко НО, Соломенний АМ. Обґрунтування технологічних параметрів ведення процесу виготовлення крему для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань шкіри. Здоров. сусп. 2019;8(5):186–92. DOI: 10.22141/2306-2436.8.5.2019.198388.

129. Тарасенко ВО, Приходько ТВ, Кучмістова ОФ, Соломенний АМ, Плешкова ОВ, Белозьорова ОВ, Дроздов ДВ. Маркетингові дослідження лікарських засобів для застосування у дерматології на фармацевтичному ринку України (Повідомлення I). Фітотерапія. Часопис. 2021;3:67–74. DOI: 10.33617/2522-9680-2021-3-67.

130. Тимченко ІМ, Давтян ЛЛ, Власенко ЮО, Єрошенко СС, Бабінцева ЛЮ. Обґрунтування фармакокінетичних показників лікарських плівок для задач

математичного моделювання. Мед. інформ. та інженерія. 2011;1:45–7. Доступно на: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/here/article/view/48>.

131. Толстов ОЛ, Бей ІМ. Полімери: одержання, властивості, застосування: метод. вказівки та роб. зошит для проведення практ. занять. Київ, 2019. 88 с.

132. Триетаноламін. Фармацевтична енциклопедія [Інтернет]. Доступно на: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2269/trietanolamin> (дата звернення: 21.04.2023).

133. Трохимчук ВВ, Соломенний АМ, Дрожжа ОВ. Розробка підходів раціонального використання лікарських засобів при травматичній хворобі [тези доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 5-6 лютого 2016 року; 2016, лют. 5-6; Київ, Україна. Ч. 2. с. 59–61.

134. Трохимчук ВВ, Соломенний АМ, Дроздов ДВ. Наукове обґрунтування переліків ранозагоюючих та перев'язувальних засобів в системі військової логістики [тези доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 5-6 лютого 2016 року; 2016, лют. 5-6; Київ, Україна. Ч. 2. с. 59–61.

135. Хоменко ІП, Цема ЄА, Тертишний СВ, Шкляревич ПО. Динаміка мікробної контамінації вогнепальної рани під час комплексного хірургічного лікування. Хірургія України. 2018;1:7–13. Доступно на: <http://surgukraine.com.ua/article/view/SU201817/122902>.

136. Хомутецька НІ, Соломенний АМ., Овейчик СВ. Науково-практичні підходи до удосконалення організації роботи аптеки [тези доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 27-28 травня 2019 року; 2019, трав. 27-28; Київ, Україна. Ч. 2. с. 81–3.

137. Хоршилова ТІ, Хромишев ВО, Рябов СВ. Високомолекулярні сполуки: підруч. Мелітополь: вид-во МДПУ ім. Б Хмельницького; 2013. 178 с.

138. Черевко ОІ, Пересічний МІ, Пересічна СМ, Свідло КВ, Грищенко ІМ, Тюрікова ІС, та ін. Інноваційні технології харчової продукції функціонального призначення: монографія. Ч. 1. 4-те вид., переробл. та допов. Харків: ХДУХТ; 2017. 940 с.

139. Черкашина ГМ, Авраменко ВЛ, Підгорна ЛП, Близнюк О. В. Технологія виробництва синтетичних і природних клеїв та герметиків: лаб. практикум. Харків: НТУ «ХПІ»; 2020. 320 с.

140. Чуєшов ВІ, Гладух ЄВ, Сайко ІВ, Ляпунова ОО, Січкара АА, Крутських ТВ, та ін. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл.: у 2-х ч., Ч. 1. 2-ге вид., перероб. і доп. Харків: НФаУ: Оригінал; 2012. 694 с.

141. Чуєшов ВІ, Гладух ЄВ, Сайко ІВ, Ляпунова ОО, Січкара АА, Крутських ТВ, та ін. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл.: у 2-х ч., Ч. 2. 2-ге вид., перероб. і доп. Харків: НФаУ: Оригінал; 2013. 638 с.

142. Шапринський ВО, Скальський СС, Паламарчук СВ, Шапринський ЄВ. Сучасні підходи до лікування гнійних ран. Невирішені проблеми. Шпитальна хірургія. Журн. ім. Л. Я. Ковальчука. 2015;3:70–3. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir_2015_3_19.

143. Шидловський МС. Нові матеріали: частина 1 – Структура і механічні властивості конструкційних полімерів та пластмас: навч. посіб. для студ. спеціальності «Прикладна механіка» спеціалізації «Динаміка і міцність машин». Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського; 2017. 192 с.

144. Шкумат АП. Основи синтезу органічних речовин і створення матеріалів. Лабораторний практикум вибіркового курсу: навч. посіб. для студ. хім. фак-ту. Харків: ХНУ ім. ВН Каразіна; 2008. 312 с.

145. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Приходько ТВ, Кучмістова ОФ, Тарасенко ВО, Козіко НО, та ін. Сучасні аспекти лікування ранового процесу із застосуванням покриттів (пов'язок). Запорізький мед. журн. 2022;24(5):599–606. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.5.252474.

146. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, винахідники; Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, патентовласники. Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці: пат. 127142 Україна: МПК

A61K 9/70, A61K 31/167, A61K 31/545, A61L 15/18, A61L 15/42, A61L 15/44. № а 2021 06717; заяв. 29.11.2021; опубл. 10.05.23, Бюл. № 19. 5 с.

147. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, винахідники; Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, патентовласники. Лікарський засіб у формі кріогелю для лікування ран: пат. 127141 Україна: МПК А61К 9/06, А61К 31/167, А61К 31/14, А61К 31/79, А61Р 17/02. № а 2021 06715; заяв. 29.11.2021; опубл. 10.05.23, Бюл. № 19. 5 с.

148. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, винахідники; Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, патентовласники. Мазь для лікування ранового процесу в хірургічній практиці: пат. 127175 Україна: МПК А61К 9/06, А61К 31/505, А61К 31/14, А61К 47/10, А61К 47/44, А61Р 17/02. № а 2021 06716; заяв. 29.11.2021; опубл. 25.05.23, Бюл. № 51. 6 с.

149. Шматенко ОП, Коритнюк РС, Давтян ЛЛ, Дроздова АО, Тарасенко ВО, Кобилінська ЛІ, Власенко ІО, Коритнюк ОЯ, Лелека МВ, Оліфірова ТФ, Роздорожнюк ОЯ, Каханов ІВ, Тахтаулова НО, Соломенний АМ. Макроелементи в лікарських засобах і розчинах перитоніального діалізу: навч.-метод. посіб. Київ: Вид-во «Людмила»; 2019. 183 с.

150. Шматенко ОП, Підлісний ОВ, Приходько ТВ, Соломенний АМ, Притула РЛ, Семенченко ГБ, Тахтаулова НО. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури). Укр. журн. військ. мед. 2020;1(1):50–63. DOI: 10.46847/cjmm.2020.1(1)-050.

151. Шматенко ОП, Плешкова ОВ, Луцька ЛВ, Соломенний АМ, Орлова НМ. Маркетингове дослідження лікарських засобів, що використовуються для надання допомоги на тактичному рівні. Військ. мед. України. 2019;19(1):95–9. Доступно на: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/1166515.pdf>.

152. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Галан ОВ. Історичний шлях розвитку організації забезпечення військ медичним майном: навч. посіб. Київ: УВМА; 2018. 96 с.

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

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

155. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Підлісний ОВ, Орлова НМ. Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції Об'єднаних сил. Зб. наук. праць НМАПО ім. ПЛ Шупика. 2018;30:436–47. Доступно на: <https://www.nuozu.edu.ua/zagruzka2/zbornikNMAPO30.pdf>.

156. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Підлісний ОВ, Сніжинський СП. Впровадження системи управління якості в медичному постачанні Збройних Сил України (повідомлення перше). Військ. мед. України. 2019;19(1):99–102. Доступно на: <https://ujmm.org.ua/index.php/journal/article/view/161/106>.

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

158. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Підлісний ОВ, Тарасенко ВО. Послідовність фармакоеконічного вибору препаратів у виді крему для місцевого лікування ран [тези доп.]. В: V Int. Sci. Pract. Conf. «Topical issues of the development of modern science»; 2020, Jan. 15-17; Sofia, Bulgaria. p. 1020–3.

Available from: http://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2020/01/topical-issues-of-the-development-of-modern-science_15-17.01.2020.pdf.

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

160. Шматенко ОП, Тарасенко ВО, Давтян ЛЛ, Дроздова АО. Вивчення фізико-механічних показників бар'єрних модифікованих лікарських плівок. Проблеми військ. охор. здоров'я. 2012;31:307–10.

161. Шматенко ОП. Наукове обґрунтування хімічних методів отримання кальцій-натрію альгінату для потреб військової медицини [дисертація]. Київ; НМАПО ім. ПЛ Шупика; 2004. 125 с.

162. Шульга ОС, Чорна АІ, Арсеньєва ЛЮ. Вплив органічних пластифікаторів на органолептичні, фізико-механічні показники та хімічні зміни біодеградабельних плівок. Східно-Європ. журн. передових технол. 2013;6/6(84):20–6. DOI: 10.15587/1729-4061.2016.84511.

163. Шульга ОС. Вплив полівінілового спирту на властивості їстівних плівок на основі картопляного крохмалю і желатину. Scientific Works. 2018;81(2). DOI: 10.15673/swonaft.v81i2.900.

164. Abou-Okeil A, Sheta AM, Amr A, Ali MA. Wound dressing based on nonwoven viscose fabrics. Carbohydr Polym. 2012;90(1):658–66. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.05.093.

165. Aburahma MH, Mahmoud AA. Biodegradable ocular inserts for sustained delivery of brimonidine tartarate: preparation and *in vitro/in vivo* evaluation. AAPS PharmSciTech. 2011;12(4):1335–47. DOI: 10.1208/s12249-011-9701-3.

166. Adhya A, Bain J, Ray O, Hazra A, Adhikari S, Dutta G, et al. Healing of burn wounds by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and nano-crystalline silver. J Basic Clin Pharm. 2015;6(1):29–34. DOI: 10.4103/0976-0105.145776.

167. Akiyoshi K, Deguchi S, Tajima H, Nishikawa T, Sunamoto J. Microscopic structure and thermoresponsiveness of a hydrogel nanoparticle by self-assembly of a hydrophobized polysaccharide. *Macromolecules*. 1997;30:857–61. DOI: 10.1021/ma960786e.

168. Akiyoshi K, Kang EC, Kurumada S, Sunamoto J. Controlled association of amphiphilic polymers in water: thermosensitive nanoparticles formed by self-assembly of hydrophobically modified pullulans and poly(N-isopropylacrylamides). *Macromolecules*. 2000;33:3244–9. DOI: 10.1021/ma991798d.

169. Alhussein V, Huzenko N, Alhussein M, Solomennyy A, Davtian L. The range of semi-solid preparations for the treatment of the wound process in the pharmaceutical market of Ukraine. *Int J Pharm Phytopharm Res*. 2020;10(6):42–6. Available from: <https://eijppr.com/wyQnoul>. (*Web of Science*).

170. Ali SM, Yosipovitch G. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:261–7. DOI: 10.2340/00015555-1531.

171. Almeida B, Teixeira GB, Carvalho FO, Silva ER, Nunes PS, Santos MRV, et al. Smart Dressings for Wound Healing: A Review. *Adv Skin Wound Care*. 2021;24(2):1–8. DOI: 10.1097/01.ASW.0000725188.95109.68.

172. Alves A, Duarte ARC, Mano JF, Sousa RA, Reis RL. PDLLA enriched with ulvan particles as a novel 3D porous scaffold targeted for bone engineering. *J Supercrit Fluids*. 2012;65:32–8. DOI: 10.1016/j.supflu.2012.02.023.

173. Arenas MC, Sandez G, Martinez-Alvares O, Castano VM. Electrical and morphological properties of polyaniline polyvinyl alcohol in situ nanocomposites. *Compos Part B*. 2014;56:857–61. DOI: 10.1016/j.compositesh.2013.09.010.

174. Artyukhov AA, Shtilman MI, Kuskov AN, Pashkova LI, Tsatsakis AM, Rizos AK. Polyvinyl alcohol cross-linked macroporous polymeric hydrogels: structure formation regularities investigation. *J Non-Cryst Solids*. 2010;357(2):700–6. DOI: 10.1016/j.jnoncrysol.2010.06.038.

175. Auriemma F, Bannerman AD, De Rosa C, Di Girolamo R, Lozinsky VL, Mak H, et al. Polymeric Cryogels. Macroporous Gels with Remarkable Properties.

Switzerland: Springer International Publishing; 2014. 329 p. DOI: 10.1007/978-3-319-05846-7.

176. Averous L, Fringant C, Moro L. Starch-based biodegradable materials suitable for thermoforming packaging. *Starch/Starke*. 2001;53:368–71. DOI: 10.1002/1521-379X(200108)53:8<368::AID-STAR368>3.0.CO;2-W.

177. Awaja Firas. Autohesion of polymers. *Polymer*. 2016;97:387–407. DOI: 10.1016/j.polymer.2016.05.043.

178. Axpe E, Oyen ML. Applications of alginate-based bioinks in 3D bioprinting. *Int J Mol Sci*. 2016;17:e1976. DOI: 10.3390/ijms17121976.

179. Babu Murugesh K, Ravindra KB. Bioactive antimicrobial agents for finishing of textiles for health care products. *J Text Inst*. 2015;106(7):706–17. DOI: 10.1080/00405000.2014.936670.

180. Balankura T, Qi X, Zhou Y, Fichthorn KA. Predicting kinetic nanocrystal shapes through multi-scale theory and simulation: Polyvinylpyrrolidone-mediated growth of Ag nanocrystals. *J Chem Phys*. 2016;145(14):144106. DOI: 10.1063/1.4964297.

181. Banerjee I, Mishra D, Das TK. Wound pH-responsive sustained release of therapeutics from a poly (NIPAAm-co-AAc) hydrogel. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2012;23(1-4):111–32. DOI: 10.1163/092050610X545049.

182. Baranoski S, Ayello EA. *Wound Care Essentials: Practice Principles*. 4th ed. LWW; 2019. 608 p.

183. Barba AA, Bochicchio S, Dalmoro A, Caccavo D, Cascone S, Lamberti G. Polymeric and lipid-based systems for controlled drug release: an engineering point of view. *Nanomaterials for Drug Delivery and Therapy*. 1st ed. Elsevier; 2019. p. 267–304. DOI: 10.1016/B978-0-12-816505-8.00013-8.

184. Barbucci R, Magnani A, Consumi M. Swelling Behavior of Carboxymethylcellulose Hydrogels in Relation to Cross-Linking, pH, and Charge Density. *Macromolecules*. 2000;33(20):7475–80. DOI: 10.1021/ma0007029.

185. Beekley AC, Starnes BW, Sebesta JA. Lessons Learned from Modern Military Surgery. *Surg Clin*. 2007;87(1):157–84. DOI: 10.1016/j.suc.2006.09.008.

186. Bencherif SA, Braschler TM, Renaud P. Advances in the design of macroporous polymer scaffolds for potential applications in dentistry. *J Periodontal Implant Sci.* 2013;43(6):251–60. DOI: 10.5051/jpis.2013.43.6.251.
187. Berger J, Reist M, Mayer JM, Felt O, Peppas NA, Gurny R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;57:19–34. DOI: 10.1016/s0939-6411(03)00161-9.
188. Berrier AL, Yamada KM. Cell-matrix adhesion. *J Cell Physiol.* 2007;213(3):565–73. DOI: 10.1002/jcp.21237.
189. Bhingaradiya N, Singh Chandel AK. Medicated wound dressings. *Antimicrobial Dressings.* 2023. p. 187–202. DOI: 10.1016/B978-0-323-95074-9.00005-1.
190. Bizymis AP, Tzia C. Edible films and coatings: properties for the selection of the components, evolution through composites and nanomaterials, and safety issues. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;62(31):1–16. DOI: 10.1080/10408398.2021.1934652.
191. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HNE, Gillian MW. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci.* 2008;97(8):2892–923. DOI: 10.1002/jps.21210.
192. Bonomo P, Desideri I, Loi M, Ciccone LP, Lo Russo M, Becherini C, et al. Management of severe bio-radiation dermatitis induced by radiotherapy and cetuximab in patients with head and neck cancer: emphasizing the role of calcium alginate dressings. *Supp Care Cancer.* 2019;27:2957–67. DOI: 10.1007/s00520-018-4606-2.
193. Bouhadir KH, Alsberg E, Mooney DJ. Hydrogels for combination delivery of antineoplastic agents. *Biomaterials.* 2001;22(19):2625–33. DOI: 10.1016/s0142-9612(01)00003-5.
194. Bryant RA, Nix D. *Acute and Chronic Wounds: Current Management Concepts.* 5th ed. Elsevier Inc.; 2016. 636 p.

195. Cangialosi D, Boucher VM, Alegría A, Colmenero J. Physical aging in polymers and polymer nanocomposites: recent results and open questions. *Soft Matter*. 2013;9:8619–30. DOI: 10.1039/C3SM51077H.
196. Cao J, Xu B, Luo B, Lin H, Chen S. Preparation, characterization and visible-light photocatalytic activity of AgI/AgCl/TiO₂. *Appl Surf Sci*. 2011;257(16):7083–9. DOI: 10.1016/j.apsusc.2011.03.046.
197. Cao N, Yang X, Fu Y. Effects of various plasticizers on mechanical and water vapor barrier properties of gelatin films. *Food Hydrocolloids*. 2009;23(3):729–35. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2008.07.017.
198. Changa KH, Liaoa HT, Chena JP. Preparation and characterization of gelatin/hyaluronic acid cryogels for adipose tissue engineering: *in vitro* and *in vivo* studies. *Acta Biomater*. 2013;9(11):9012–26. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.06.046.
199. Chankana N, Luprasong C, Monton C, Suksaeree J. Swelling and deswelling kinetics of polyvinyl alcohol and lactic acid hydrogel films. *Asian J Pharm Sci*. 2016;11(1):106–17. DOI: 10.1016/j.ajps.2015.11.104.
200. Chen JP, Chang GY, Chen JK. Electrospun collagen/chitosan nanofibrous membrane as wound dressing. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*. 2008;313-314:183–8. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2007.05.065.
201. Chenite A, Chaput C, Wang D, Combes C, Buschmann MD, Hoemann CD, et al. Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels *in situ*. *Biomaterials*. 2000;21:2155–61. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00116-2.
202. Choi M, Panthaki ZJ. Tangential excision of burn wounds. *J Craniofac Surg*. 2008;19(4):1056–60. DOI: 10.1097/SCS.0b013e318175f4f9.
203. Croot RA, Goodall AR, Lubetkin SD. Solution and adsorption properties of vinyl alcohol/vinyl acetate copolymers. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp*. 1995;98(1-2):137–45. DOI: 10.1016/0927-7757(95)03098-X.
204. Da Silva MA, Bierhalz ACK, Kieckbusch TG. Alginate and pectin composite films crosslinked with Ca²⁺ ions: Effect of the plasticizer concentration. *Carbohydr. Polym*. 2009;77(4):736–42. DOI: 10.1016/j.carbpol.2009.02.014.

205. Dainiak MB, Kumar A, Galaev IY, Mattiasson B. Detachment of affinity-captured bioparticles by deformation macroporous hydrogel. *PNAS (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)*. 2006;103(4):849–54. DOI: 10.1073/pnas.0508432103.
206. Daniele MA, Adams AA, Naciri J, North SH, Ligler FS. Interpenetrating networks based on gelatin methacrylamide and PEG formed using concurrent thiol click chemistries for hydrogel tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*. 2014;35(6):1845–56. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.11.009.
207. Dash M, Samal SK, Bartoli C, Morelli A, Smet PF, Dubruel P, et al. Biofunctionalization of ulvan scaffolds for bone tissue engineering. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014;6:3211–18. DOI: 10.1021/am404912c.
208. Davis SC, Li J, Gil J, Valdes J, Solis M, Higa A, et al. The wound-healing effects of a next-generation anti-biofilm silver Hydrofiber wound dressing on deep partial-thickness wounds using a porcine model. *Int Wound J*. 2018;15:834–9. DOI: 10.11/iwj.12935.
209. Daza Agudelo JI, Ramirez MR, Henquinc ER, Rintoul I. Modelling of swelling of PVA hydrogels considering non-ideal mixing behaviour of PVA and water. *J. Mater. Chem. B*. 2019;7:4049–54. DOI: 10.1039/C9TB00243J.
210. De Jong SJ, De Smedt SC, Demeester J, Van Nostrum CF, Kettenes-van den Bosch JJ, Hennink WE. Biodegradable hydrogels based on stereocomplex formation between lactic acid oligomers grafted to dextran. *J Control Release*. 2001;72(1-3):47–56. DOI: 10.1016/s0168-3659(01)00261-9.
211. DeMerlis CC, Schoneker DR. Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA). *Food Chem Toxicol*. 2003;41(3):319–26. DOI: 10.1016/S0278-6915(02)00258-2.
212. Denyer J, Pillay E, Clapham J. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa: International Consensus. *Wounds International*. 2017;8(1):44. Available from: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/best-practice-guidelines-skin-and-wound-care-in-epidermolysis-bullosa>.
213. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings – A review. *Biomedicine (Taipei)*. 2015;33(2):221–9. DOI: 10.7603/s40681-015-0022-9.

214. Diniz FR, Maia RCP, De Andrade LRM, Andrade LN, Chaud MV, Da Silva CF, et al. Silver Nanoparticles-Composing Alginate/Gelatine Hydrogel Improves Wound Healing In Vivo. *Nanomaterials*. 2022;12(22):4071. DOI: 10.3390/nano12224071.

215. Dissemond J, Augustin M, Eming SA, Goerge T, Horn T, Karrer S, et al. Modern wound care – practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(7):541–54. DOI: 10.1111/ddg.12351.

216. Dixit Aabha. Jelly-like bandage helps heal wounds: Egypt develops hydrogels using irradiated polymers. *IAEA Bulletin*. 2015;56:8–9. Available from: <https://www.iaea.org/bulletin/56-3/>.

217. Dowsett C C. Using the TIME framework in wound bed preparation. *Br J Community Nurs*. 2013;18(Sup3):6–13. DOI: 10.12968/bjcn.2008.13.Sup3.29468.

218. Drozdova MG, Zaytseva-Zotova DS, Akasov RA, Golunova AS, Artyukhov AA, Udartseva OO, et al. Macroporous modified poly (vinyl alcohol) hydrogels with charged groups for tissue engineering: Preparation and *in vitro* evaluation. *Mater Sci Eng C*. 2017;75:1075–82. DOI: 10.1016/j.msec.2017.03.017.

219. Dunnill CW, Page K, Aiken ZA, Noimark S, Hyett G, Kafizas A, et al. Nanoparticulate silver coated-titania thin films – Photooxidative destruction of stearic acid under different light sources and antimicrobial effects under hospital lighting conditions. *J Photochem Photobiol A Chem*. 2011;220(1):113–23. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2011.04.001.

220. Eagland D, Crowther NJ, Butler CJ. Complexation between polyoxyethylene and polymethacrylic acid – the importance of the molar mass of polyethylene. *Eur Polym J*. 1994;30:767–73. DOI: 10.1016/0014-3057(94)90003-5.

221. Elmasry M, Steinvall I, Thorfinn J, Olofsson P, Abbas AH, Abdelrahman I, et al. Temporary coverage of burns with a xenograft and sequential excision, compared with total early excision and autograft. *Ann Burns Fire Disasters*. 2016;29(3):196–201. PMID: PMC5266237.

222. El-Sayed MM, Al Bazedi GA, Abdel-Fatah MA. Development of a novel hydrogel adsorbent for removal of reactive dyes from textile effluents. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2017;8(3):945–55. Available from: https://www.researchgate.net/publication/317041787_Development_of_a_Novel_Hydrogel_Adsorbent_for_Removal_of_Reactive_Dyes_from_Textile_Effluents.

223. El-Setouhy DA, Abd El-Malak NS. Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film. *AAPS PharmSciTech.* 2010;11(3):1018–25. DOI: 10.1208/s12249-010-9464-2.

224. Elviri L, Bianchera A, Bergonzi C, Bettini R. Controlled local drug delivery strategies from chitosan hydrogels for wound healing. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(7):897–908. DOI: 10.1080/17425247.2017.1247803.

225. Embuscado ME, Huber KC, eds. *Edible Films and Coatings for Food Applications.* Springer Science+Business Media, LLC; 2009. DOI: 10.1007/978-0-387-92824-1.

226. Erdoğan K, Ferdinand R. Effects of gamma radiation on aqueous polymer solutions-A comparative study. *J Macromol Sci B.* 1973;7(2):209–24. DOI: 10.1080/00222347308212581.

227. *European Pharmacopoeia.* 8th ed. Strasburg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, 2014. 3656 p.

228. Evtyugin VG, Margulis AB, Damshkaln LG, Lozinsky VI, Kolpakov AI, Ilinskaya ON. Sorption of microorganisms by wide-porous agarose cryogels containing grafted aliphatic chains of different length. *Microbiology.* 2009;78(5):603–8. DOI: 10.1134/S0026261709050129.

229. Ferrando PM, Balmativola D, Cambieri I, Scalzo MS, Bergallo M, Annaratone L, et al. Glycerolized reticular dermis as a new human acellular dermal matrix: an exploratory study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149124. DOI: 10.1371/journal.pone.0149124.

230. Ferrero C, Massuelle D, Doelker E. Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. II. Evaluation of a possible swelling-controlled drug release mechanism using

dimensionless analysis. *J Control Release*. 2010;141(2):223–33. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.09.011.

231. Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:188–91. DOI: 10.1007/s100960100455.

232. Forster S, Antonietti M. Amphiphilic block copolymers in structure-controlled nanomaterial hybrids. *Adv Mater*. 1998;10(3):195–217. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4095(199802)10:3<195::AID-ADMA195>3.0.CO;2-V.

233. Fujita K, Mishima Y, Iwasawa M, Matsuo K. The practical procedure of tumescent technique in burn surgery for excision of burn eschar. *J Burn Care Res*. 2008;29(6):924–26. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31818b9e7a.

234. Galdeano MC, Grossmann MVE, Mali S, Bello-Perez LA, Garcia MA, Zamudio-Flores PB. Effects of production process and plasticizers on stability of films and sheets of oat starch. *Mater Sci Eng C*. 2009;29(2):492–8. DOI: 10.1016/j.msec.2008.08.031.

235. Gaspar-Pintilieșcu A, Stanciuc AM, Craciunescu O. Natural composite dressings based on collagen, gelatin and plant bioactive compounds for wound healing: A review. *Int J Biol Macromol*. 2019;138:854–65. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.155.

236. Ghomi ER, Khalili S, Khorasani SN, Neisiany RE, Ramakrishna S. Wound dressings: Current advances and future directions. *J Appl Polym Sci*. 2019;136(27):47738. DOI: 10.1002/app.47738.

237. Gonzalez JS, Maiolo AS, Hoppe CE, Alvarez VA. Composite gels based on poly(vinyl alcohol) for biomedical uses. *Procedia Mater. Sci*. 2012;1:483–90. DOI: 10.1016/j.mspro.2012.06.065.

238. Grytsenko O, Spišák E, Dulebová Ľ, Moravskii V, Suberlyak O. Sorption capable film coatings with variable conductivity. *Mater Sci Forum*. 2015;818:97–101. DOI: 10.4028/www.scientific.net/msf.818.97.

239. Gupta BS, Edwards JV. Textile materials and structures for wound care products. Edwards JV, editor. *Advanced textiles for wound care*. Cambridge, UK: Woodhead Publishing; 2009. P. 48–96. DOI: 10.1533/9781845696306.1.48.
240. Gupta S, Goswami S, Sinha A. A combined effect of freeze-thaw cycles and polymer concentration on the structure and mechanical properties of transparent PVA gels. *Biomed Mater*. 2012;7(1):015006. DOI: 10.1088/1748-6041/7/1/015006.
241. He Y, Zhu B, Inoue Y. Hydrogen bonds in polymer blends. *Prog Polym Sci*. 2004;29(10):1021-51. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2004.07.002.
242. Hedberg EL, Shih CK, Lemoine JJ, Timmer MD, Liebschner MAK, Jansen JA, et al. *In vitro* degradation of porous poly(propylene fumarate)/poly(DL-lactic-co-glycolic acid) composite scaffolds. *Biomaterials*. 2005;26(16):3215. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.09.012.
243. Henderson TMA, Ladewig K, Haylock DN, McLean KM, O'Connor AJ. Cryogels for biomedical applications. *J Mater Chem B*. 2013;1(20):2682–95. DOI: 10.1039/C3TB20280A.
244. Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54(1):3–12. DOI: 10.1016/s0169-409x(01) 00239-3.
245. Hu W, Wang Z, Xiao Y, Zhang S, Wang J. Advances in crosslinking strategies of biomedical hydrogels. *Biomater Sci*. 2019;7:843–55. DOI: 10.1039/C8BM01246F.
246. Hule RA, Pochan DJ. Polymer Nanocomposites for Biomedical Applications. *MRS Bull*. 2007;32:354–8. DOI: 10.1557/mrs2007.235.
247. Hydrogel dressings for wound healing / Institute of Applied Radiation Chemistry [Internet]. Available from: mitr.p.lodz.pl/biomat/old_site/dress.html.
248. Ivanov VS. *Radiation Chemistry of Polymers*. Utrecht: VSP Press. 2021. 320 p.
249. Jain N, Singh VK, Chauhan S. A review on mechanical and water absorption properties of polyvinyl alcohol based composites/films. *J Mech Behav Mater*. 2017;26(5-6):213–22. DOI: 10.1515/jmbm-2017-0027.

250. Jastram A, Claus J, Janmey PA, Kragl U. Rheological properties of hydrogels based on ionic liquids. *Polym Test*. 2021;93:106943. DOI: 10.1016/j.polymertesting.2020.106943.
251. Jayakumar R, Prabakaran M, Nair SV, Tamura H. Novel chitin and chitosan nanofibers in biomedical applications. *Biotechnol Adv*. 2010;28(1):142–50. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2009.11.001.
252. Jayesh B. The history of wound care. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2011;3(3):65–6. DOI: 10.1016/j.jcws.2012.04.002.
253. Jérez Rozo JJ, Zarow A, Zhou B, Pinal R, Iqbal Z, Romañach RJ. Complementary near-infrared and raman chemical imaging of pharmaceutical thin films. *J Pharm Sci*. 2011;100(11):4888–95. DOI: 10.1002/jps.22653.
254. Jinchun J, Tan H. Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications. *Materials*. 2013;6(4):1285–309. DOI: 10.3390/ma6041285.
255. Jones V, Grey JE, Harding KG. Wound dressings. *BMJ*. 2006;332(7544):777–80. DOI: 10.1136/bmj.332.7544.777.
256. Jorgensen B, Friis GJ, Gottrup J. Pain and quality of life for patients with venous leg ulcers: proof of concept of the efficacy of Biatain-Ibu, a new pain reducing wound dressing. *Wound Repaire Regen*. 2006;14(3):233–9. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2006.00116.x.
257. Kalambur S, Rizvi SSH. An overview of starch-based plastic blends from reactive extrusion. *J Plast Film Sheeting*. 2006;22:39–58. DOI: 10.1177/8756087906062729.
258. Kamoun EA, Kenawy ES, Tamer TM, El-Meligy MA, Mohy Eldin MS. Poly(vinyl alcohol)-alginate physically crosslinked hydrogel membranes for wound dressing applications: characterization and bio-evaluation. *Arab J Chem*. 2015;8:38–47. DOI: 10.1016/j.arabjc.2013.12.003.
259. Kaplani KK, Koutsi S, Armenis V, Skondra FG, Karantzelis N, Champeris Tsaniras S, et al. Wound healing related agents: Ongoing research and perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;129:242–53. DOI: 10.1016/j.addr.2018.02.007.

260. Karakoç V, Türkmen D, Shaikh H, Bereli N, Andac CA, Denizli A. Synthesis and Characterization of Poly(N-isopropylacrylamide) Thermosensitive Based Cryogel. *J Biol Chem.* 2013;41(2):159–66. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/hjbc/issue/61886/926129>.

261. Karbowskiak T, Hervet H, Léger L, Champion D, Debeaufort F, Voilley A. Effect of plasticizers (water and glycerol) on the diffusion of a small molecule in iota-carrageenan biopolymer films for edible coating application. *Biomacromolecules.* 2006;7(6):2011–9. DOI: 10.1021/bm060179r.

262. Kashlach ES, Altunina LK, Manzhai VN, Fufaeva MS. Polyvinyl alcohol-based cryogels for the oil industry. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* 2019;597:012027. DOI: 10.1088/1757-899X/597/1/012027.

263. Katsen-Globa A, Meiser I, Petrenko YA, Ivanov RV, Lozinsky VI, Zimmermann H, et al. Towards ready-to-use 3-D scaffolds for regenerative medicine: adhesion-based cryopreservation of human mesenchymal stem cells attached and spread within alginate-gelatin cryogel scaffolds. *J Mater Sci Mater Med.* 2014;25:857–71. DOI: 10.1007/s10856-013-5108-x.

264. Kaul S, Sagar P, Gupta R, Garg P, Priyadarshi N, Singhal NK. Mechanobactericidal, Gold Nanostar Hydrogel-Based Bandage for Bacteria-Infected Skin Wound Healing. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2022;14(39):44084–97. DOI: 10.1021/acsami.2c10844.

265. Kavalukas SL, Barbul A. Nutrition and wound healing: an update. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:38–43. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318201256c.

266. Kenawy ER, Kamoun EA, Mohy Eldin MS, El-Meligy MA. Physically crosslinked poly(vinyl alcohol)-hydroxyethyl starch blend hydrogel membranes: Synthesis and characterization for biomedical applications. *Arab J Chem.* 2014;7(3):372–80. DOI: 10.1016/J.ARABJC.2013.05.026.

267. Kim H, Makin I, Skiba J, Ho A, Housler G, Stojadinovic A, et al. Antibacterial efficacy testing of a bioelectric wound dressing against clinical wound pathogens. *Open Microbiol J.* 2014;8:15–21. DOI: 10.2174/1874285801408010015.

268. King K. Changes in the functional properties and molecular weight of sodium alginate following γ irradiation. *Food Hydrocoll.* 1994;8(2):83–96. DOI: 10.1016/S0268-005X(09)80035-0.
269. Kiradzhiyska DD, Mantcheva RD. Overview of biocompatible materials and their use in medicine. *Folia Med.* 2019;61(1):34–40. DOI: 10.2478/folmed-2018-0038.
270. Koehler J, Brandl FP, Goepferich AM. Hydrogel wound dressings for bioactive treatment of acute and chronic wounds. *Eur Polym J.* 2018;100:1–11. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2017.12.046.
271. Kovalchuk V, Kondratiuk V, Mc Gann P, Kovalenko I, Snesrud E. The epidemiology and antibiotic resistance in *A. baumannii* isolates from military health care facilities. *Rep Vinnytsia Natl Med Univ.* 2018;22(2):248–52. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(2)-02.
272. Kumar A, Bansal V, Nandakumar KS. Integrated bioprocess for the production and isolation of urokinase from animal cell culture using supermacroporous cryogel matrices. *Biotechnol Bioeng.* 2006;93(4):636–46. DOI: 10.1002/bit.20719.
273. Lai TC, Yu J, Tsai WB. Gelatin methacrylate/carboxybetaine methacrylate hydrogels with tunable crosslinking for controlled drug release. *J Mater Chem B.* 2016;4(13):2304–13. DOI: 10.1039/C5TB02518D.
274. Lalatsa A, Schätzlein AG, Mazza M, Hang Le, Uchegbu IF. Amphiphilic poly(L-amino acids) – new materials for drug delivery. *J Control Release.* 2012;161(2):523–36. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.04.046.
275. Lei J, Sun L, Li P, Zhu C, Lin Z, Mackey V, et al. The Wound Dressings and Their Applications in Wound Healing and Management. *Health Sci J.* 2019;13(4):1–8. DOI: 10.36648/1791-809X.1000662.
276. Liang M, Chen Z, Wang F, Liu L, Wei R, Zhang M. Preparation of self-regulating/anti-adhesive hydrogels and their ability to promote healing in burn wounds. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2018;107(7):1471–82. DOI: 10.1002/jbm.b.34239.

277. Liang Y, He J, Guo B. Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing. *ACS Nano*. 2021;15(8):12687–722. DOI: 10.1021/acsnano.1c04206.

278. Liao X, Xie GH, Liu HW, Cheng B, Li SH, Xie S, et al. Helium-neon laser irradiation promotes the proliferation and migration of human epidermal stem cells *in vitro*: proposed mechanism for enhanced wound re-epithelialization. *Photomed. Laser Surg*. 2014;32(4):219–25. DOI: 10.1089/pho.2013.3667.

279. Lin YH, Lin HH, Shi LP, Yeong EK. The treatment of major burn injuries. *Hu Li Za Zhi*. 2016;63(1):12–16. DOI: 10.6224/JN.63.1.12.

280. Liu Y, Vrana NE, Cahill PA, McGuinness GB. Physically crosslinked composite hydrogels of PVA with natural macromolecules: Structure, mechanical properties, and endothelial cell compatibility. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;90B(2):492–502. DOI: 10.1002/jbm.b.31310.

281. Lohani A, Singh G, Bhattacharya SS, Verma A. Interpenetrating polymer networks as innovative drug delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2014;24(6):591–601. DOI: 10.1155/2014/583612.

282. Lozinsky VI, Galaev IY, Plieva FM, Savina IN, Jungvid H, Mattiasson B. Polymeric cryogels as promising materials of biotechnological interest. *Trends Biotechnol*. 2003;21(10):445–51. DOI: 10.1016/j.tibtech.2003.08.002.

283. Lozinsky VI, Oguz O. Basic Principles of Cryotropic Gelation, Polymeric Cryogels. *Adv Polym. Sci*. 2014;263:1–263.

284. Lu DR, Xiao CM, Xu SJ. Starch-based completely biodegradable polymer materials. *Express Polym. Lett*. 2009;3(6):366–75. DOI: 10.3144/expresspolymlett.2009.46.

285. Lubart R. Metal-Oxide Nanoparticles Increase the Bactericidal Effect of Blue Light. *Photomed Laser Surg*. 2012;30(3):115–7. DOI: 10.1089/pho.2012.9891.

286. Ma X, Chang PR, Yu J, Stumborg M. Properties of biodegradable citric acid-modified granular starch/thermoplastic pea starch composites. *Carb Polym*. 2009;75(1):1–8. DOI: 10.1016/j.carbpol.2008.05.020.

287. Madaghiele M, Demitri C, Sannino A, Ambrosio L. Polymeric hydrogels for burn wound care: Advanced skin wound dressings and regenerative templates. *Burns Trauma*. 2014;2(4):153–61. DOI: 10.4103/2321-3868.143616.
288. Majan JJ. Evaluation of a self-adherent soft silicone dressing for the treatment of hypertrophic postoperative scars. *J Wound Care*. 2006;15(5):193–6. DOI: 10.12968/jowc.2006.15.5.26913.
289. Mallick SP, Suman DK, Singh BN, Srivastava P, Siddiqui N, Yella VR, et al. Strategies toward development of biodegradable hydrogels for biomedical applications. *Polym-Plast Technol Mater*. 2020;59(9):911–27. DOI: 10.1080/25740881.2020.1719135.
290. Management of Biofilm: Florence Congress Position Document. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Florence, 2017. Available from: <https://www.woundsinternational.com/download/resource/5926>.
291. Mano JF, Silva GA, Azevedo HS, Malafaya PB, Sousa RA, Silva SS, et al. Natural origin biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine: present status and some moving trends. *J R Soc Interface*. 2007;4:999–1030. DOI: 10.1098/rsif.2007.0220.
292. Manring MM, Hawk A, Calhoun JH, Romney C. Treatment of War Wounds: A Historical Review. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467:2168–91. DOI: 10.1007/s11999-009-0738-5.
293. Mansour HM, Sohn MJ, Al-Ghananeem A, DeLuca PP. Materials for pharmaceutical dosage forms: Molecular pharmaceuticals and controlled release drug delivery aspects. *Int J Mol Sci*. 2010;11(9):3298–322. DOI: 10.3390/ijms11093298.
294. Mark HF, Kroschwitz JJ. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*. New York: Wiley-Interscience, 1990. 1376 p.
295. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):370–8. DOI: 10.1111/bjd.13954.

296. Matthew MS, Alcala BA, Kim A. Wearable Technology for Chronic Wound Monitoring: Current Dressings, Advancements, and Future Prospects. *Front Bioeng Biotechnol.* 2018;6. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00047.

297. Mayet N, Choonara YE, Kumar P, Tomar LK, Tyagi C, Du Toit LC, et al. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems. *J Pharm Sci.* 2014;103(8):2211–30. DOI: 10.1002/jps.24068.

298. Melchels FPW, Barradas AMC, Van Blitterswijk CA, De Boer J, Feijen J, Grijpma DW. Effects of the architecture of tissue engineering scaffolds on cell seeding and culturing. *Acta Biomater.* 2010;6(11):4208–17. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.06.012.

299. Minhas MU, Ahmad M, Ali L, Sohail M. Synthesis of chemically cross-linked polyvinyl alcohol-co-poly (methacrylic acid) hydrogels by copolymerization; a potential graft-polymeric carrier for oral delivery of 5-fluorouracil. *J Pharm Sci.* 2013;21:44. DOI: 10.1186/2008-2231-21-44.

300. Mirhaj M, Labbaf Sh, Tavakoli M, Seifalian A. An overview on the recent advances in the treatment of infected wounds: Antibacterial wound dressings. *Macromol. Biosci.* 2022;22(7):2200014. DOI: 10.1002/mabi.202200014.

301. Miyata T, Asami N, Uragami T. Preparation of an antigen-sensitive hydrogel using antigen-antibody bindings. *Macromolecules.* 1999;32:2082–4. DOI: 10.1021/ma981659g.

302. Mosier MJ, Gibran NS. Surgical excision of the burn wound. *Clin. Plast. Surg.* 2009;36(4):617–25. DOI: 10.1016/j.cps.2009.05.006.76.

303. Mundy LM, Sahm DF, Gilmore M. Relationships between Enterococcal Virulence and Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:513–22. DOI: 10.1128/CMR.13.4.513.

304. Muppalaneni S, Omidian H. Polyvinyl Alcohol in Medicine and Pharmacy: A Perspective. *J Dev Drugs.* 2013;2:1000112. DOI: 10.4172/2329-6631.1000112.

305. Na K, Shin S, Lee H, Shin D, Baek J, Kwak H, et al. Effect of solution viscosity on retardation of cell sedimentation in DLP 3D printing of gelatin

methacrylate/silk fibroin bioink. *J Ind Eng Chem.* 2017;61:340–7. DOI: 10.1016/j.jiec.2017.12.032.

306. Naderi N, Karponis D, Mosahebi A, Seifalian AM. Nanoparticles in wound healing; from hope to promise, from promise to routine. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23(6):1038–59. DOI: 10.2741/4632.

307. Nagarkar R, Patel J. Polyvinyl Alcohol: A Comprehensive Study. *Acta Sci Pharm Sci.* 2019;3(4):34–44. Available from: <https://www.actascientific.com/ASPS/pdf/ASPS-03-0230.pdf>.

308. Negut I, Grumezescu V, Grumezescu AM. Treatment strategies for infected wounds. *Molecules.* 2018;23(9):2392. DOI: 10.3390/molecules23092392.

309. Neimash VB, Kupianskyi HD, Olkhovyk IV, Povarchuk VY, Roguts'kyi IS. Physical Properties of Radiation-Crosslinked Polyvinyl Alcohol–Polyethylene Glycol Hydrogels from the Viewpoint of Their Application as Medical Dressings. *Ukr J Phys.* 2017;62(5):402–12. DOI: 10.15407/ujpe62.05.0402.

310. Nichols RL, Florman S. Clinical presentations of soft-tissue and surgical site infections. *Clin Infect Dis.* 2001;33 Suppl 2:84–93. DOI: 10.1086/321862.

311. Noppe W, Plieva FM, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H, Tuncel M, Tuncel A, et al. Macroporous monolithic gels, cryogels, with immobilized phages from phage-display library as a new platform for fast development of affinity adsorbent capable of target capture from crude feeds. *J Biotechnol.* 2007;131:293–9. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2007.06.021.

312. Nussinovitch A, Gal A, Padula C, Santi P. Physical characterization of a new skin bioadhesive film. *AAPS PharmSciTech.* 2008;9(2):458–63. DOI: 10.1208/s12249-008-9061-9.

313. Okay OO. Macroporous copolymer networks. *Prog Polym Sci.* 2000;25(6):711–79. DOI: 10.1016/S0079-6700(00)00015-0.

314. 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): 64–7. DOI: 10.51847/ckKmTd2Lm8.

315. Ottenbrite RM, Omidian H, Park K. Introduction to Hydrogels. *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook*. Springer, 2010:1–16. DOI: 10.1007/978-1-4419-5919-5_1.
316. Ovington LG. Advances in wound dressings. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):33–8. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.003.
317. Pape HC, Webb L. History of Open Wound and Fracture Treatment. *J Orthop. Trauma*. 2008;22(Suppl 10):133–4. DOI: 10.1097/BOT.0b013e318188e26b.
318. Parka H, Leea HJ, Ana H, Lee KY. Alginate hydrogels modified with low molecular weight hyaluronate for cartilage regeneration. *Carbohydr. Polym*. 2017;162:100–7. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.01.045.
319. Parvin F, Islam S, Urmy Z, Ahmed S. A study on the textile materials applied in human medical treatment. *European J Phys Rehabil Stud*. 2020;1(1):56–80. DOI: 10.5281/zenodo.3779236.
320. Pasqui D, De Cagna M, Barbucci R. Polysaccharide Based Hydrogels: The Key Role of Water in Affecting Mechanical Properties. *Polymers*. 2012;4:1517–34. DOI: 10.3390/polym4031517.
321. Patel DP, Setty CM, Mistry GN, Patel SL, Patel TJ, Mistry PC, et al. Development and evaluation of ethyl cellulose-based transdermal films of furosemide for improved *in vitro* skin permeation. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(2):437–42. DOI: 10.1208/s12249-009-9224-3.
322. Pawar AA, Saada G, Cooperstein I, Larush L, Jackman JA, Tabaei SR, et al. High-performance 3D printing of hydrogels by water-dispersible photoinitiator nanoparticles. *Sci Adv*. 2016;2(4):e1501381. DOI: 10.1126/sciadv.1501381.
323. Pazos V, Mongrain R, Tardif JC. Polyvinyl alcohol cryogel: Optimizing the parameters of cryogenic treatment using hyperelastic models. *Journal Mech Behav Biomed Mater*. 2009;2(5):542–9. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2009.01.003.
324. Peppas NA, Barr-Howell BD. Characterization of the cross-linked structure of hydrogels. *Hydrogels Med Pharm*. 1986;1:27–56. DOI: 10.1201/9780429285097-2.

325. Peppas NA, Huang Y, Torres-Lugo M, Ward JH, Zhang J. Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology. *Ann Biomed Eng.* 2000;28(6):9–29. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.2.1.9.

326. Peppas NA, Moynihan HJ. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*. CRC Press; 1987. 192 p. DOI: 10.1201/9780429285097.

327. Peppas NA, Scott JE. Controlled release from poly(vinyl alcohol) gels prepared by freezing-thawing processes. *J Control Release.* 1992;18(2):95–100. DOI: 10.1016/0168-3659(92)90178-T.

328. Petruyte S. Advanced textile materials and biopolymers in wound management. *Dan Med Bull.* 2008;55(1):72–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/18321446>.

329. Phelps E EA, García AJ. Engineering more than a cell: vascularization strategies in tissue engineering. *Curr Opin Biotechnol.* 2010;21(5):704–9. DOI: 10.1016/j.copbio.2010.06.005.

330. Piao ZZ, Lee KH, Kim DJ, Lee HG, Lee J, Oh KT, et al. Comparison of release-controlling efficiency of polymeric coating materials using matrix-type casted films and diffusion-controlled coated tablet. *AAPS PharmSciTech.* 2010;11(2):630–6. DOI: 10.1208/s12249-010-9377-0.

331. Plieva FM, Karlsson M, Aguilar MR, Gómez D, Mikhalovsky S, Galaev IY. Pore structure in supermacroporous polyacrylamide based cryogels. *Soft Matter.* 2005;1:303–9. DOI: 10.1039/B510010K.

332. Podorozhko EA, Korlyukov AA, Lozinsky VI. Cryostructuring of polymer systems. XXX. Poly(vinyl alcohol)-based composite cryogels filled with small disperse oil droplets: A gel system capable of mechanically-induced releasing of the lipophilic constituents. *J Appl Polym Sci.* 2010;117(3):1332–49. DOI: 10.1002/app.32028.

333. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):904–21. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.01.016.

334. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio JE, Martinez AE, Sibbald C, Sibbald RG. *Epidermolysis Bullosa and Chronic Wounds: A Model for Wound Bed Preparation of*

Fragile Skin. *Adv Skin Wound Care*. 2013;26(4):177–89. DOI: 10.1097/01.ASW.0000428864.72412.b7.

335. Prashant S, Kumar SKS, Keerthi TS, Tamizh Mani T, Getyala A. Interpenetrating polymer network (IPN) microparticles and advancement in novel drug delivery system: a review. *Pharma Sci Monit*. 2012;3(1):1826–37. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2011.10.020.

336. Pu S, Gustafson JA, MacKay AJ. Genetically engineered nanocarriers for drug delivery. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:1617–26. DOI: 10.2147/IJN.S53886.

337. Qin Y. Absorption characteristics of alginate wound dressings. *J Appl Polym Sci*. 2003;91(2):953–7. DOI: 10.1002/app.13291.

338. Qin Y. Alginate fibres: an overview of the production processes and applications in wound management. *Polym Int*. 2007;57(2):171–80. DOI: 10.1002/pi.2296.

339. Qin Y. The characterization of alginate wound dressings with different fiber and textile structures. *J Appl Polym Sci*. 2006;100(3):2516–20. DOI: 10.1002/app.23668.

340. Report on the human rights situation in ukraine: 1 February to 31 July 2023. United National Human Rights: Office of The High Commissioner [Інтернет]. Available from: <https://ukraine.un.org/en/248372-report-human-rights-situation-ukraine-1-february-31-july-2023>.

341. Riva R, Ragelle H, Des Rieux A, Duhem N, Jérôme C, Préat V. Chitosan and chitosan derivatives in drug delivery and tissue engineering. *Adv Polym Sci*. 2011;244:19–44. DOI: 10.1007/978-3-642-24061-4.

342. Rosiak JM, Ulański P. Synthesis of hydrogels by irradiation of polymers in aqueous solution. *Radiat Phys Chem*. 1999;55(2):139–51. DOI: 10.1016/S0969-806X(98)00319-3.

343. Ryan JM, Cooper GJ, Haywood IR, Milner SM. Field surgery on a future conventional battlefield: strategy and wound management. *Ann R Coll Surg Engl*. 1991;73(1):13–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2499336/>.

344. Sahni J, Raj S, Ahmad FJ, Khar RK. Design and in vitro characterization of buccoadhesive drug delivery system of insulin. *Indian J Pharm Sci.* 2008;70(1):61–5. DOI: 10.4103/0250-474X.40333.

345. Salmanov A, Vozianov S, Kryzhevsky V, Litus O, Drozdova A, Vlasenko I. Prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance in acute care hospitals in Kyiv, Ukraine. *J Hosp Infect.* 2019;102(4):431–7. DOI: 10.1016/j.jhin.2019.03.008.

346. Sassi AB, Cost MR, Cole AL, Cole AM, Patton DL, Gupta P, et al. Formulation Development of Retrocyclin 1 Analog RC-101 as an Anti-HIV Vaginal Microbicide Product. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(5):2282–9. DOI: 10.1128/AAC.01190-10.

347. Satish CS, Satish KP, Shivakumar HG. Hydrogels as controlled drug delivery systems: Synthesis, crosslinking, water and drug transport mechanism. *Indian J Pharm Sci.* 2006;68(2):133–40. DOI: 10.4103/0250-474X.25706.

348. Schilli CM, Zhang M, Rizzardo E, Thang SH. A New Double-Responsive Block Copolymer Synthesized via RAFT Polymerization: Poly(N-isopropylacrylamide)-block-poly(acrylic acid). *Macromolecules.* 2004;37(21):7861–6. DOI: 10.1021/ma035838w.

349. Scholtens BJR, Bijsterbosch BH. Molecular architecture and physicochemical properties of some vinyl alcohol-vinyl acetate copolymers. *J Polym Sci Polym Phys Ed.* 1979;17(10):1771–87. DOI: 10.1002/pol.1979.180171012.

350. Selvaraj D, Viswanadha VP, Elango S. Modern wound dressings: A systematic approach to wound healing. *BioMedicine.* 2015;5(4):24–8. DOI: 10.7603/s40681-015-0022-9.

351. Semalty A, Semalty M, Nautiyal U. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of enalapril maleate. *Indian J Pharm Sci.* 2010;72(5):571–5. DOI: 10.4103/0250-474X.78522.

352. Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care.* 2021;10(5):281–92. DOI: 10.1089/wound.2021.0026.

353. Shahrokhi S, Arno A, Jeschke MG. The use of dermal substitutes in burn surgery: acute phase. *Wound Repair Regen.* 2014;22(1):14–22. DOI: 10.1111/wrr.12119.

354. Shaikh HM, Pandare KV, Nair G, Varma AJ. Utilization of sugarcane bagasse cellulose for producing cellulose acetates: novel use of residual hemicellulose as plasticizer. *Carbohydrate Polymers.* 2009;76(1):23–9. DOI: 10.1016/j.carbpol.2008.09.014.

355. Shaikh R, Singh TRR, Garland MJ, Woolfson AD, Donnelly RF. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(1):89–100. DOI: 10.4103/0975-7406.76478.

356. Sharma A, Bhat S, Vishnoi T, Nayak V, Kumar A. Three-Dimensional Supramacroporous Carrageenan-Gelatin Cryogel Matrix for Tissue Engineering Applications. *Biomed Res Int.* 2013;2013:e478279. DOI: 10.1155/2013/478279.

357. Shevchenko RV, Eeman M, Rowshanravan B, Allan IU, Savina IN, Illsley M, et al. The in vitro characterization of a gelatin scaffold, prepared by cryogelation and assessed in vivo as a dermal replacement in wound repair. *Acta Biomater.* 2014;10(7):3156–66. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.03.027.

358. Shi C, Wang C, Liu H, Li Q, Li R, Zhang Y, et al. Selection of appropriate wound dressing for various wounds. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:182. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00182.

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

360. Shmatenko O, Kazmirchuk A, Solomenny A, Syrota P, Pleshkova O, Davtian L. Rationale for Choosing the Basis for Early Coverage. *Arch. Pharm. Pract.* 2021;12(1):103–8. DOI: 10.51847/g1CIUwBeV3.

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

362. Signorini M, Clementoni MT. Clinical evaluation of a new self-drying silicone gel in the treatment of scars: a preliminary report. *Aesthet Plast Surg.* 2007;31:183–7. DOI: 10.1007/s00266-005-0122-0.

363. Singh R, Singh D. Radiation synthesis of PVP/alginate hydrogel containing nanosilver as wound dressing. *J Mater Sci Mater Med.* 2012;23:2649–58. DOI: 10.1007/s10856-012-4730-3.

364. Singh V, Bushetti SS, Raju SA. Polymeric ocular hydrogels and ophthalmic inserts for controlled release of timolol maleate. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(2):280–5. DOI: 10.4103/0975-7406.80773.

365. Sionkowska A. Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review. *Prog Polym Sci.* 2011;36(9):1254–76. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2011.05.003.

366. Skorokhoda V, Semenyuk N, Kostiv U. Peculiarities of filled porous hydrogels production and properties. *Chem Chem Technol.* 2013;7(1):95–9. DOI: 10.23939/chcht07.01.095.

367. Snauwaert JJL, Yuen WY, Jonkman MF, Moons P, Naulaers G, Morren MA. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2014;171(1):73–8. DOI: 10.1111/bjd.12885.

368. Solomenny AM, Koval AS. Gel-making substances in technology of medicines. Conceptual options for the development of medical science and education: collective monograph. Riga: Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. p. 553–67. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.

369. Solomennyi A, Dobrovolnyi O, Takhtaulova N, Bilous M. Organizational and Economic Justification of Medicamental Provision of the Injured Soldiers with Thoracoabdominal Trauma. *J. Pharm. Sci. Res.* 2019;11(5):1733–41. Available from: <https://www.jpsr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol11issue05/jpsr11051913.pdf>. (*Scopus*).

370. Solomennyi A, Drozdov D, Shmatenko O, Drozdova A, Davtian L, Shmatenko V. Medicines for Local Therapy of Wounds in the Ukrainian Pharmaceutical

Market. *Int. J. Pharm. Phytopharm. Res.* 2020;10(4):155–60. Available from: <https://eijppr.com/m-bjm2J>. (*Web of Science*).

371. Solomennyi A. Prospects for the creation of drugs for external use through the prism of marketing research of the pharmaceutical market of Ukraine. *Scientific Foundations in medicine and Pharmacy: collective monograph*. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch, 2022. p. 143–63. DOI: 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.2.

372. Solomennyi AM. Mathematical substantiation of the technology of creating a pharmaceutical composition in the form of cryogel. *Pharmacophore*. 2021;12(5):98–105. DOI: 10.51847/tlEfQhySJf. (*Web of Science*).

373. Solovieva EV, Fedotov AY, Mamonov VE, Komlev VS, Panteleyev AA. Fibrinogen-modified sodium alginate as a scaffold material for skin tissue engineering. *Biomed Mater*. 2018;13:025007. DOI: 10.1088/1748-605X/aa9089.

374. Srivastava A, Jain E, Kumar A. The physical characterization of supermacroporous poly (N-isopropylacrylamide) cryogel: Mechanical strength and swelling/de-swelling kinetics. *Mater Sci Eng A*. 2007;464:93–100. DOI: 10.1016/J.MSEA.2007.03.057.

375. Srivastava A, Shakya AK, Kumar A. Boronate affinity chromatography of cells and biomacromolecules using cryogel matrices. *Enzyme Microb Technol*. 2012;51:373–81. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2012.08.006.

376. Stauffer SR, Peppas NA. Poly(vinyl alcohol) hydrogels prepared by freezing-thawing cyclic processing. *Polymer*. 1992;33(18):3932–6. DOI: 10.1016/0032-3861(92)90385-A.

377. Stephen T. Hydrocolloid dressings in the management of acute wounds: a review of the literature. *Int Wound J*. 2008;5(5):602–13. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2008.00541.x.

378. Sterpione F, Mas K, Rippon M, Rogers A, Mayeux G, Rigaudier F, et al. The clinical impact of hydroresponsive dressings in dynamic wound healing: Part I. *J Wound Care*. 2021;30(1):15–24. DOI: 10.12968/jowc.2021.30.1.15.

379. Stößlein S, Grunwald I, Stelten J, Hartwig A. In-situ determination of time-dependent alginate-hydrogel formation by mechanical texture analysis. *Carbohydr Polym.* 2019;205:287–94. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.10.056.

380. Suyatma NE, Tighzert L, Copinet A, Coma V. Effects of hydrophilic plasticizers on mechanical, thermal, and surface properties of chitosan films. *J Agric Food Chem.* 2009;53(20):3950–7. DOI: 10.1021/jf048790.

381. Suzuki A, Sasaki S. Swelling and mechanical properties of physically crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels. *J Eng Med.* 2015;229(12):828–44. DOI: 10.1177/0954411915615469.

382. Tadini G, Pezzani L, Ghirardello S, Rebullia P, Esposito S, Mosca F. Cord blood platelet gel treatment of dystrophic recessive epidermolysis bullosa. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:1–4. DOI: 10.1136/bcr-2014-207364.

383. Takigami M, Amada H, Nagasawa N, Yagi T, Kasahara T, Takigami S, et al. Preparation and properties of CMC gel. *Trans Mater Res Soc Jpn.* 2007;32(3):713–6. DOI: 10.14723/tmrsj.32.713.

384. Tano E, Otsuki M, Kato J. Effects of 405nm diode laser on titanium oxide bleaching activation. *Photomed. Laser Surg.* 2012;30(11):648–54. DOI: 10.1089/pho.2012.3273.

385. Tanpichai S, Oksman K. Cross-linked nanocomposite hydrogels based on cellulose nanocrystals and PVA: Mechanical properties and creep recovery. *Compos. Part A Appl. Sci. Manuf.* 2016;88:226–33. DOI: 10.1016/j.compositesa.2016.06.002.

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

387. Tarasenko V, Solomennyy A, Pidlisnyy A, Koval A, Vaschuk V, Davtian L, Takhtaulova N, Sakhanda I, Koziko N, Shumeiko M. Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application. *Arch. Pharm. Pract.* 2020;11(2):130–

6. Available from: <https://archivepp.com/article/theoretical-basis-of-creation-of-soft-medicinal-products-of-local-application?html>. (*Web of Science*).

388. Tarasenko V, Solomennyy A, Pidlisnyy A, Koval A, Vaschuk V, Shmatenko A, Davtian L, Takhtaulova N, Sakhanda I, Koziko N, Shumeiko M. The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action. *J. Glob. Pharma Technol.* 2020;12(6):32–6. Available from: <http://www.jgpt.co.in/index.php/jgpt/article/view/3490/2699>. (*Web of Science*).

389. Tarasenko VO, Davtian LL, Solomenniy AM, Pidlisniy OV. Physicochemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and analgesic effects. *Annali d'Italia.* 2020;1(4):37–9. Available from: http://www.anditalia.com/wp-content/uploads/2020/02/Annali-d%E2%80%99Italia_%E2%84%964_2020_part_1.pdf.

390. Teli MD, Mathur P, Chavan P. Development of multifunctional non-woven fabrics by electrospinning for medical protection. *Int Res J Eng Technol.* 2017;4(1):63–8. Available from: <https://www.irjet.net/archives/V4/i1/IRJET-V4I110.pdf>.

391. Than MP, Smith RA, Cassidy S, Kelly R, Marsh C, Maderal A, et al. Use of a keratin-based hydrogel in the management of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(4):290–1. DOI: 10.3109/09546634.2011.654108.

392. Tharanathan R. Biodegradable films and coatings: past, present and future. *Trends Food Sci. Technol.* 2003;13(3):71–8. DOI: 10.1016/S0924-2244(02)00280-7.

393. The European Wound Management Association [Интернет]. Available from: <https://ewma.org/>.

394. Thu HE, Zulfakar MH, Ng SF. Alginate based bilayer hydrocolloid films as potential slow-release modern wound dressing. *Int J Pharm.* 2012;434(1-2):375–83. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.044.

395. TIME – a practical wound care framework [Интернет]. Available from: <https://www.bbraun.com/en/products-and-solutions/therapies/wound-management/time-concept-wound-care.html>.

396. Tomić SL, Mičić MM, Dobić SN, Filipović JM, Suljovrujić EH. Smart poly(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid) hydrogels for biomedical application. *Radiat Phys Chem.* 2010;79(5):643–9. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2009.11.015.

397. Tongdeesoontorn W, Mauer LJ, Wongruong S, Sriburi P, Rachtanapun P. Effect of carboxymethyl cellulose concentration on physical properties of biodegradable cassava starch-based films. *Chem Cent J.* 2011;5(1):6. DOI: 10.1186/1752-153X-5-6.

398. Tronci G, Grant CA, Thomson NH, Russell SJ, Wood DJ. Multi-scale mechanical characterization of highly swollen photo-activated collagen hydrogels. *J R Soc Interface.* 2014;12:20141079. DOI: 10.1098/rsif.2014.1079.

399. Tseng YH, Sun DS, Wu WS, Chan H, Syue MS, Ho HC, et al. Antibacterial performance of nanoscaled visible-light responsive platinum-containing titania photocatalyst in vitro and in vivo. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(18):3787–95. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.03.022.

400. Tsukeshiba H, Huang M, Na YH, Kurokawa T, Kuwabara R, Tanaka Y, et al. Effect of polymer entanglement on the toughening of double network hydrogels. *J Phys Chem B.* 2005;109(34):16304–9. DOI: 10.1021/jp052419n.

401. Ullah F, Othman MBH, Javed F, Ahmad Z, Akil HM. Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015;57:414–33. DOI: 10.1016/j.msec.2015.07.053.

402. Valentín JL, López D, Hernández R, Mijangos C, Saalwächter K. Structure of Poly(vinyl alcohol) Cryo-Hydrogels as Studied by Proton Low-Field NMR Spectroscopy. *Macromolecules.* 2009;42(1):263–72. DOI: 10.1021/ma802172g.

403. Vasilev AE, Krasnyuk II, Ravikumar S, Tokhmakhchi VN. Transdermal therapeutic systems for controlled drug release (a review). *Pharm Chem J.* 2001;35:613–26. DOI: 10.1023/A:1015149911917.

404. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res.* 2009;37:1528–42. DOI: 10.1177/147323000903700531.

405. Venkatesan J, Bhatnagar I, Kim S-K. Chitosan-alginate biocomposite containing fucoidan for bone tissue engineering. *Mar Drugs*. 2014;12:300–16. DOI: 10.3390/md12010300.
406. Venkatesan J, Bhatnagar I, Manivasagan P, Kang KH, Kim SK. Alginate composites for bone tissue engineering: a review. *Int J Biol Macromol*. 2015;72:269–81. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.07.008.
407. Vieira MGA, Da Silva MA, Dos Santos LO, Beppu MM. Natural-based plasticizers and biopolymer films: a review. *Eur Polym J*. 2011;47(3):254–63. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2010.12.011.
408. Vogt PM, Kolokythas P, Niederbichler A, Knobloch K, Reimers K, Choi CY. Innovative wound therapy and skin substitutes for burns. *Chirurg*. 2007;78(4):335–42. DOI: 10.1007/s00104-007-1325-5.
409. Vowden K, Vowden P. Wound dressings: principles and practice. *Surgery*. 2017;35(9):489–94. DOI: 10.1016/j.mpsur.2017.06.005.
410. Wan W, Bannerman AD, Yang L, Mak H. Poly(Vinyl Alcohol) Cryogels for Biomedical Applications. *Polymeric Cryogels*. 2014;263:283–321. DOI: 10.1007/978-3-319-05846-7_8.
411. Wang W, Zhang H, Jia R, Dai Y, Dong H, Hou H, et al. High performance extrusion blown starch/polyvinyl alcohol/clay nanocomposite films. *Food Hydrocolloids*. 2018;79:534–43. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2017.12.013.
412. Wang Z, Lu WW, Zhen W, Yang D, Peng S. Novel biomaterial strategies for controlled growth factor delivery for biomedical applications. *NPG Asia Materials*. 2017;9:435–41. DOI: 10.1038/AM.2017.171.
413. Wasiak J, Cleland H, Campbell F, Spinks A. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;28(3):CD002106. DOI: 10.1002/14651858.CD002106.pub4.
414. Watanabe T, Ohtsuka A, Murase N, Barth P, Gersonde K. NMR studies on water and polymer diffusion in dextran gels. Influence of potassium ions on microstructure formation and gelation mechanism. *Magn Reson Med*. 1996;35:697–705. DOI: 10.1002/mrm.1910350511.

415. Welch K, Cai Y, Engqvist H, Strømme M. Dental adhesives with bioactive and on-demand bactericidal properties. *Dent Mater.* 2010;26(5):491–9. DOI: 10.1016/j.dental.2010.01.008.
416. Wilkinson LJ, White RJ, Chipman JK. Silver and nanoparticles of silver in wound dressings: a review of efficacy and safety. *J Wound Care.* 2011;20(11):543–9. DOI: 10.12968/jowc.2011.20.11.543.
417. Wound Management [Интернет]. Available from: <https://www.bbraun.com/en/products-and-solutions/therapies/wound-management.html>.
418. Wu P, Grainger DW. Drug/device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis. *Biomaterials.* 2006;27(11):2450–67. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.11.031.
419. Yamashita H, Ichikawa T, Matsuyama D, Kimura Y, Ueda K, Craig SW, et al. The role of the interaction of the vinculin proline-rich linker region with vinexin in sensing the stiffness of the extracellular matrix. *J Cell Sci.* 2014;127(9):1875–86. DOI: 10.1242/jcs.133645.
420. Yokoyama F, Masada I, Shimamura K, Ikawa T, Monobe K. Morphology and structure of highly elastic polyvinyl alcohol hydrogel prepared by repeated freezing-and-melting. *Colloid Polym. Sci.* 1986;264:595–601. DOI: 10.1007/BF01412597.
421. Zavan B, Cortivo R, Abatangelo G. *Hydrogels and Tissue Engineering. Hydrogels.* Milano: Springer; 2009. P. 1–24. DOI: 10.1007/978-88-470-1104-5_1.
422. Zhao X, Lang Q, Yildirim L, Lin ZY, Cui W, Annabi N, et al. Photocrosslinkable gelatin hydrogel for epidermal tissue engineering. *Adv Healthc Mater.* 2016;5(1):108–18. DOI: 10.1002/adhm.201500005.
423. Zhong Y, Xiao H, Seidi F, Jin Y. Natural Polymer-Based Antimicrobial Hydrogels without Synthetic Antibiotics as Wound Dressings. *Biomacromolecules.* 2020;21(8):2983–3006. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c00760.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті у зарубіжних наукових виданнях

1. Solomennyi A, Dobrovolnyi O, Takhtaulova N, Bilous M. Organizational and Economic Justification of Medicamental Provision of the Injured Soldiers with Thoracoabdominal Trauma. J. Pharm. Sci. Res. 2019;11(5):1733–41. Available from: <https://www.jpssr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol11issue05/jpssr11051913.pdf> (*Scopus*). (Особистий внесок – формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, участь у підготовці статті до друку).

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

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

4. Tarasenko V, Solomennyu A, Pidlisnyy A, Koval A, Vaschuk V, Davtian L, Takhtaulova N, Sakhanda I, Koziko N, Shumeiko M. Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application. Arch. Pharm. Pract. 2020;11(2):130–6.

Available from: <https://archivepp.com/article/theoretical-basis-of-creation-of-soft-medicinal-products-of-local-application?html>. (*Web of Science*). (*Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті*).

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

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

7. Tarasenko V, Solomennyu A, Pidlisnyu A, Koval A, Vaschuk V, Shmatenko A, Davtian L, Takhtaulova N, Sakhanda I, Koziko N, Shumeiko M. The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action. *J. Glob. Pharma Technol.* 2020;12(6):32–6. Available from: <http://www.jgpt.co.in/index.php/jgpt/article/view/3490/2699>. (*Web of Science*). (*Особистий внесок – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів експерименту, подача статті до друку*).

8. Shmatenko O, Kazmirchuk A, Solomennyu A, Syrota P, Plieshkova O, Davtian L. Rationale for Choosing the Basis for Early Coverage. *Arch. Pharm. Pract.* 2021;12(1):103–8. DOI: 10.51847/g1CIUwBeV3. (*Web of Science*). (*Особистий внесок – літературний пошук, оформлення результатів, підготовка статті до друку*).

9. Solomennyi AM. Mathematical substantiation of the technology of creating a pharmaceutical composition in the form of cryogel. *Pharmacophore.* 2021;12(5):98–

105. DOI: 10.51847/tlEfQhySJf. (*Web of Science*). (*Особистий внесок – планування досліджень, виконання, аналіз та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні та оформленні статті до друку*).

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

Статті у наукових фахових виданнях України категорії Б

11. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Підлісний ОВ, Орлова НМ. Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції Об'єднаних сил. Зб. наук. праць НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2018;30:436–47. Доступно на: <https://www.nuozu.edu.ua/zagruzka2/zbornikNMAPO30.pdf>. *Особистий внесок – формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка статті до друку*).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Статті в інших наукових виданнях

24. Шматенко ОП, Підлісний ОВ, Приходько ТВ, Соломенний АМ, Притула РЛ, Семенченко ГБ, Тахтаулова НО. Технологічні аспекти створення

м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури). Укр. журн. військ. мед. 2020;1(1):50–63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050. (*Особистий внесок* – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

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

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

Тези доповідей наукових конференцій

26. Трохимчук ВВ, Соломенний АМ, Дрожжа ОВ. Розробка підходів раціонального використання лікарських засобів при травматичній хворобі [тези доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 5-6 лютого 2016 року; 2016, лют. 5-6; Київ, Україна. Ч. 2. с. 59–61.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

45. Соломенний АМ, Дроздова АО. Обговорення результатів мікробіологічних досліджень мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою «МДМ-мазь» [тези доп.]. В: 5th International scientific and practical conference «Scientific progress: innovations, achievements and prospects»; 2023, Feb. 6-8; Munich, Germany. p. 118–21. Available from: <https://sci-conf.com.ua/v-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-scientific-progress-innovations-achievements-and-prospects-6-8-02-2023-myunhen-nimechchina-arhiv/>.

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

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

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

які додатково відображають наукові результати дисертації:

Патенти

49. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, винахідники; Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, патентовласники. Лікарський засіб у формі криогелю для лікування ран: пат. 127141 Україна: МПК А61К 9/06, А61К 31/167, А61К 31/14, А61К 31/79, А61Р 17/02. № а 2021 06715; заяв. 29.11.2021; опубл. 10.05.23, Бюл. № 19. 5 с. (*Особистий внесок*: патентний пошук, розробка методики, проведення експериментальних досліджень підготовка формули та опису до патента).

50. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, винахідники; Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, патентовласники. Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці: пат. 127142 Україна: МПК А61К 9/70, А61К 31/167, А61К 31/4164, А61К 31/545, А61L 15/18, А61L 17/02, А61L 15/44. № а 2021 06717; заяв. 29.11.2021; опубл. 10.05.23, Бюл. № 19. 5 с. (*Особистий внесок*: патентний пошук, розробка методики, проведення експериментальних досліджень підготовка формули та опису до патента).

51. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, винахідники; Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, патентовласники. Мазь для лікування ранового процесу в хірургічній практиці: пат. 127175 Україна: МПК А61К 9/06, А61К 31/505, А61К 31/14, А61К 47/10, А61К 47/44, А61Р 17/02. № а 2021 06716; заяв. 29.11.2021; опубл. 25.05.23, Бюл. № 51. 6 с. (*Особистий внесок*: патентний пошук, розробка методики, проведення експериментальних досліджень підготовка формули та опису до патента).

Авторські свідоцтва на твір

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

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

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

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

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

57. Остащенко ТМ, Соломенний АМ, Томчук ВВ, Шматенко ОП, Коритнюк РС, Давтян ЛЛ, Дроздова АО, Тарасенко ВО, Процюк РГ, Гудзь НІ, Коритнюк ОЯ, Роздорожнюк ОЯ. Прикладні аспекти фітотерапевтичної рецептури : навчальний посібник. Шматенко ОП, Коритнюк РС, Давтян ЛЛ, редактори. Київ: СПД Чалчинська НВ; 2023. 375 с. (*Особистий внесок* – участь у

виконанні й узагальненні даних, написання розділу посібника, участь в оформленні та його виданні).

Монографії, навчальні посібники

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

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

60. Solomennyi A. Prospects for the creation of drugs for external use through the prism of marketing research of the pharmaceutical market of Ukraine. Scientific Foundations in medicine and Pharmacy: collective monograph. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch; 2022. p. 143–63. DOI: 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.2. (*Особистий внесок* – планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання монографії).

Нормативно-правові документи, довідники

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

62. Галушка АМ, Булах ОЮ, Стриженко ВІ, Ричка ОВ, Мацера ПВ, Жаховський ВО, Депутат ЮМ, Іванько ОМ, Швець АВ, Галан ОВ, Ковида ДВ, Базунова НВ, Олим МЮ, Фурдик ВВ, Приходько ТВ, Соломенний АМ,

Пастушенко СМ, Козєєв ЄС, Левченко ЕВ. Довідник оперативно-тактичних розрахунків з медичного забезпечення Збройних Сил України [ВП 4-35(36).01]. Хоменко ІП, редактор. Київ; 2020. 76 с. (*Особистий внесок* – участь у виконанні й узагальненні даних, написання розділу довідника).

Додаток Б₁

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії
полковник медичної служби

В.Л. САВИЦЬКИЙ
“ 20 ” грудня 2017 року



**Рішення
комісії з питань етики**

(Протокол № 5 від 20 грудня 2017 р.)

на матеріали дисертаційного дослідження здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії СОЛОМЕННОГО Андрія Миколайовича на тему: «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України» на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Комісія з питань етики, призначена наказом начальника Української військово-медичної академії від 06 березня 2017 року № 20, у складі:

голова комісії: заступник начальника Української військово-медичної академії з навчальної роботи, лауреат державної премії України в галузі науки і техніки, кандидат медичних наук, полковник медичної служби ОХОНЬКО О.В.;

члени комісії: начальник факультету перепідготовки та підвищення кваліфікації Української військово-медичної академії, доктор медичних наук, доцент, полковник медичної служби КОЗАК Н.Д.;

начальник науково-організаційного відділення Української військово-медичної академії, майор медичної служби БЄЛОЗЬОРОВА О.В.

Комісія розглянула матеріали дисертаційного дослідження на тему: «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України», виконавцем якого є доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії Міністерства оборони України, кандидат фармацевтичних наук, доцент СОЛОМЕННИЙ Андрій Миколайович.

Згідно наданим на розгляд Комісії матеріалам, дослідження проводилось впродовж 2017 року. У дослідженні використовувались наступні методи: системно-оглядовий, бібліографічний, фізико-хімічні, біофармацевтичні,

Продовження Додатку Б₁

фармакотехнологічні, фармакокінетичні, мікробіологічні, фізико-механічні, статистичний, маркетинг-аналізу та математико-статистичний.

Вказані методи не містять підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та використовувались з урахуванням існуючих етичних норм та стандартів.

Матеріали справи містять усі необхідні документи і повністю відображають план та зміст дослідження. Протокол дослідження відповідає вимогам, прийнятим міжнародним співтовариством та українським законодавством.

Виходячи з вищевказаного, комісія з питань етики зробила висновок: не заперечувати щодо подання матеріалів дисертації СОЛОМЕННОГО А.М. до захисту.

Голова комісії:

Заступник начальника Української військово-медичної академії з навчальної роботи, лауреат державної премії України в галузі науки і техніки, кандидат медичних наук, кандидат медичних наук, полковник медичної служби



О.В. ОХОНЬКО

Члени комісії:

начальник факультету перепідготовки та підвищення кваліфікації Української військово-медичної академії, доктор медичних наук, доцент, полковник медичної служби



Н.Д. КОЗАК

начальник науково-організаційного відділення Української військово-медичної академії майор медичної служби



О.В. БЕСЛОЗЬОРОВА

Додаток Б₂

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії
полковник медичної служби

Валерій САВИЦЬКИЙ

" 11 " 2021 року

**Рішення
комісії з питань етики**

(Протокол № 5 від 11 червня 2021 р.)

на матеріали дисертаційного дослідження доцента кафедри військової фармації Української військово-медичної академії СОЛОМЕННОГО Андрія Миколайовича на тему: «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України» на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація (226 – Фармація, промислова фармація).

Комісія з питань етики, призначена наказом начальника Української військово-медичної академії від 20 листопада 2018 року № 189 (зі змінами від 12 червня 2020 року № 102), у складі:

голова комісії:

полковник медичної служби ТРІНЬКА І.С.;

члени комісії:

полковник медичної служби ГОНЧАРЕНКО І.Ф.;

полковник медичної служби ЗАРУЦЬКИЙ Я.Л.;

полковник медичної служби ОСЬОДЛО Г.В.;

відповідальний секретар – працівник ЗС України МУДРИК Н.І.

Слухали: голову комісії з питань етики полковника медичної служби Тріньку І.С., який оголосив порядок денний засідання комісії.

Виступили: відповідальний секретар комісії з питань етики працівник ЗС України МУДРИК Н.І. щодо розгляду матеріалів дисертаційного дослідження на тему: «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України», виконавцем якого є доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії Міністерства оборони України працівник ЗС України СОЛОМЕННИЙ Андрій Миколайович.

Згідно наданим на розгляд Комісії матеріалам, дослідження проводилось впродовж 2016-2021 рр. У дослідженні використовувались наступні методи:

Продовження Додатку Б₂

системно-оглядовий, бібліографічний, фізико-хімічні, біофармацевтичні, фармакотехнологічні, фармакокінетичні, мікробіологічні, фізико-механічні, статистичний, маркетинг-аналізу та математико-статистичний.

Полковник медичної служби ОСЬОДЛО Г.В. доповіла, що вказані методи не містять підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та використовувались з урахуванням існуючих етичних норм та стандартів.

Полковник медичної служби ЗАРУЦЬКИЙ Я.Л. наголосив, що матеріали справи містять всі необхідні документи і повністю відображають план та зміст дослідження.

Протокол дослідження відповідає вимогам, прийнятим міжнародним співтовариством та українським законодавством.

Голосували:

За –5;

Проти –немає;

Утримались –немає.

Ухвалили:

Виходячи з вищевказаного, комісія з питань етики зробила висновок: не заперечувати щодо подання матеріалів дисертації СОЛОМЕННОГО А.М. до офіційного захисту.

Голова комісії:

полковник медичної служби

Ігор ТРІНЬКА

Члени комісії:

полковник

Іван ГОНЧАРЕНКО

полковник медичної служби

Ярослав ЗАРУЦЬКИЙ

полковник медичної служби

Галина ОСЬОДЛО

працівник ЗС України

Наталія МУДРИК

Додаток В₁

Продовження Додатку В₁

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127141** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/79 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
 ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
 "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
 ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
 ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

| | |
|---|---|
| <p>(21) Номер заявки: a 2021 06715</p> <p>(22) Дата подання заявки: 29.11.2021</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 11.05.2023</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 29.12.2021, Бюл.№ 52</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 10.05.2023, Бюл.№ 19</p> | <p>(72) Винахідник(и): Шматенко Олександр Петрович (UA), Давтян Лена Левонівна (UA), Соломенний Андрій Миколайович (UA), Дроздова Анна Олександрівна (UA), Дроздов Дмитро Вікторович (UA)</p> <p>(73) Володілець (володільці): Шматенко Олександр Петрович, просп. Героїв Сталінграда, буд. 47а, кв. 85, м. Київ, 04213 (UA), Давтян Лена Левонівна, вул. Привокзальна, буд. 8, кв. 95, м. Бориспіль, Київська обл., 08304 (UA), Соломенний Андрій Миколайович, просп. Перемоги, 34, м. Київ, 03057 (UA), Дроздова Анна Олександрівна, просп. Героїв Сталінграда, буд. 64/56, кв. 82, м. Київ, 04213 (UA), Дроздов Дмитро Вікторович, просп. Героїв Сталінграда, буд. 64/56, кв. 82, м. Київ, 04213 (UA)</p> <p>(74) Представник: ПИСАРЕНКО АНАТОЛІЙ ПРОКОПОВИЧ</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Камістад®-гель" "Stada Arzneimittel AG", Німеччина (Затверджено МОЗ України від 2019-09-13 р. № 1942. Р.п. № UA/6590/01/01, https://compendium.com.ua/dec/271618/) UA 110600 U, 10.10.2016 UA 110601 U, 10.10.2016 UA 142340 U, 25.05.2020 UA 109924 U, 25.05.2020 Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лідокаїну гідрохлорид. [on-line] [збережено в Інтернет 26.01.2020] Знайдено в Інтернет: <URL: https://web.archive.org/web/20200101000000*/https://web.archive.org/web/20200126054039/https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[17632] Декаметоксин – компендіум. [online] [збережено в Інтернет 29.11.2013] Знайдено в Інтернет: <URL: https://web.archive.org/web/20131129190628/https://compendium.com.ua/akt/68/610/decametoxinum/ Давтян Л.Л. та ін. Розроблення методики виявлення та визначення діючих речовин у складі стоматологічного гелю // Фармацевтичний журнал. – 2016. - № 2. – С. 48-52</p> |
|---|---|

UA 127141 C2
(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ КРІОГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі медицини та фармації, а саме до м'яких лікарських засобів у вигляді кріогелю та застосовується в хірургічній практиці для лікування ранового процесу. Лікарський засіб у формі кріогелю для лікування ран містить як активну діючу речовину анестезуючої дії

Продовження Додатку В₁

UA 127141 C2

лідокаїну гідрохлорид та додатково містить декаметоксин як активну речовину антимікробної дії, а як допоміжні речовини містить розчин полівінілового спирту 15 % та пропіленгліколь.

Додаток В₂

Продовження Додатку В₂

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127142** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/545 (2006.01)
A61L 15/18 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
 ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
 "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
 ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
 ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

| | |
|--|--|
| <p>(21) Номер заявки: а 2021 06717</p> <p>(22) Дата подання заявки: 29.11.2021</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 11.05.2023</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 22.12.2021, Бюл.№ 51</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 10.05.2023, Бюл.№ 19</p> | <p>(72) Винахідник(и): Шматенко Олександр Петрович (UA), Давтян Лена Левонівна (UA), Соломенний Андрій Миколайович (UA), Дроздова Анна Олександрівна (UA), Дроздов Дмитро Вікторович (UA)</p> <p>(73) Володілець (володільці): Шматенко Олександр Петрович, просп. Героїв Сталінграда, 47а, кв. 85, м. Київ, 04213 (UA), Давтян Лена Левонівна, вул. Привокзальна, 8, кв. 95, м. Бориспіль, Київська обл., 08304 (UA), Соломенний Андрій Миколайович, просп. Перемоги, 34, м. Київ, 03057 (UA), Дроздова Анна Олександрівна, просп. Героїв Сталінграда, 64/56, кв. 82, м. Київ, 04213 (UA), Дроздов Дмитро Вікторович, просп. Героїв Сталінграда, 64/56, кв. 82, м. Київ, 04213 (UA)</p> <p>(74) Представник: Писаренко Анатолій Прокопович, реєстр. №26</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: "Камістад®-гель" "Stada Arzneimittel AG", Німеччина (Затверджено МОЗ України від 2019-09-13 р. № 1942. Р.п. № UA/6590/01/01, https://compendium.com.ua/dec/271618/ Гідрогелева знеболювальна пов'язка ГелеГран з лідокаїном. [on-line] [збережено в Інтернет 19.05.2021] Знайдено в Інтернет: <URL: https://web.archive.org/web/20210519015514/https://uhoddoma.com.ua/ua/gidrogelevaznebolyuvaina-povyazka-gelgran-z-lidokainom-5-x-7-5-sm-1-sht/ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лідокаїну гідрохлорид. [on-line] [збережено в Інтернет 26.01.2020] Знайдено в Інтернет: <URL: https://web.archive.org/web/20200101000000*/https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[17632] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Метролавін. [on-line] [збережено в Інтернет 01.02.2019] Знайдено в Інтернет: <URL: https://web.archive.org/web/2020*/https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[18447] UA 138600 U, 10.12.2019 UA 35103 U, 26.08.2008 UA 97737 U, 10.04.2015 UA 89548 U, 25.04.2014</p> |
|--|--|

UA 127142 C2

Продовження Додатку В₂

UA 127142 C2

(54) ГІДРОГЕЛЕВА ПОВ'ЯЗКА З ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ В ХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини та фармації, а саме до м'яких лікарських засобів у вигляді гідрогелю та може знайти застосування в хірургічній практиці для лікування ранового процесу. Гідрогелева пов'язка як активні речовини містить цефтриаксон, лідокаїну гідрохлорид, метронідазол, а як допоміжні речовини містить натрійкарбоксиметилцелюлозу - 10 %, карбоксиметилцелюлозу - 10 %, пропіленгліколь, а підкладкою служить нетканий матеріал віскозного волокна 100 % прошивне полотно.

Додаток В₃

Продовження Додатку В₃

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127175** (13) **C2**

(51) МПК

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61P 17/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
 ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
 "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
 ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
 ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

| | |
|--|---|
| <p>(21) Номер заявки: а 2021 06716</p> <p>(22) Дата подання заявки: 29.11.2021</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 25.05.2023</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 22.12.2021, Бюл.№ 51</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 24.05.2023, Бюл.№ 21</p> | <p>(72) Винахідник(и): Давтян Лена Левонівна (UA), Шматенко Олександр Петрович (UA), Соломенний Андрій Миколайович (UA), Дроздова Анна Олександрівна (UA), Дроздов Дмитро Вікторович (UA)</p> <p>(73) Володілець (володільці): Давтян Лена Левонівна, вул. Привокзальна, 8, кв. 95, м. Бориспіль, Київська обл., 08304 (UA), Шматенко Олександр Петрович, просп. Героїв Сталінграда, 47а, кв. 85, м. Київ, 04213 (UA), Соломенний Андрій Миколайович, просп. Перемоги, 34, м. Київ, 03057 (UA), Дроздова Анна Олександрівна, просп. Героїв Сталінграда, 64/56, кв. 82, м. Київ, 04213 (UA), Дроздов Дмитро Вікторович, просп. Героїв Сталінграда, 64/56, кв. 82, м. Київ, 04213 (UA)</p> <p>(74) Представник: Писаренко Анатолій Прокопович, реєстр. №26</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: RU 2135180 C1, 27.08.1999 "Метилурацил з мірамістином" ЗАТ "ФФ "Дарниця", реєстраційний № UA/1750/01/01 з 13.06.2019, необмежений [on-line] Знайдено в Інтернет: https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=46594 UA 142340 U, 25.05.2020 UA 75446 C2, 17.04.2006 UA 147454 U, 05.05.2021 Декаметоксин – компендіум. [online] [збережено в Інтернет 29.11.2013] Знайдено в Інтернет: <URL: https://web.archive.org/web/20131129190628 https://compendium.com.ua/akt/68/610/decametoxinum/ UA 47534 U, 10.02.2010</p> |
|--|---|

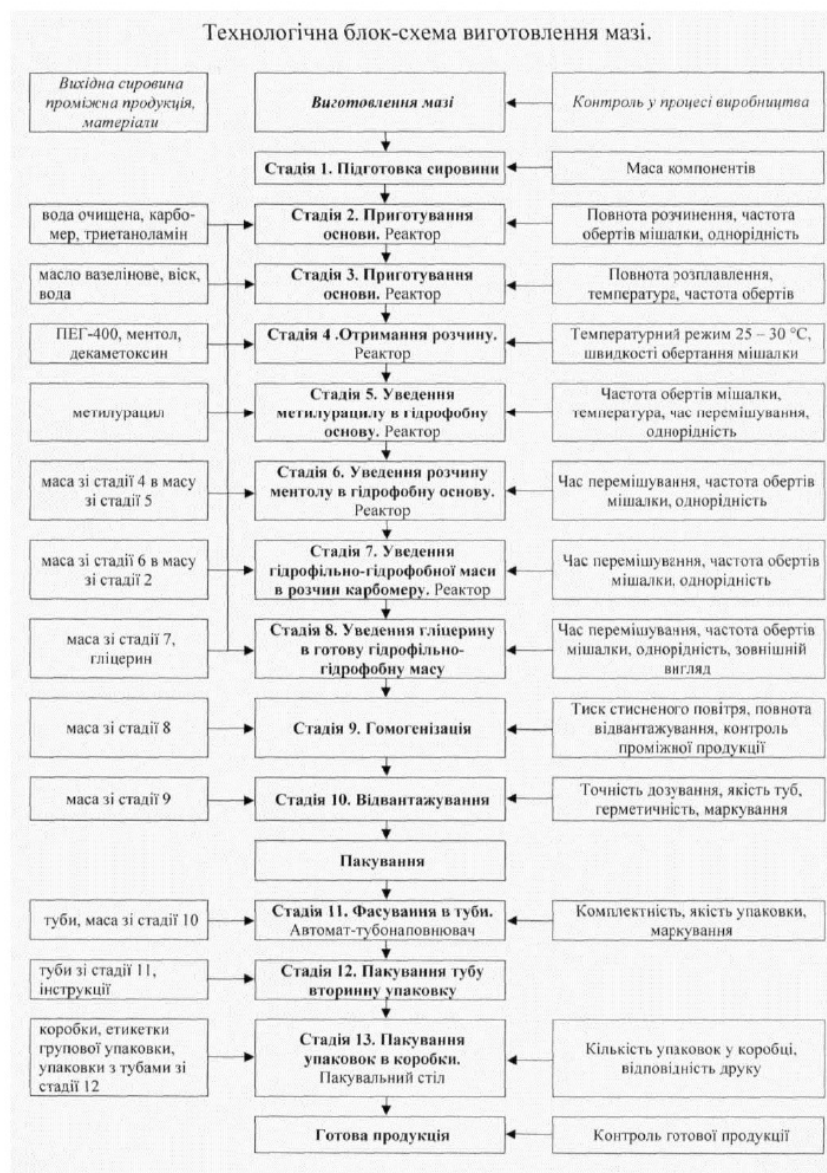
UA 127175 C2
(54) МАЗЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ В ХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі медицини та фармації, а саме до лікарських засобів у формі мазі, та може знайти застосування в хірургічній практиці для лікування ранового процесу. Мазь містить такі компоненти, мас. %:

Продовження Додатку В₃

UA 127175 C2

| | |
|---------------------|--------|
| метилурацил | 3,0 |
| декаметоксин | 0,1 |
| ментол | 0,5 |
| поліетиленоксид-400 | 10,0 |
| карбопол 940 | 1,0 |
| триетаноламін | 0,65 |
| гліцерин | 5,0 |
| вазелинове масло | 10,0 |
| емальсійний віск | 4,0 |
| вода очищена | решта. |



Додаток Г₁

УКРАЇНА



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА

ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ

СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 68822

Стаття "Marketing analysis of the drugs used for the treatment of affected military men with brain injuries"

(вид, назва твору)

Автор(и) Пleshkova Ольга Володимирівна, Шматенко Олександр Петрович, Соломенний Андрій Миколайович

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Твір оприлюднено Оpubлікування: O.P.Shmatenko, A.M.Solomenny, O.V.Pleshkova. Marketing analysis of the drugs used for the treatment of affected military men with brain injuries // Вісник фармації. - 2014. - №1(77). - С. 58-62.

(відомості про факт і дату оприлюднення твору)

29.11.2016

Дата реєстрації



Голова Державної служби
інтелектуальної
власності України
В.о. Голови А.А. Малиш

Додаток Г₂

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 107454

Науковий твір «TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF DEVELOPING THE BASICS OF SOFT MEDICINAL LOCAL ACTION»

(вид, назва твору)

Автор(и) Тарасенко Вікторія Олександрівна, Підлісний Олексій Вікторович, Коваль Аліна Сергіївна, Соломений Андрій Миколайович, Ващук Валентина Анатоліївна, Давтян Лена Левонівна, Гончаренко Наталія Володимирівна, Саханда Іванна Василівна, Наумова Маріанна Іванівна

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 18 серпня 2021 р.

**Т.в.о. Генерального директора
Державного підприємства
«Український інститут
інтелектуальної власності»**

Петро ІВАНЕНКО

Додаток Г₃

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 107526

Науковий твір «GEL-MAKING SUBSTANCES IN TECHNOLOGY OF MEDICINES»

(вид, назва твору)

Автор(и) **Соломенний Андрій Миколайович, Коваль Аліна Сергіївна**

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Твір оприлюднено: **Опублікування: Solomenny A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines // Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph. Riga : Izdevnieciba «Baltija Publishing», 2020. - P. 553-568.**

(відомості про факт і дату оприлюднення твору)

Дата реєстрації 19 серпня 2021 р.

Т.в.о. Генерального директора
Державного підприємства
«Український інститут
інтелектуальної власності»

Петро ІВАНЕНКО



Додаток Г4

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 107525

Науковий твір «The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action»

(вид, назва твору)

Автор(и) Тарасенко Вікторія Олександрівна, Волох Дмитро Степанович, Соломенний Андрій Миколайович, Давтян Лена Левонівна, Дроздова Анна Олександрівна, Шматенко Олександр Петрович, Наумова Маріанна Іванівна, Саханда Іванна Василівна

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 19 серпня 2021 р.

**Т.в.о. Генерального директора
Державного підприємства
«Український інститут
інтелектуальної власності»**

Петро ІВАНЕНКО

Додаток Д₁

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК

« 1 »

листопада

2023 р.



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу
Кріогель для зовнішнього застосування
з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином

Склад (мас. г/г):

| | |
|-----------------------------------|---------|
| Лідокаїну гідрохлорид | – 0,02 |
| Декаметоксин | – 0,001 |
| 15 % розчин полівінілового спирту | – 0,666 |
| Пропіленгліколь | – 0,333 |

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 – ДРОЗДОВА Анна Олександрівна

кафедра військової фармації
Української військово-медичної академії
здобувач – СОЛОМЕННИЙ Андрій Миколайович

Інтелектуальна власність розробників

Продовження Додатку Д₁

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 | |
|---|---------------|
| Протисана маса, г | Відхилення, % |
| До 0,1 | +/- 20 |
| Від 0,1 до 0,2 | +/- 15 |
| Від 0,2 до 0,3 | +/- 12 |
| Від 0,3 до 0,5 | +/- 10 |
| Від 0,5 до 0,8 | +/- 8 |
| Від 0,8 до 1,0 | +/- 7 |
| Від 1,0 до 2,0 | +/- 6 |
| Від 2,0 до 10,0 | +/- 5 |
| Понад 10,0 | +/- 3 |

| Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм | |
|---|---------------|
| Протисана маса, г | Відхилення, % |
| До 5 | +/- 15 |
| Від 5 до 10 | +/- 10 |
| Від 10 до 20 | +/- 8 |
| Від 20 до 30 | +/- 7 |
| Від 30 до 50 | +/- 5 |
| Від 50 до 100 | +/- 3 |
| Понад 100 | +/- 2 |

6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.


Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор

Здобувач

 Анна ДРОЗДОВА
 Андрій СОЛОМЕННИЙ

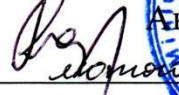
Додаток Д₂

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК

« 1 »



2023



АКТ

АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії тему «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва (виготворення) лікарського засобу для лікування ран – Кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином згідно розроблених технологічних інструкцій та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготворенні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином відповідає показникам якості.

Заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
з медичного постачання
полковник медичної служби



Руслан ПРИГУЛА

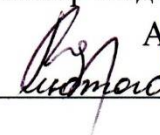
Додаток Дз

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК

« 1 »



2023 р.



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу для зовнішнього застосування з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та декаметоксином (ранова пов'язка)

Склад (мас. г/г):

| | |
|----------------------------------|--------|
| Лідокаїну гідрохлорид | – 2 |
| Метронідазолу | – 0,5 |
| Цефтриаксону | – 0,06 |
| Натрію карбоксиметилцелюлоза 10% | – 33,3 |
| Карбоксиметилцелюлоза 10% | – 33,3 |
| Пропіленгліколь | – 33,3 |

підложка: матеріал НМ ВВ 100 % холсто-прошивне

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 – ДРОЗДОВА Анна Олександрівна

кафедра військової фармації
Української військово-медичної академії
здобувач – СОЛОМЕННИЙ Андрій Миколайович

Інтелектуальна власність розробників
захищена Патентом України на корисну модель

Продовження Додатку Д₃

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 гідрогелю.

| Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у м'яких лікарських формах, при виготовленні масовим способом | |
|---|---------------|
| Протисана маса, г | Відхилення, % |
| До 0,1 | +/- 20 |
| Від 0,1 до 0,2 | +/- 15 |
| Від 0,2 до 0,3 | +/- 12 |
| Від 0,3 до 0,5 | +/- 10 |
| Від 0,5 до 0,8 | +/- 8 |
| Від 0,8 до 1,0 | +/- 7 |
| Від 1,0 до 2,0 | +/- 6 |
| Від 2,0 до 10,0 | +/- 5 |
| Понад 10,0 | +/- 3 |

| Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм | |
|---|---------------|
| Протисана маса, г | Відхилення, % |
| До 5 | +/- 15 |
| Від 5 до 10 | +/- 10 |
| Від 10 до 20 | +/- 8 |
| Від 20 до 30 | +/- 7 |
| Від 30 до 50 | +/- 5 |
| Від 50 до 100 | +/- 3 |
| Понад 100 | +/- 2 |

6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор

Здобувач

 Анна ДРОЗДОВА

 Андрій СОЛОМЕННИЙ

Додаток Д₄

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК

« 1 » *лютого* 2023 р.

АКТ

АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії тему «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу у формі гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом згідно розроблених технологічних інструкцій та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб гідрогелева пов'язка з цефтриаксоном, лідокаїну гідрохлоридом та метронідазолом відповідає показникам якості.

Заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» з медичного постачання
полковник медичної служби

Руслан ПРИТУЛА

Додаток Д5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Болівний військовий клінічний госпіталь» генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК

« 1 »

листопада 2023 р.



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу у формі мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою «МДМ-мазь»

Склад:

| | |
|---------------------|-----------|
| Метилурацил | 30 мг/г |
| Декаметоксин | 1 мг/г |
| Ментол | 5 мг/г |
| Поліетиленоксид-400 | 100 мг/г |
| Карбопол 940 | 10 мг/г |
| Триетаноламін | 6,5 мг/г |
| Гліцерин | 50 мг/г |
| Вазелінове масло | 100 мг/г |
| Емульсійний віск | 40 мг/г |
| Вода очищена до | 1000 мг/г |

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 – ДРОЗДОВА Анна Олександрівна
кафедра військової фармації
Української військово-медичної академії
здобувач – СОЛОМЕННИЙ Андрій Миколайович

Інтелектуальна власність розробників

Продовження Додатку Д₅

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 мазі.

| Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у м'яких лікарських формах, при виготовленні масовим способом | |
|---|---------------|
| Протисана маса, г | Відхилення, % |
| До 0,1 | +/- 20 |
| Від 0,1 до 0,2 | +/- 15 |
| Від 0,2 до 0,3 | +/- 12 |
| Від 0,3 до 0,5 | +/- 10 |
| Від 0,5 до 0,8 | +/- 8 |
| Від 0,8 до 1,0 | +/- 7 |
| Від 1,0 до 2,0 | +/- 6 |
| Від 2,0 до 10,0 | +/- 5 |
| Понад 10,0 | +/- 3 |

| Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм | |
|---|---------------|
| Протисана маса, г | Відхилення, % |
| До 5 | +/- 15 |
| Від 5 до 10 | +/- 10 |
| Від 10 до 20 | +/- 8 |
| Від 20 до 30 | +/- 7 |
| Від 30 до 50 | +/- 5 |
| Від 50 до 100 | +/- 3 |
| Понад 100 | +/- 2 |

6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор

Здобувач

 Анна ДРОЗДОВА

 Андрій СОЛОМЕННИЙ

Додаток Д₆

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби

« 1 » *Лютиса* 2023 р.
Анатолій КАЗМІРЧУК



АКТ

АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії тему «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу у формі мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою «МДМ-мазь» згідно розроблених технологічних інструкцій та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб мазь із метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою «МДМ-мазь» відповідає показникам якості.

Заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
з медичного постачання
полковник медичної служби

Руслан ПРИТУЛА

Додаток Д₇

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач аптеки № 9

ТОВ «АНЕЛА»

м. Київ, вул. Білоруська, 17



Чичирко Т.В.

« 2 » *березня* 2023 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу
Кріогель для зовнішнього застосування
з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином

Склад (мас. г/г):

| | |
|-----------------------------------|---------|
| Лідокаїну гідрохлорид | – 0,02 |
| Декаметоксин | – 0,001 |
| 15 % розчин полівінілового спирту | – 0,666 |
| Пропіленгліколь | – 0,333 |

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 – ДРОЗДОВА Анна Олександрівна
 кафедра військової фармації
 Української військово-медичної академії
 здобувач – СОЛОМЕННИЙ Андрій Миколайович

Інтелектуальна власність розробників

Продовження Додатку Д₇

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 | |
|---|---------------|
| Протисана маса, г | Відхилення, % |
| До 0,1 | +/- 20 |
| Від 0,1 до 0,2 | +/- 15 |
| Від 0,2 до 0,3 | +/- 12 |
| Від 0,3 до 0,5 | +/- 10 |
| Від 0,5 до 0,8 | +/- 8 |
| Від 0,8 до 1,0 | +/- 7 |
| Від 1,0 до 2,0 | +/- 6 |
| Від 2,0 до 10,0 | +/- 5 |
| Понад 10,0 | +/- 3 |

| Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм | |
|---|---------------|
| Протисана маса, г | Відхилення, % |
| До 5 | +/- 15 |
| Від 5 до 10 | +/- 10 |
| Від 10 до 20 | +/- 8 |
| Від 20 до 30 | +/- 7 |
| Від 30 до 50 | +/- 5 |
| Від 50 до 100 | +/- 3 |
| Понад 100 | +/- 2 |

6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор



Анна ДРОЗДОВА

Здобувач



Андрій СОЛОМЕННИЙ

Додаток Д₈

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач аптеки № 9

ТОВ «АНЕЛА»

м. Київ, вул. Білоруська, 17

Чичирко Т.В.

« 2 » березня 2023 р.**АКТ****АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)**

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії тему «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва (виготовлення) лікарського засобу для лікування ран – Кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином згідно розроблених технологічних інструкцій та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином відповідає показникам якості.

Завідувач аптеки № 9

ТОВ «АНЕЛА»

м. Київ, вул. Білоруська, 17



Чичирко Т.В.

Додаток Д₉

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач аптеки № 9

ТОВ «АНЕЛА»

м. Київ, вул. Білоруська, 17

Чичирко Т.В.

« 2 » березня 2023 р.



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
 по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу
 для зовнішнього застосування з лідокаїну гідрохлоридом,
 цефтриаксоном та декаметоксином (ранова пов'язка)

Склад (мас. г/г):

| | |
|----------------------------------|--------|
| Лідокаїну гідрохлорид | – 2 |
| Метронідазолу | – 0,5 |
| Цефтриаксону | – 0,06 |
| Натрію карбоксиметилцелюлоза 10% | – 33,3 |
| Карбоксиметилцелюлоза 10% | – 33,3 |
| Пропіленгліколь | – 33,3 |

підложка: матеріал НМ ВВ 100 % холсто-прошивне

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 – ДРОЗДОВА Анна Олександрівна,
 кафедра військової фармації
 Української військово-медичної академії
 здобувач – СОЛОМЕННИЙ Андрій Миколайович

Інтелектуальна власність розробників
захищена Патентом України на корисну модель

Продовження Додатку Д₉

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 гідрогелю.

| 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



Анна ДРОЗДОВА

Здобувач



Андрій СОЛОМЕННИЙ

Додаток Д₁₀

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач аптеки № 9

ТОВ «АНЕЛА»

м. Київ, вул. Білоруська, 17

Чичирко Т.В.

« 2 » Березня 2023 р.**АКТ****АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)**

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії тему «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу у формі гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом згідно розроблених технологічних інструкцій та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб гідрогелева пов'язка з цефтриаксоном, лідокаїну гідрохлоридом та метронідазолом відповідає показникам якості.

Завідувач аптеки № 9

ТОВ «АНЕЛА»

м. Київ, вул. Білоруська, 17



Чичирко Т.В.

Додаток Д₁₁

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач аптеки № 9

ТОВ «АНЕЛА»

м. Київ, вул. Білоруська, 17



Чичирко Т.В.

« 2 » березня 2023 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу
у формі мазі з метилурацилом, декаметоксином та
ментолом під умовною назвою «МДМ-мазь»

Склад:

| | |
|---------------------|-----------|
| Метилурацил | 30 мг/г |
| Декаметоксин | 1 мг/г |
| Ментол | 5 мг/г |
| Поліетиленоксид-400 | 100 мг/г |
| Карбопол 940 | 10 мг/г |
| Триетаноламін | 6,5 мг/г |
| Гліцерин | 50 мг/г |
| Вазелінове масло | 100 мг/г |
| Емульсійний віск | 40 мг/г |
| Вода очищена до | 1000 мг/г |

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 – ДРОЗДОВА Анна Олександрівна

кафедра військової фармації
Української військово-медичної академії
здобувач – СОЛОМЕННИЙ Андрій Миколайович

Інтелектуальна власність розробників

Продовження Додатку Д₁₁

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 мазі.

| Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у м'яких лікарських формах, при виготовленні масовим способом | |
|---|---------------|
| Протисана маса, г | Відхилення, % |
| До 0,1 | +/- 20 |
| Від 0,1 до 0,2 | +/- 15 |
| Від 0,2 до 0,3 | +/- 12 |
| Від 0,3 до 0,5 | +/- 10 |
| Від 0,5 до 0,8 | +/- 8 |
| Від 0,8 до 1,0 | +/- 7 |
| Від 1,0 до 2,0 | +/- 6 |
| Від 2,0 до 10,0 | +/- 5 |
| Понад 10,0 | +/- 3 |

| Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм | |
|---|---------------|
| Протисана маса, г | Відхилення, % |
| До 5 | +/- 15 |
| Від 5 до 10 | +/- 10 |
| Від 10 до 20 | +/- 8 |
| Від 20 до 30 | +/- 7 |
| Від 30 до 50 | +/- 5 |
| Від 50 до 100 | +/- 3 |
| Понад 100 | +/- 2 |

6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор



Анна ДРОЗДОВА

Здобувач



Андрій СОЛОМЕННИЙ

Додаток Д₁₂

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач аптеки № 9
ТОВ «АНЕЛА»
м. Київ, вул. Білоруська, 17



Чичирко Т.В.

« 2 » березня 2023 р.

АКТ

АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії тему «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу у формі мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою «МДМ-мазь» згідно розроблених технологічних інструкцій та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб мазь із метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою «МДМ-мазь» відповідає показникам якості.

Завідувач аптеки № 9
ТОВ «АНЕЛА»
м. Київ, вул. Білоруська, 17



Чичирко Т.В.

Додаток Е₁**ЗАТВЕРДЖУЮ**Виконавчий директор
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»Олександр ЯЦЮК
_____ 2021 р.**АКТ****АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА**

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії Соломенного А. М. були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу у вигляді кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином згідно розробленого проєкту технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється у промислових умовах. Одержаний лікарський засіб у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином відповідає показникам якості згідно проєкту МКЯ.

Уповноважена особа

A handwritten signature in blue ink, written over a horizontal line. Below the line, the word '(підпис)' is printed.

A handwritten signature in blue ink, written over a horizontal line. Below the line, the text '(П.І.Б.)' is printed.

Додаток Е₂**ЗАТВЕРДЖУЮ**Виконавчий директор
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»Олександр ЯЦЮК
_____ 2021 р.

ПЛАН ВПРОВАДЖЕННЯ ІННОВАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Згідно плану впровадження інноваційних лікарських засобів у виробництва АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ» оригінальний лікарський засіб у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином буде впроваджено у виробництво АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ» до 2026 р.

Уповноважена особа
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

(підпис)

(П.І.Б.)

Додаток Е₃**ЗАТВЕРДЖУЮ**Виконавчий директор
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»Олександр ЯЦЮК
_____ 2021 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Запропонована технологія повністю відтворюється у промислових умовах. Одержаний лікарський засіб у вигляді кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином відповідає показникам якості згідно проекту МКЯ. Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії Соломенного А. М. були використані при опрацюванні технології лікарського засобу у вигляді м'яких лікарських засобів.

Розроблена технологія кріогелю апробована в умовах промислового виробництва згідно проектів технологічного регламенту.

Відтворюваність технології доведена в процесі виробництва дослідно-промислових серій.

Розроблені методики контролю якості продемонстрували відтворюваність в умовах лабораторії відділу контролю якості.

Одержані результати відповідають вимогам розробки лікарських засобів та будуть враховані в плануванні розробки та реєстрації нових препаратів підприємства.

Уповноважена особа
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

(підпис)

(П.І.Б.)

Додаток Е4

Україна, м. Київ
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»**УЗГОДЖЕНО**Начальник Української військово-медичної академії
професорВалерій САВИЦЬКИЙ
_____ 2021 р.**ЗАТВЕРДЖУЮ**Виконавчий директор
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»Олександр ЯЦЮК
_____ 2021 р.**ПРОЄКТ****ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ**

на виробництво

Кріогель з лідокаїну гідрохлоридом
та декаметоксином

5 см x 5 см (350 мкм)

Чинний разом з Досє виробничої дільниці
ДВД

Регламент є власністю АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»
і не може бути повністю або частково
відтворений, тиражований, розповсюджений
без дозволу АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

Продовження Додатку Е₄

Зберігання, реєстраційний номер, номер серії, термін придатності, штриховий код.

На пачці додатково вказують перелік допоміжних речовин, «розроблено спільно з Українською військово-медичною академією», м. Київ

На етикетці групової тари додатково вказують кількість упаковок.
Транспортне маркування відповідно ГОСТ 14192-77.
Групова і транспортна тара відповідно ГОСТ 17768-90.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

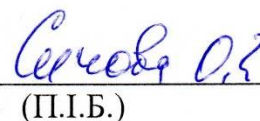
В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 С, у сухому та захищеному від світла місці.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Уповноважена особа


(підпис)


(П.І.Б.)

Додаток Е₅**ПРОЄКТ****ЗАТВЕРЖЕНО**

Наказ Міністерства охорони здоров'я
України _____ № _____
Реєстраційне посвідчення
№ _____

Заявник, країна: АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ», Україна

Виробник, країна: АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ», Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**Кріогель з лідокаїну гідрохлоридом
та декаметоксином**

Ранова пов'язка

5 см х 5 см (350 мкм)

Додаток Е₆**ЗАТВЕРДЖУЮ**Виконавчий директор
ТОВ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»Олександр ЯЦЮК
_____ 2021 р.**АКТ****АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА**

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії Соломенного А. М. були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу у вигляді гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом згідно розробленого проекту технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється у промислових умовах. Одержаний лікарський засіб у вигляді гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом відповідає показникам якості згідно проекту МКЯ.

Уповноважена особа

(підпис)

(П.І.Б.)

Додаток Е₈**ЗАТВЕРДЖУЮ**Виконавчий директор
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»Александр ЯЦЮК
« 14 » Ідентифікаційний код 00480862 2021 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Запропонована технологія повністю відтворюється у промислових умовах. Одержаний лікарський засіб у вигляді гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом відповідає показникам якості згідно проекту МКЯ. Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії Соломенного А. М. були використані при опрацюванні технології лікарського засобу у вигляді м'яких лікарських засобів.

Розроблена технологія гідрогелевої пов'язки апробована в умовах промислового виробництва згідно проектів технологічного регламенту.

Відтворюваність технології доведена в процесі виробництва дослідно-промислових серій.

Розроблені методики контролю якості продемонстрували відтворюваність в умовах лабораторії відділу контролю якості.

Одержані результати відповідають вимогам розробки лікарських засобів та будуть враховані в плануванні розробки та реєстрації нових препаратів підприємства.

Уповноважена особа
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

(підпис)

(П.І.Б.)

Додаток Е₉

Україна, м. Київ
 АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

УЗГОДЖЕНО

Начальник Української військово-медичної академії
 професор

Валерій САВИЦЬКИЙ
 «_____» _____ 2021 р.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Виконавчий директор
 АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

Олександр ЯЦЮК
 «_____» _____ 2021 р.

**ПРОЄКТ****ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ**

на виробництво

Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном
 та метронідазолом, ранова пов'язка

5 см x 5 см (400 мкм)

Чинний разом з Досьє виробничої дільниці
 ДВД

Регламент є власністю АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»
 і не може бути повністю або частково
 відтворений, тиражований, розповсюджений
 без дозволу АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

Продовження Додатку Е₉

Зберігання, реєстраційний номер, номер серії, термін придатності, штриховий код.

На пачці додатково вказують перелік допоміжних речовин, «розроблено спільно з Українською військово-медичною академією», м. Київ

На етикетці групової тари додатково вказують кількість упаковок.
Транспортне маркування відповідно ГОСТ 14192-77.
Групова і транспортна тара відповідно ГОСТ 17768-90.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

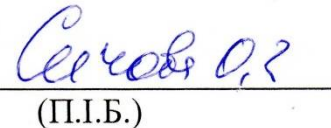
В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 С, у сухому та захищеному від світла місці.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Уповноважена особа


(підпис)


(П.І.Б.)

Додаток Е₁₀**ПРОЄКТ****ЗАТВЕРЖЕНО**

Наказ Міністерства охорони здоров'я
України _____ № _____
Ресстраційне посвідчення
№ _____

Заявник, країна: АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ», Україна

Виробник, країна: АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ», Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом,
цефтриаксоном та метронідазолом**

Ранова пов'язка

5 см х 5 см (400 мкм)

Додаток Е₁₁**ЗАТВЕРДЖУЮ**Виконавчий директор
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

Олександр ЯЦЮК

_____ 2021 р.

АКТ**АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА**

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії Соломенного А. М. були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу у вигляді мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом згідно розробленого проєкту технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється у промислових умовах. Одержаний лікарський засіб у вигляді мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом відповідає показникам якості згідно проєкту МКЯ.

Уповноважена особа

(підпис)

(П.І.Б.)

Додаток Е₁₂

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Виконавчий директор
 АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»



Олександр ЯЦЮК

_____ 2021 р.

**ПЛАН ВПРОВАДЖЕННЯ
 ІННОВАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Згідно плану впровадження інноваційних лікарських засобів у виробництва АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ» оригінальний лікарський засіб у вигляді мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом буде впроваджено у виробництво АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ» до 2026 р.

Уповноважена особа
 АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

Сереєв
 (підпис)

Сичов О.Г.
 (П.І.Б.)

Додаток Е₁₃**ЗАТВЕРДЖУЮ**Виконавчий директор
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

Олександр ЯЦЮК

_____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Запропонована технологія повністю відтворюється у промислових умовах. Одержаний лікарський засіб у вигляді мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом відповідає показникам якості згідно проекту МКЯ. Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії Соломенного А. М. були використані при опрацюванні технології лікарського засобу у вигляді м'яких лікарських засобів.

Розроблена технологія мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом апробована в умовах промислового виробництва згідно проектів технологічного регламенту.

Відтворюваність технології доведена в процесі виробництва дослідно-промислових серій.

Розроблені методики контролю якості продемонстрували відтворюваність в умовах лабораторії відділу контролю якості.

Одержані результати відповідають вимогам розробки лікарських засобів та будуть враховані в плануванні розробки та реєстрації нових препаратів підприємства.

Уповноважена особа
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

 A handwritten signature in blue ink, written over a horizontal line.

(підпис)

 Handwritten initials 'Сичов О.2' in blue ink, written over a horizontal line.

(П.І.Б.)

Додаток Е₁₄Україна, м. Київ
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»**УЗГОДЖЕНО**Начальник Української військово-
медичної академії
професор«  Вадим САВИЦЬКИЙ
2021 р.**ЗАТВЕРДЖУЮ**Виконавчий директор
АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»«  Олександр ЯЦЮК
2021 р.ПРОЄКТ**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ**

на виробництво

Мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом

по 25 г у тубі та пачці

Чинний разом з Досьє виробничої дільниці

ДВД

Регламент є власністю АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

і не може бути повністю або частково
відтворений, тиражований, розповсюджений
без дозволу АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

Продовження Додатку Е₁₄**УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ**

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 С, в захищеному від світла місці.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Уповноважена особа

Сергеев
(підпис)

Сичов О.Г.
(П.І.Б.)

Додаток Е15

ПРОЄКТ**ЗАТВЕРЖЕНО**

Наказ Міністерства охорони здоров'я
України _____ № _____
Ресстраційне посвідчення
№ _____

Заявник, країна: АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ», Україна

Виробник, країна: АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ», Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**Мазь з метилурацилом, декаметоксином
та ментолом**

Мазь

по 25 г у тубі та пачці

Додаток Е₁₆**ЗАТВЕРДЖУЮ:**Генеральний директор
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Ю. М. Здаревська

« 15 » « 08 » 2020 р.

**ПЛАН ВПРОВАДЖЕННЯ ІННОВАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Згідно плану впровадження інноваційних лікарських засобів будуть впроваджено у виробництво ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» оригінальний лікарський засіб «Мазь з метилурацилом та декаметоксином», мазь у термін до 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник генерального директора з науки

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

 С. О. Фесенко

Додаток Е₁₇**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Генеральний директор

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Ю. М. Здаревська

«15» «06» 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Запропонована технологія повністю відтворюється у промислових умовах. Одержаний лікарський засіб у вигляді мазі з метилурацилом та декаметоксином відповідає показникам якості згідно проекту МКЯ. Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії Соломенного А. М. були використані при опрацюванні технології лікарського засобу у вигляді м'яких лікарських засобів.

Розроблена технологія мазі апробована в умовах промислового виробництва згідно проектів технологічного регламенту.

Відтворюваність технології доведена в процесі виробництва дослідно-промислових серій.

Розроблені методики контролю якості продемонстрували відтворюваність в умовах лабораторії відділу контролю якості.

Одержані результати відповідають вимогам розробки лікарських засобів та будуть враховані в плануванні розробки та реєстрації нових препаратів підприємства.

Відповідальний за впровадження:

Заступник генерального директора з науки

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

С. О. Фесенко

Додаток Е₁₈

УКРАЇНА, м. КИЇВ
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

УЗГОДЖЕНО:

Начальник Української військово-медичної академії
проф. В. Л. Савицький

« 15 » « 06 » 2020 р.

**ЗАТВЕРДЖУЮ:**

Генеральний директор
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Ю. М. Здаревська

« 15 » « 06 » 2020 р.

ПРОЕКТ

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ

виробництва

Мазь з метилурацилом та декаметоксином, мазь

по 25 г у тубі та пачці

Чинний разом з Досьє виробничої дільниці

ДВД 64-23518596-01

Регламент є власністю ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» і не може бути повністю чи частково відтворений, тиражований, розповсюджений без дозволу ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Продовження Додатку Е₁₈**УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ**

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25⁰С, в захищеному від світла місці.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Генеральний директор
ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"



Ю. М. Здаревська

Додаток Е₁₉**ПРОЕКТ****ЗАТВЕРДЖЕНО****Наказ Міністерства охорони
здоров'я України**

№ _____

Реєстраційне посвідчення

№ _____

Заявник, країна: Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр
«Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна

Виробник, країна: Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий
центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**Мазь з метилурацилом та декаметоксином****Мазь****по 25 г у тубі та пачці**

Додаток Ж₁**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»

генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК

« 1 » лютого 2023 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyi et al. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisnyy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomennyi, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у практичній діяльності фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».

5. **Термін впровадження:** « ___ » протгесам 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія дозволяє якісно виготовляти лікарські засоби в умовах аптеки (в лабораторних умовах) відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь». | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів (відділень) медичного постачання військово-медичних клінічних центрів (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»

з медичного постачання

полковник медичної служби

« 1 » лютого 2023 року

Руслан ПРИТУЛА

Додаток Ж₂

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Військово-медичного клінічного центру
Західного регіону

полковник медичної служби

Володимир КНИГИНИЦЬКИЙ

«10» лютого 2023 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyi et al. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisnyy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomennyi, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. **Рекомендовано впровадити до використання у практичній діяльності медичного постачання** Військово-медичного клінічного центру Західного регіону.

5. **Термін впровадження:** «10» лютого 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія дозволяє якісно виготовляти лікарські засоби в умовах аптеки (в лабораторних умовах) відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Західного регіону. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів (відділень) медичного постачання військово-медичних клінічних центрів (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Військово-медичного клінічного центру

Західного регіону з медичного постачання

полковник медичної служби

«10» лютого 2023 року

Оксана МАГАЛЬ

Додаток Ж₃

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Військово-медичного клінічного центру
Південного регіону
полковник медичної служби

Роман КАЛЬЧУК

« 1 » березня 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomenny et al. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomennyi, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону.

5. **Термін впровадження:** « ____ » _____ 20 ____ року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія дозволяє якісно виготовляти лікарські засоби в умовах аптеки (в лабораторних умовах) відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів (відділень) медичного постачання військово-медичних клінічних центрів (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:

Помічник начальника центру - провізор
Військово-медичного клінічного центру Південного регіону
працівник ЗСУ

Олексій ГОЛЮК

« 1 » березня 2023 року

Додаток Ж₄

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Військово-медичного клінічного центру
 Північного регіону
 полковник медичної служби

Едуард ХОРОШУН

« 7 » 02 / 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyy et al. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomenniy A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomennyy, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Північного регіону.

5. **Термін впровадження:** « фотелоч » 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія дозволяє якісно виготовляти лікарські засоби в умовах аптеки (в лабораторних умовах) відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Північного регіону. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів (відділень) медичного постачання військово-медичних клінічних центрів (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Військово-медичного клінічного центру
 Північного регіону з медичного постачання
 полковник медичної служби

« 7 » 02 / 2023 року

Ярослав ЛЕХМАК

Додаток Ж₅

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Головного військово-медичного
клінічного центру (Центральний клінічний
госпіталь)

полковник медичної служби

Володимир ЛОПАЙЧУК

«21» 12 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Московська, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyu, V. Vaschuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhanda, M. Naumova. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomennyi, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у практичній діяльності відділу медичного постачання Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь).

5. **Термін впровадження:** «___» *протечка* 2021 року.

6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:**

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія виготовлення дозволяє якісно виготовити лікарські засоби в лабораторних умовах відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності відділу медичного постачання Головного військово-медичного клінічного центру «Центральний клінічний госпіталь» | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Помічник начальника Головного центру -
начальник відділу медичного постачання
майор медичної служби

«20» 12 2021 року



Наталія КОВАЛЬ

Додаток З₁

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії
доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ

« 9 » лютого 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyi et al. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisnyy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomennyi, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.

5. **Термін впровадження:** « » лютого 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія дозволяє якісно виготовляти лікарські засоби в умовах аптеки (в лабораторних умовах) відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

7. **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,
заслужений працівник освіти України

« 9 » лютого 2023 року

Олександр ШМАТЕНКО

Додаток З₂

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Перший проректор НУОЗ України
 імені П. Л. Шупика
 член-кор. НАМН України,
 професор Ю.П. Вдовиченко
 «26» 01 2022 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Московська, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomenny, V. Vaschuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhanda, M. Naumova. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomenny A. M., Pidlisnyy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomennyi, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика.

4. **Термін впровадження:** «процесом» 2022 року.

5. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія виготовлення дозволяє якісно виготовити лікарські засоби в умовах аптеки (в лабораторних умовах) відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

6. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України

імені П. Л. Шупика

доктор фармацевтичних наук, професор

«26» 01 2022 року

А. О. Дроздова

Додаток З₃

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного університету
 доктор медичних наук, професор
 Інна ВЛАДИМИРОВА
 «26» _____ 2022 року


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.
- Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.
01015, м. Київ, вул. Московська, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.
- Джерела інформації:**
 Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyu, V. Vaschuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhanda, M. Naumova. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.
 Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.
 Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomennyi, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.
- Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету.
- Термін впровадження:** «26» фотеман 2022 року.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія виготовлення дозволяє якісно виготовити лікарські засоби в умовах аптеки (в лабораторних умовах) відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

- Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри товарознавства
 Національного фармацевтичного університету
 доктор фармацевтичних наук, професор
 «26» сіме 2022 року

 Інна БАРАНОВА

Додаток З₄

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор

Андрій ФЕДОСОВ

« 15 » лютого 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyu et al. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisnyy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomennyi, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

5. **Термін впровадження:** « лютого » 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія дозволяє якісно виготовляти лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

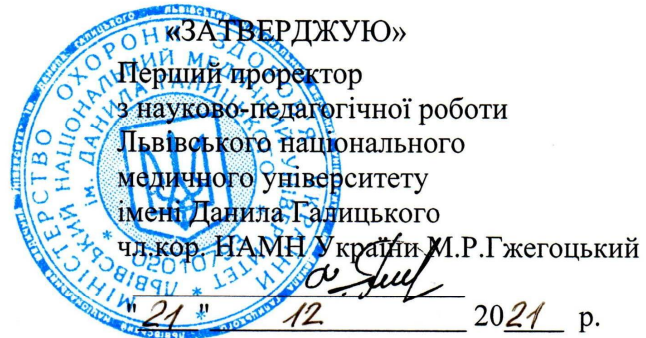
Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри промислової фармації та економіки
Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор

« 15 » лютого 2023 року



Олег ШПИЧАК

Додаток З₅

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. Установа, її адреса, виконавці: Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації; 01015, м. Київ, вул. Московська, 45/1.

Здобувач – Соломенний А.М.

3. Джерела інформації:

3.1. Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyy, V. Vaschuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhanda, M. Naumova. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects / V. O Tarasenko, L. L. Davtian, A. M. Solomenniy, O. V. Pidlisniy. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

3.3. Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomenniy, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького при вивченні тем «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування».

5. Термін впровадження: протягом 2020/2021 н. р.

6. Ефективність впровадження:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що впроваджує |
| Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри. | | |

Відповідальні за впровадження:

Доцент кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького

К. Ф. Ващенко

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького, д.фарм.н., доцент

С. Б. Білоус

Додаток З₆

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного університету «Львівська
політехніка»

Олег ДАВИДЧАК

2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Московська, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyi, V. Vaschuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhand, M. Naumova. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisnyy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomennyi, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhand. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»

5. **Термін впровадження:** «29» червня 2021 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія виготовлення дозволяє якісно виготовити лікарські засоби в умовах аптеки (в лабораторних умовах) відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»

доктор хімічних наук, професор
«29» червня 2021 року

Віра ЛУБЕНЕЦЬ

Додаток З₇

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова

академік НАМН України, професор

Василь МОРОЗ

05 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Московська, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyu, V. Vaschuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhanda, M. Naumova. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomennyi, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

5. **Термін впровадження:** січень–травень 2021 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія виготовлення дозволяє якісно виготовити лікарські засоби в умовах аптеки (в лабораторних умовах) відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації Вінницького національного
медичного університету імені М.І. Пирогова
доктор фармацевтичних наук, професор

Олена КРИВОВ'ЯЗ

«18» травня 2021 року Протокол № 16

Додаток З₈

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Одеського національного медичного
університету

доктор медичних наук, професор

Валерій ЗАПОРОЖАН
2022 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Московська, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyy, V. Vaschuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhanda, M. Naumova. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomenniy A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomenniy, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** « » чотирма 2022 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія виготовлення дозволяє якісно виготовити лікарські засоби в умовах аптеки (в лабораторних умовах) відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації та економіки фармації

Одеського національного медичного університету

доктор фармацевтичних наук, професор

«26» 01 2022 року

Ліана УНГУРЯН

Додаток 3₉

ЗАТВЕРДЖУЮ

В. О. Шевчук, проректора з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського
доктор медичних наук



О. О. Шевчук
06 _____ 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Московська, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyy, V. Vaschuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhand, M. Naumova. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomenniy A. M., Pidlisnyy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomenniy, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhand. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

5. **Термін впровадження:** «29» листопада 2021 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія виготовлення дозволяє якісно виготовити лікарські засоби в умовах аптеки (в лабораторних умовах) відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків Тернопільського національного
медичного університету імені І.Я. Горбачевського
доктор фармацевтичних наук, професор

«29» серпня 2021 року

Т.А.ГРОШОВИЙ

Додаток З₁₀

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор з науково-педагогічної роботи та навчальної роботи
Запорізького державного медичного університету
доцент

С.А. Моргунцова

«26» 01 2022 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних сил України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації.

01015, м. Київ, вул. Московська, 45/1. Здобувач – Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyu, V. Vaschuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhanda, M. Naumova. *Arch Pharma Pract.* 2020. 11(1). P. 92-99.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. Vol. 1, № 4. P. 37-39.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / Viktoria Tarasenko, Dmytro Volokh, Andrii Solomennyi, Lena Davtian, Anna Drozdova, Oleksandr Shmatenko, Mariana Naumova, Ivanna Sakhanda. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32-36.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** «протезом» 2022 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія виготовлення дозволяє якісно виготовити лікарські засоби в умовах аптеки (в лабораторних умовах) відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

7. **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

В. В. ГЛАДИШЕВ

«26» 01 2022 року

Додаток З₁₁**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
доц. І. І. Солонинко

«22»

02

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів місцевої дії для лікування ран військовослужбовців

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ. А. О. Дроздова, А. М. Соломенний

3. Джерела інформації:

3.1. Дроздова А.О., Соломенний А.М. Теоретико-експериментальне обґрунтування технології створення фармацевтичної композиції у формі криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином : методичні рекомендації. Київ : МОЗУ, УВМА, 2023. 40 с.

3.2. The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyy et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12, Iss. 6. P. 32–36. (Web of Science).

3.3. Solomenny A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines. Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph. Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 553–567. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.

3.4. Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyy et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 130–136. (Web of Science).

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького при вивченні теми «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування».

5. Термін впровадження: протягом 2023-2024 н.р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри. | | |

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького, д. фарм. н., професор

С.Б. Білоус

Додаток З₁₂

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного університету
«Львівська політехніка»
Давидчак О.Р.
«27» лютого 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**
Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів місцевої дії для лікування ран військовослужбовців
2. **Ким запропоновано, установа, адреса, виконавці:**
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ.
Автори: Дроздова А.О., Соломенний А.М.
3. **Джерела інформації:**
 1. Дроздова А.О., Соломенний А.М. Теоретико-експериментальне обґрунтування технології створення фармацевтичної композиції у формі криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином : методичні рекомендації. Київ : МОЗУ, УВМА, 2023. 40 с.
 2. Solomenny A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines. Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph. Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 553–567. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.
 3. Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyu et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 130–136. (Web of Science).
 4. Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomenniy A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1, Iss. 4. P. 37–39.
4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчально-дослідному процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» при вивченні дисциплін «Промислова технологія фармацевтичних виробництв», «Фармакокінетика», «Фармацевтична хімія».
5. **Термін впровадження:** з «27» лютого 2023 року.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропоновані технологічні та біофармацевтичні аспекти створення фармацевтичної композиції у формі криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином дозволяють якісно виготовляти лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в методичних рекомендаціях. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та можуть бути використані у науково-дослідній роботі студентів та науковій роботі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології. | | |

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»
д.х.н., професор

«27» лютого 2023 року

 В.І. Лубенець

Додаток З₁₃

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
доктор медичних наук, професор ЗВО



Олег ВЛАСЕНКО

« 2 березня » 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів місцевої дії для лікування ран військовослужбовців
- Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ.
- Автори:** Дроздова А.О., Соломенний А.М.
- Джерела інформації:**
 - Solomenny A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines. Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph. Riga : Izdevnieciba «Baltija Publishing», 2020. P. 553–567. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.
 - Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyy et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 130–136. (Web of Science).
 - The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyy et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12, Iss. 6. P. 32–36. (Web of Science).
 - Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisnyy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1, Iss. 4. P. 37–39.
 - Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури) / О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, Т. В. Приходько, А. М. Соломенний, Р. Л. Притула, Г. Б. Семенченко, Н. О. Тахтаулова. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1, № 1. С. 50–63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.
- Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.
- Термін впровадження:** вересень 05.09.2022 – 17.02.2023 р.
- 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 з розділу «М'які лікарські засоби». | | |

- Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Розглянуто на засіданні кафедри фармації «20» лютого 2023 року, протокол № 12.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова
доктор фармацевтичних наук, професор ЗВО

Олена КРИВОВ'ЯЗ

Додаток З₁₄

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Одеського національного медичного
університету

доктор медичних наук, професор

Валерій ЗАПОРОЖАН

«15» лютого 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів місцевої дії для лікування ран військовослужбовців
- Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ.
- Автори:** Дроздова А.О., Соломенний А.М.
- Джерела інформації:**
Дроздова А.О., Соломенний А.М. Теоретико-експериментальне обґрунтування технології створення фармацевтичної композиції у формі криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином : методичні рекомендації. Київ : МОЗУ, УВМА, 2023. 40 с.
The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, A. Solomenny, A. Pidlisnyy et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12, Iss. 6. P. 32–36. (Web of Science).
Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomenny A. M., Pidlisnyy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1, Iss. 4. P. 37–39.
Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури) / О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, Т. В. Приходько, А. М. Соломенний, Р. Л. Притула, Г. Б. Семенченко, Н. О. Тахтаулова. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1, № 1. С. 50–63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.
Solomenny A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines. Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph. Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 553–567. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.
- Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету.
- Термін впровадження:** «15» лютого 2023 року.
- 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. | | |

- Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідуючого кафедри організації та економіки фармації
Одеського національного медичного університету
кандидат фармацевтичних наук, доцент

Оксана БСЛЯЄВА

«15» лютого 2023 року

Додаток З₁₅

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського

професор

Іван КЛІЩ

«15» лютого 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів місцевої дії для лікування ран військовослужбовців
- Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ.
- Автори:** Дроздова А.О., Соломенний А.М.
- Джерела інформації:**

Дроздова А.О., Соломенний А.М. Теоретико-експериментальне обґрунтування технології створення фармацевтичної композиції у формі криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином : методичні рекомендації. Київ : МОЗУ, УВМА, 2023. 40 с.

Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці / О. П. Шмагенько, Л. Л. Давтян, А. М. Соломенний, А. О. Дроздова, Д. В. Дроздов : пат. 150218 Україна: МПК А61К 9/70, А61К 31/167, А61К 31/545, А61L 15/18, А61L 15/42, А61L 15/44. № u202106720; заявл. 29.11.2021; опубл. 12.01.22, Бюл. № 2. 5 с.

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomenniy A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1, Iss. 4. P. 37–39.

The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, A. Solomennyy, A. Pidlisnyy et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12, Iss. 6. P. 32–36. (Web of Science).

5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

6. **Термін впровадження:** «15» лютого 2023 року.

7. **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. | | |

Зауваження, пропозиції: розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків Тернопільського національного
медичного університету імені І.Я. Горбачевського
доктор фармацевтичних наук, професор

«15» лютого 2023 року

Тарас ГРОШОВИЙ

Додаток И₁

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» генерал-майор медичної служби

А.П. КАЗМІРЧУК
«03» 02 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* методика проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.

2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.

3. *Автори:* Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О.

4. *Джерела інформації:*

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

4.2. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.В., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Рецепт.* 2019. Том 22, №6. С 924-937

5. *Рекомендовано впровадити* до використання у повсякденну діяльність фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».

6. *Термін впровадження:* «03» 02 2020 року.

7. *Ефективність впровадження* відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення, дозволяє встановити перелік препаратів, які зареєстровані на території України, та визначити ступінь задоволення потреби в даних препаратах в умовах медичної служби Збройних сил України | | |

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальника фармацевтичного центру
Національного військово-медичного клінічного центру
«Головний військовий клінічний госпіталь»
полковник медичної служби

Р.Л. ПРИТУЛА
«03» 02 2020 року

Додаток И₂

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного
клінічного центру «Головний військовий
клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби

А.П. КАЗМІРЧУК

« 12 » 09 2019 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Методики маркетингового дослідження лікарських засобів для медикаментозного забезпечення
військовослужбовців

(назва пропозиції для впровадження)

2. Українська військово-медична академія. Автори: д.фарм.н. професор Шматенко О.П., к.фарм.н.
Соломенний А.М., Плешкова О.В.

(установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації.

1) Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для
оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі
проведення Операції об'єднаних сил / О.П. Шматенко та ін. Збірник наукових праць співробітників
НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2018. Вип. 30. С. 436–447.

2) Маркетингове дослідження лікарських засобів, що використовуються для надання
допомоги на тактичному рівні / О.П. Шматенко та ін. Військова медицина України. 2019. Т. 19, № 1.
С. 95-99.

3) Shmatenko A.P., A.M. Solomennyu, O.V. Pleshkova. Marketing analysis of the drugs used
for the treatment of injured soldiers with brain injuries. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на
твір № 68822 від 29.11.2016 року.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в діяльність фармацевтичного центру Національного
військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»

(назва закладу)

5. Термін впровадження: *протягом 2019-2020 рр.*

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що впроваджує |
| Розроблена методика дає змогу визначити номенклатуру лікарських засобів вітчизняного фармацевтичного ринку. Крім того, визначені тенденції фармацевтичного ринку і ступінь задоволення потреби у певних групах лікарських засобів для медикаментозного забезпечення військовослужбовців. | | |

7. Зауваження, пропозиції. Продовжити дослідження з маркетингового аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку з метою оптимізації номенклатури лікарських засобів для потреб військової медицини.

ТВО заступника начальника Національного
військово-медичного клінічного центру
«Головний військовий клінічний
госпіталь» з медичного постачання
полковник медичної служби

« 12 » 09 2019 р.

Р.Л. ПРИТУЛА

Додаток Із

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Військово-медичного клінічного
 центру Західного регіону
 полковник медичної служби

І.М. ГАЙДА

" 3 " 09 2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Методики маркетингового дослідження лікарських засобів для медикаментозного забезпечення військовослужбовців

(назва пропозиції для впровадження)

2. Українська військово-медична академія. Автори: д.фарм.н., професор Шматенко О.П., к.фарм.н Соломенний А.М., Плешкова О.В.

(установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації.

1) Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення Операції об'єднаних сил / О.П. Шматенко та ін. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2018. Вип. 30. С. 436-447.

2) Маркетингове дослідження лікарських засобів, що використовуються для надання допомоги на тактичному рівні / О.П. Шматенко та ін. Військова медицина України. 2019. Т. 19, № 1. С. 95-99.

3) Shmatenko A.P., A.M. Solomennyu, O.V. Pleshkova. Marketing analysis of the drugs used for the treatment of injured soldiers with brain injuries. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 68822 від 29.11.2016 року.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в діяльність відділу медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Західного регіону

(назва закладу)

5. Термін впровадження: *з листопада 2019-2020 рр.*

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що впроваджує |
| Викладена методика використовується при визначенні проведенні маркетингового аналізу лікарських засобів вітчизняного фармацевтичного ринку. Методика дає змогу проводити маркетингові дослідження без залучення додаткових коштів та спеціально навченого персоналу. | | |

7. Зауваження, пропозиції. Немає.

Відповідальний за впровадження:
 Заступник начальника Військово-медичного центру Західного регіону з медичного постачання
 полковник медичної служби

І.М. ХОМЕНКО

" 3 " 09 2019 р.

Додаток И4

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Військово-медичного клінічного
 центру Центрального регіону
 полковник медичної служби

О. ЗАВРОЦЬКИЙ
 2019 року

“ 5 ” 09

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Методики маркетингового дослідження лікарських засобів для медикаментозного забезпечення військовослужбовців

(назва пропозиції для впровадження)

2. Українська військово-медична академія. Автори: д.фарм.н. професор Шматенко О.П., к.фарм.н. Соломенний А.М., Плешкова О.В.

(установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації. 1)Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення Операції об'єднаних сил / О.П. Шматенко та ін. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2018. Вип. 30. С. 436–447.

2) Маркетингове дослідження лікарських засобів, що використовуються для надання допомоги на тактичному рівні / О.П. Шматенко та ін. Військова медицина України. 2019. Т. 19, № 1. С. 95-99.

3) Shmatenko A.P., A.M. Solomennyu, O.V. Pleshkova. Marketing analysis of the drugs used for the treatment of injured soldiers with brain injuries. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 68822 від 29.11.2016 року.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в діяльність відділення медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону

(назва закладу)

5. Термін впровадження: *лютий 2019-2020 рр.*

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що впроваджує |
| Розроблені методики проведення маркетингових досліджень дають змогу визначати номенклатуру лікарських засобів вітчизняного фармацевтичного ринку та встановити їх доступність за ціновою політикою. Крім того, визначено тенденції фармацевтичного ринку і ступінь задоволення потреби у певних групах лікарських засобів | | |

7. Зауваження, пропозиції. Немає.

Відповідальний за впровадження:
 Заступник начальника Військово-медичного
 центру Центрального регіону з медичного
 постачання
 полковник медичної служби

“ 5 ” 09 2019 р.

О. ОМЕЛЬЧУК О. ОМЕЛЬЧУК

Додаток И5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Військово-медичного клінічного
центру Південного регіону
полковник медичної служби

« 5 »

Ф.Д. КАЛЬЧУК

2019 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Методики маркетингового дослідження лікарських засобів для медикаментозного забезпечення військовослужбовців

(назва пропозиції для впровадження)

2. Українська військово-медична академія. Автори: д.фарм.н. професор Шматенко О.П., к.фарм.н. Соломенний А.М., Плешкова О.В.

(установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації: 1) Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення Операції об'єднаних сил / О.П. Шматенко та ін. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2018. Вип. 30. С. 436-447.

2) Маркетингове дослідження лікарських засобів, що використовуються для надання допомоги на тактичному рівні / О.П. Шматенко та ін. Військова медицина України. 2019. Т. 19, № 1. С. 95-99.

3) Shmatenko A.P., A.M. Solomennyy, O.V. Pleshkova. Marketing analysis of the drugs used for the treatment of injured soldiers with brain injuries. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 68822 від 29.11.2016 року.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в діяльність відділу медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону

(назва закладу)

5. Термін впровадження: *протягом 2019-2020 рр.*

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що впроваджує |
| Проведення маркетингових досліджень за розробленою методикою дає змогу визначити номенклатуру лікарських засобів вітчизняного фармацевтичного ринку та можливість проведення їх нормування. Крім того, визначені тенденції фармацевтичного ринку і ступінь задоволення потреби у лікарських засобах для Збройних Сил України. | | |

7. Зауваження, пропозиції. Немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Військово-медичного
центру Південного регіону з медичного
постачання
полковник медичної служби

« 5 » 09 2019 р.

О.В. ГОЛЮК

Додаток И₆

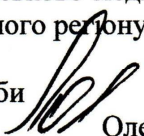
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О.
4. **Джерела інформації:**
 - 4.1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Орлова Н.М., Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції об'єднаних сил. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 436-447.
 - 4.2. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.В., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Рецепт*. 2019. Том 22, №6. С 924-937
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в роботі відділу медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону.
6. **Термін впровадження:** « 15 » 02 2020 року.
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:**

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення, дозволяє встановити перелік препаратів, які зареєстровані на території України, та визначити ступінь задоволення потреби в даних препаратах в умовах медичної служби Збройних Сил України | | |

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
 Заступник начальника Військово-медичного
 клінічного центру Південного регіону
 з медичного постачання
 полковник медичної служби


 Олексій ГОЛЮК
 « 06 » 02 2020 року

Додаток И7



Начальник Військово-медичного клінічного
центру Північного регіону
полковник медичної служби

Ю. ПОДОЛЯН

“ 11 ” 09 2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Методики маркетингового дослідження лікарських засобів для медикаментозного забезпечення військовослужбовців.

2. Установа, виконавці: Українська військово-медична академія.

Автори: д.фарм.н. професор Шматенко О.П., к.фарм.н. Соломенний А.М., Плешкова О.В.

3. Джерело інформації: 1) Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення Операції об'єднаних сил / О.П. Шматенко та ін. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2018. Вип. 30. С. 436–447.

2) Маркетингове дослідження лікарських засобів, що використовуються для надання допомоги на тактичному рівні / О.П. Шматенко та ін. Військова медицина України. 2019. Т. 19, № 1. С. 95-99.

3) Shmatenko A.P., A.M. Solomennyy, O.V. Pleshkova. Marketing analysis of the drugs used for the treatment of injured soldiers with brain injuries. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 68822 від 29.11.2016 року.

4. Рекомендовано впровадити: в діяльність відділу медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Північного регіону.

5. Термін впровадження: “ ” 11 лютого 2019 року.

6. Ефективність впровадження: Проведення маркетингових досліджень за розробленою методикою дає змогу визначити оптимальну номенклатуру лікарських засобів вітчизняного фармацевтичного ринку та встановити їх доступність за ціновою політикою. Універсальність методики дозволяє використовувати її як в умовах військово-медичної служби так і в цивільних закладів охорони здоров'я.

7. Зауваження, пропозиції: Немає.

“ 11 ” 09 2019р.

Відповідальний за впровадження:

ТВО заступника начальника Військово-медичного центру Північного регіону з медичного постачання підполковник медичної служби

А. ТОКАР

Додаток І₈

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України полковник медичної служби
 Володимир ЛОПАЙЧУК
 «13» _____ 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. *Найменування пропозиції для впровадження:* методика проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.
2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори:* Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О.
4. *Джерела інформації:*
 - 4.1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Орлова Н.М., Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції об'єднання сил. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика.* Київ, 2018. Вип. 30. С. 436-447.
 - 4.2. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.В., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Рецепт.* 2019. Том 22, №6. С 924-937
5. *Рекомендовано впровадити до використання у повсякденну діяльність* відділу медичного постачання Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України.
6. *Термін впровадження:* « 10 » 02 2020 року.
7. *Ефективність впровадження* відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|---------------------------|
| | розробників | установи, що затверджують |
| Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення, дозволяє встановити перелік препаратів, які зареєстровані на території України, та визначити ступінь задоволення потреби в даних препаратах в умовах медичної служби Збройних сил України | | |

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

Помічник начальника Головного центру –
 начальник відділу медичного постачання
 Головного військово-медичного
 клінічного центру Державної прикордонної
 служби України

капітан медичної служби  Наталія КОВАЛЬ

«13» 02 2020 року

Додаток К₁

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії

доктор медичних наук, професор

В. САВИЦЬКИЙ

«05» _____ 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* методика проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.
2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори:* Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О.
4. *Джерела інформації:*
 - 4.1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Орлова Н.М., Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції об'єднаних сил. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика.* Київ, 2018. Вип. 30. С. 436-447.
 - 4.2. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.В., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Рецепт.* 2019. Том 22, №6. С 924-937
5. *Рекомендовано впровадити* до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.
6. *Термін впровадження:* «10» _____ 2020 року.
7. *Ефективність впровадження* відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення, дозволяє встановити перелік препаратів, які зареєстровані на території України, та визначити ступінь задоволення потреби в даних препаратах в умовах медичної служби Збройних Сил України | | |

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації

Української військово-медичної академії

доктор фармацевтичних наук, професор

О. ШМАТЕНКО

«05» _____ 2020 року

Додаток К₂

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шурика, член-кореспондент НАМН України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений лікар України, д.мед.н. професор

Ю.П. ВДОВИЧЕНКО

2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Методики маркетингового дослідження лікарських засобів для медикаментозного забезпечення військовослужбовців

(назва пропозиції для впровадження)

2. Українська військово-медична академія. Автори: д.фарм.н., професор Шматенко О.П., к.фарм.н Соломенний А.М., Плешкова О.В.

(установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації.

1) Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення Операції об'єднаних сил / О.П. Шматенко та ін. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шурика. 2018. Вип. 30. С. 436–447.

2) Маркетингове дослідження лікарських засобів, що використовуються для надання допомоги на тактичному рівні / О.П. Шматенко та ін. Військова медицина України. 2019. Т. 19, № 1. С. 95-99.

3) Shmatenko A.P., A.M. Solomennyu, O.V. Pleshkova. Marketing analysis of the drugs used for the treatment of injured soldiers with brain injuries. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 68822 від 29.11.2016 року.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в навчальний процес кафедри фармацевтичної технології та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шурика

(назва закладу)

5. Термін впровадження: з цього ж року 2019 року.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що впроваджує |
| Розроблена методика маркетингових досліджень вітчизняного ринку лікарських засобів призначена для медикаментозного забезпечення військовослужбовців. Методика дозволяє визначати необхідний асортимент для надання певного виду медичної допомоги. Основні елементи запропонованої методики включені в навчальний процес при вивченні базових положень фармацевтичного маркетингу, фармакоекономічних досліджень та обґрунтування витрат для надання медичної допомоги. | | |

7. Зауваження, пропозиції. Немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної технології та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шурика, д.фарм.н. професор

" 16 " 09 2019 р.



Л.Л. ДАВТЯН

Додаток К₃

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи, Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук, доцент

А.І. Федосов

2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О.
4. **Джерела інформації:**
 - 4.1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Орлова Н.М., Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції об'єднаних сил. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 436-447.
 - 4.2. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.В., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Рецепт*. 2019. Том 22, №6. С 924-937
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету.
6. **Термін впровадження:** « 20 » 03 2020 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | Установи, що затверджує |
| Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення, дозволяє встановити перелік препаратів, які зареєстровані на території України, та визначити ступінь задоволення потреби в даних препаратах в умовах медичної служби Збройних Сил України | | |

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, доцент

О.С. Кухтенко

« 16 » 03 2020 року

Додаток К₄

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Национального фармацевтичного університету

доктор фармацевтичних наук, доцент

А.І. Федосов

_____ 2019 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методики маркетингового дослідження лікарських засобів для медикаментозного забезпечення військовослужбовців.

2. Ким запропоновано: Українською військово-медичною академією.

3. Автори: д.фарм.н. професор Шматенко О.П., к.фарм.н. Соломенний А.М., Плешкова О.В.

4. Джерело інформації.

1) Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення Операції об'єднаних сил / О.П. Шматенко та ін. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2018. Вип. 30. С. 436–447.

2) Маркетингове дослідження лікарських засобів, що використовуються для надання допомоги на тактичному рівні / О.П. Шматенко та ін. Військова медицина України. 2019. Т. 19, № 1. С. 95-99.

5. Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри управління та економіки підприємства Национального фармацевтичного університету.

6. Термін впровадження: « ____ » *протягом* 2019 року.

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що впроваджує |
| Проведений маркетинговий аналіз дозволяє визначити перелік лікарських засобів необхідний для надання медичних послуг закладами охорони здоров'я. Основні елементи маркетинг-аналізу включені в навчальний процес при вивченні базових положень фармацевтичного маркетингу та фармакоеконічних досліджень | | |

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри управління та економіки підприємства

Национального фармацевтичного університету

доктор фармацевтичних наук, професор

О.В. Посилкіна

«18» *09* 2019 року

Додаток К₅

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник ректора з наукової роботи
Національного медичного університету
імені О.О. БогомольцяС.А. ПАВЛОВСЬКИЙ
2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Методики маркетингового дослідження лікарських засобів для медикаментозного забезпечення військовослужбовців.

2. Ким запропоновано: Українська військово-медична академія. Автори: д.фарм.н. професор Шматенко О.П., к.фарм.н. Соломенний А.М., Плешкова О.В.

3. Джерела інформації:

1) Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення Операції об'єднаних сил / О.П. Шматенко та ін. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2018. Вип. 30. С. 436–447.

2) Маркетингове дослідження лікарських засобів, що використовуються для надання допомоги на тактичному рівні / О.П. Шматенко та ін. Військова медицина України. 2019. Т. 19, № 1. С. 95-99.

3) Shmatenko A.P., A.M. Solomennyu, O.V. Pleshkova. Marketing analysis of the drugs used for the treatment of injured soldiers with brain injuries. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 68822 від 29.11.2016 року.

4. Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

5. Затверджено на засіданні кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, протокол від 21.03.2019 року № 6.

6. Термін впровадження: «процесом» 2019 року.

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | Установи, що затверджує |
| Для медичних закладів з урахуванням специфіки їх діяльності розроблені методики проведення маркетингових досліджень вітчизняного ринку лікувальних засобів. Ключові положення запропонованих методик включені в навчальний процес при вивченні базових положень фармацевтичного маркетингу та проведення фармакоеконімічних досліджень | | |

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації та економіки фармації
Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця

д. фарм. н., проф.

К.Л. КОСЯЧЕНКО

«23» 04 2019 року

Додаток К₆

ЗАТВЕРДЖУЮ
Т.в.о. Ректора Одеського національного
медичного університету
д. мед. н., професор

“ 11 ”

2019 року

Ю. В. Сухін



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Методики маркетингового дослідження лікарських засобів для медикаментозного забезпечення військовослужбовців

(назва пропозиції для впровадження)

2. Українська військово-медична академія. Автори: д.фарм.н. професор Шматенко О.П., к.фарм.н. Соломенний А.М., Плешкова О.В.

(установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації.

1) Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення Операції об'єднаних сил / О.П. Шматенко та ін. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2018. Вип. 30. С. 436–447.

2) Маркетингове дослідження лікарських засобів, що використовуються для надання допомоги на тактичному рівні / О.П. Шматенко та ін. Військова медицина України. 2019. Т. 19, № 1. С. 95-99.

3) Shmatenko A.P., A.M. Solomennyu, O.V. Pleshkova. Marketing analysis of the drugs used for the treatment of injured soldiers with brain injuries. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 68822 від 29.11.2016 року.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі до використання в навчальному процесі кафедри організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету

(назва закладу)

5. Термін впровадження: з *протомеся 2019-2020 рр.*

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що впроваджує |
| Проведений маркетинговий аналіз дозволяє визначити перелік лікарських засобів необхідний для надання медичних послуг закладами охорони здоров'я. Основні елементи маркетинг-аналізу включені в навчальний процес при вивченні базових положень фармацевтичного маркетингу та фармакоеконімічних досліджень | | |

7. Зауваження, пропозиції. Немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідуючий кафедри організації та економіки
фармації
Одеського національного медичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор

“ 11 ” *09* 2019 р.

Л.М. Унгурян

Додаток К₇

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор за науково-педагогічної роботи
Донецького національного медичного
університету

доктор медичних наук, професор

 О.С.Чернишова

«09» 03 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О.
4. **Джерела інформації:**
 - 4.1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Орлова Н.М., Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції об'єднаних сил. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 436-447.
 - 4.2. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.В., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Рецепт*. 2019. Том 22, №6. С 924-937
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету.
6. **Термін впровадження:** «14» 03 2020 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | Установи, що затверджує |
| Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення, дозволяє встановити перелік препаратів, які зареєстровані на території України, та визначити ступінь задоволення потреби в даних препаратах в умовах медичної служби Збройних Сил України | | |

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації та фармакології
Донецького національного медичного університету
д. фарм. н., професор

 В.М. Хоменко

«02» 03 2020 року

Додаток К₈

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Методики маркетингового дослідження лікарських засобів для медикаментозного забезпечення військовослужбовців

(назва пропозиції для впровадження)

2. Українська військово-медична академія. Автори: д.фарм.н., професор Шматенко О.П., к.фарм.н Соломенний А.М., Плешкова О.В.

(установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації.

- 1) Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення Операції об'єднаних сил / О.П. Шматенко та ін. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2018. Вип. 30. С. 436–447.
- 2) Маркетингове дослідження лікарських засобів, що використовуються для надання допомоги на тактичному рівні / О.П. Шматенко та ін. Військова медицина України. 2019. Т. 19, № 1. С. 95-99.
- 3) Shmatenko A.P., A.M. Solomennyu, O.V. Pleshkova. Marketing analysis of the drugs used for the treatment of injured soldiers with brain injuries. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 68822 від 29.11.2016 року.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету

(назва закладу)

5. Термін впровадження: з протопали 2019 року.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що впроваджує |
| Розроблена методика маркетингових досліджень вітчизняного ринку лікарських засобів призначена для медикаментозного забезпечення військовослужбовців. Методика дозволяє визначати необхідний асортимент для надання певного виду медичної допомоги. Основні елементи запропонованої методики включені в навчальний процес при вивченні базових положень фармацевтичного маркетингу, фармакоекономічних досліджень та обґрунтування витрат для надання медичної допомоги. | | |

7. Зауваження, пропозиції. Немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри фармації та фармакології
Донецького національного медичного університету
д. фарм. н., професор

В.М. Хоменко

“ 12 ” 09 2019 р.



Додаток Л₁**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»

генерал-майор медичної служби **Анатолій КАЗМІРЧУК**

« 1 » лютого 2023 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації. 01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач: Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці / О. П. Шматенко, Л. Л. Давтян, А. М. Соломенний, А. О. Дроздова, Д. В. Дроздов : пат. 150218 Україна: МПК А61К 9/70, А61К 31/167, А61К 31/545, А61L 15/18, А61L 15/42, А61L 15/44. № u202106720; заявл. 29.11.2021; опубл. 12.01.22, Бюл. № 2. 5 с.

Solomenny A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines. Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph. Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 553–567. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko, A. Solomenny, A. Pidlisnyy et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 130–136. (Web of Science).

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у практичній діяльності фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».

5. **Термін впровадження:** « протегаи » 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом дозволяє якісно виготовляти лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь». | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів (відділень) медичного постачання військово-медичних клінічних центрів (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»

з медичного постачання

полковник медичної служби

« 1 » лютого 2023 року

Руслан ПРИТУЛА

Додаток Л₂

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Військово-медичного клінічного центру
Західного регіону

полковник медичної служби

Володимир КНИГІНИЦЬКИЙ

« 10 » лютого 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації. 01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач: Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці / О. П. Шматенко, Л. Л. Давтян, А. М. Соломенний, А. О. Дроздова, Д. В. Дроздов : пат. 150218 Україна: МПК А61К 9/70, А61К 31/167, А61К 31/545, А61Л 15/18, А61Л 15/42, А61Л 15/44. № u202106720; заявл. 29.11.2021; опубл. 12.01.22, Бюл. № 2. 5 с.

Solomenny A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines. Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph. Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 553–567. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyu et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 130–136. (Web of Science).

4. **Рекомендовано впровадити** до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Західного регіону.

5. **Термін впровадження:** « лютого » протягом 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом дозволяє якісно виготовляти лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Західного регіону. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів (відділень) медичного постачання військово-медичних клінічних центрів (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Військово-медичного клінічного центру
Західного регіону з медичного постачання

полковник медичної служби

« 10 » лютого 2023 року

Оксана МАГАЛЬ

Додаток Л₃

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Військово-медичного клінічного центру
Південного регіону
полковник медичної служби

Роман КАЛЬЧУК

« 1 » березня 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації. 01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач: Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці / О. П. Шматенко, Л. Л. Давтян, А. М. Соломенний, А. О. Дроздова, Д. В. Дроздов : пат. 150218 Україна: МПК А61К 9/70, А61К 31/167, А61К 31/545, А61L 15/18, А61L 15/42, А61L 15/44. № u202106720; заявл. 29.11.2021; опубл. 12.01.22, Бюл. № 2. 5 с.

Solomenny A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines. Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph. Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 553–567. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyy et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 130–136. (Web of Science).

4. **Рекомендовано впровадити** до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону.

5. **Термін впровадження:** « _____ » промоци 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом дозволяє якісно виготовляти лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів (відділень) медичного постачання військово-медичних клінічних центрів (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:

Помічник начальника центру - провізор
Військово-медичного клінічного центру Південного регіону
працівник ЗСУ

Олексій ГОЛЮК

« 1 » березня 2023 року

Додаток Л₄

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Військово-медичного клінічного центру
 Північного регіону
 полковник медичної служби

Едуард ХОРОШУН

« 7 » 02 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації. 01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач: Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці / О. П. Шматенко, Л. Л. Давтян, А. М. Соломенний, А. О. Дроздова, Д. В. Дроздов : пат. 150218 Україна: МПК А61К 9/70, А61К 31/167, А61К 31/545, А61L 15/18, А61L 15/42, А61L 15/44. № u202106720; заявл. 29.11.2021; опубл. 12.01.22, Бюл. № 2. 5 с.

Solomenny A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines. Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph. Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 553–567. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyy et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 130–136. (Web of Science).

4. **Рекомендовано впровадити** до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Північного регіону.

5. **Термін впровадження:** « _____ » квітнем 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом дозволяє якісно виготовляти лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Північного регіону. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів (відділень) медичного постачання військово-медичних клінічних центрів (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Військово-медичного клінічного центру
 Північного регіону з медичного постачання
 полковник медичної служби

« 7 » 02 2023 року

Ярослав ЛЕХМАК

Додаток Л₅

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Української військово-медичної академії
 доктор медичних наук, професор
 Валерій САВИЦЬКИЙ
 « 9 » лютого 2023 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації. 01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач: Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці / О. П. Шматенко, Л. Л. Давтян, А. М. Соломенний, А. О. Дроздова, Д. В. Дроздов : пат. 150218 Україна: МПК А61К 9/70, А61К 31/167, А61К 31/545, А61L 15/18, А61L 15/42, А61L 15/44. № u202106720; заявл. 29.11.2021; опубл. 12.01.22, Бюл. № 2. 5 с.

Solomenny A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines. Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph. Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 553–567. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyy et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 130–136. (Web of Science).

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.

5. **Термін впровадження:** « лютого » 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом дозволяє якісно виготовляти лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

7. **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,
 заслужений працівник освіти України
 « 9 » лютого 2023 року

Олександр ШМАТЕНКО

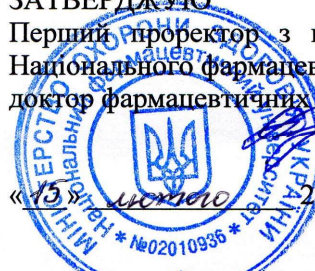
Додаток Л₆

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного університету
 доктор фармацевтичних наук, професор

Андрій ФЕДОСОВ

«15» лютого 2023 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації. 01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач: Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці / О. П. Шматенко, Л. Л. Давтян, А. М. Соломенний, А. О. Дроздова, Д. В. Дроздов : пат. 150218 Україна: МПК А61К 9/70, А61К 31/167, А61К 31/545, А61L 15/18, А61L 15/42, А61L 15/44. № u202106720; заявл. 29.11.2021; опубл. 12.01.22, Бюл. № 2. 5 с.

Solomenny A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines. Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph. Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 553–567. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.

Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyu et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 130–136. (Web of Science).

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

5. **Термін впровадження:** «15» лютого 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом дозволяє якісно виготовляти лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

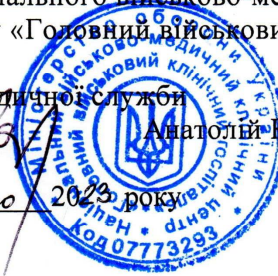
Завідувач кафедри промислової фармації та економіки
 Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
 Національного фармацевтичного університету
 доктор фармацевтичних наук, професор
 «15» лютого 2023 року

Олег ШПИЧАК

Додаток М₁**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК
« 1 » лютого 2023 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації. 01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач: Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyy et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12, Iss. 6. P. 32–36. (Web of Science).

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisnyy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1, Iss. 4. P. 37–39.

Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури) / О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, Т. В. Приходько, А. М. Соломенний, Р. Л. Притула, Г. Б. Семенченко, Н. О. Тахтаулова. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1, № 1. С. 50–63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у практичній діяльності фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».

5. **Термін впровадження:** « 1 » лютого 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом дозволяє якісно виготовити лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь». | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів (відділень) медичного постачання військово-медичних клінічних центрів (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
з медичного постачання

полковник медичної служби

« 1 » лютого 2023 року

Руслан ПРИТУЛА

Додаток М₂

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Військово-медичного клінічного центру
Західного регіону

полковник медичної служби

Володимир КНИДИНИЦЬКИЙ

« 10 » лютого 2023 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації. 01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач: Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, A. Solomennyy, A. Pidlisnyy et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12, Iss. 6. P. 32–36. (Web of Science).

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomenniy A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1, Iss. 4. P. 37–39.

Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури) / О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, Т. В. Приходько, А. М. Соломенний, Р. Л. Притула, Г. Б. Семенченко, Н. О. Тахтаулова. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1, № 1. С. 50–63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Західного регіону.

5. **Термін впровадження:** « 10 » лютого 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом дозволяє якісно виготовити лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Західного регіону. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів (відділень) медичного постачання військово-медичних клінічних центрів (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Військово-медичного клінічного центру
Західного регіону з медичного постачання

полковник медичної служби

« 10 » лютого 2023 року

Оксана МАГАЛЬ

Додаток М₃

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Військово-медичного клінічного центру
Південного регіону
полковник медичної служби

Роман КАЛЬЧУК

« 1 » березня 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації. 01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач: Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyy et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12, Iss. 6. P. 32–36. (Web of Science).

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomenniy A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1, Iss. 4. P. 37–39.

Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури) / О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, Т. В. Приходько, А. М. Соломенний, Р. Л. Притула, Г. Б. Семенченко, Н. О. Тахтаулова. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1, № 1. С. 50–63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)□050.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону.

5. **Термін впровадження:** « 1 » березня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом дозволяє якісно виготовити лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів (відділень) медичного постачання військово-медичних клінічних центрів (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:

Помічник начальника центру - провізор
Військово-медичного клінічного центру Південного регіону
працівник ЗСУ

Олексій ГОЛЮК

« 1 » березня 2023 року

Додаток М₄

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Військово-медичного клінічного центру
 Північного регіону
 полковник медичної служби

Едуард ХОРОШУН

« 7 » 02 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.
- Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації. 01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач: Соломенний А.М.
- Джерела інформації:**
 The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyy et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12, Iss. 6. P. 32–36. (Web of Science).
 Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1, Iss. 4. P. 37–39.
 Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури) / О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, Т. В. Приходько, А. М. Соломенний, Р. Л. Притула, Г. Б. Семенченко, Н. О. Тахтаулова. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1, № 1. С. 50–63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.
- Рекомендовано впровадити** до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Північного регіону.
- Термін впровадження:** « 7 » 02 2023 року.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом дозволяє якісно виготовити лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до використання у практичній діяльності медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Північного регіону. | | |

7. Зауваження, пропозиції: розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів (відділень) медичного постачання військово-медичних клінічних центрів (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Військово-медичного клінічного центру
 Північного регіону з медичного постачання
 полковник медичної служби

« 7 » 02 2023 року

Ярослав ЛЕХМАК

Додаток М₅

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії
доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ

« 9 » лютого 2023 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації. 01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач: Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, A. Solomennyy, A. Pidlisnyy et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12, Iss. 6. P. 32–36. (Web of Science).

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomenniy A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1, Iss. 4. P. 37–39.

Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури) / О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, Т. В. Приходько, А. М. Соломенний, Р. Л. Притула, Г. Б. Семенченко, Н. О. Тахтаулова. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1, № 1. С. 50–63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.

5. **Термін впровадження:** « лютого » 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом дозволяє якісно виготовити лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

7. **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,
заслужений працівник освіти України
« 9 » лютого 2023 року

Олександр ШМАТЕНКО

Додаток М₆

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного університету
 доктор фармацевтичних наук, професор

Андрій ФЕДОСОВ

«15» лютого 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Українська військово-медична академія, кафедра військової фармації. 01015, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 45/1. Здобувач: Соломенний А.М.

3. **Джерела інформації:**

The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, A. Solomennyu, A. Pidlisnyy et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12, Iss. 6. P. 32–36. (Web of Science).

Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1, Iss. 4. P. 37–39.

Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури) / О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, Т. В. Приходько, А. М. Соломенний, Р. Л. Пригула, Г. Б. Семенченко, Н. О. Тахтаулова. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1, № 1. С. 50–63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

5. **Термін впровадження:** «___» лютого 2023 року.

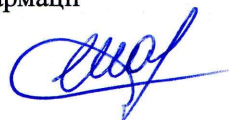
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Запропонована технологія мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом дозволяє якісно виготовити лікарські засоби відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації. Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри промислової фармації та економіки
 Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
 Національного фармацевтичного університету
 доктор фармацевтичних наук, професор
 «15» лютого 2023 року



Олег ШПИЧАК

Додаток Н₁

ЗВІТ

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ КРІОГЕЛЬ, РАНОВА ПОВ'ЯЗКА, МДМ-МАЗЬ

Для організації промислового виробництва лікарських засобів (ЛЗ) необхідним етапом є проведення доклінічних досліджень щодо встановлення ступеня його небезпеки при різних шляхах надходження до організму.

У зв'язку з тим, що до складу опрацьованих ЛЗ входять АФІ, які широко використовуються в медицині і їх дози лежать в межах терапевтичної дослідження канцерогенної активності препаратів не проводилось.

Дослідження проведені у відповідності з Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації о гуманному відношенні до лабораторних тварин (2000 р.), директиви Європейського співтовариства (86/609 ЄС).

1. ВИЗНАЧЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛЗ

Токсикологічна характеристика ЛЗ вивчена в “гострому” дослідженні на теплокровних тваринах: білих щурах лінії „Вістер”, безпородних білих мишах, морських свинках та кролях породи „Шиншила”.

Дослідження були проведені за загальноприйнятими методиками (токсикологічними, біохімічними, статистичними).

Для встановлення токсикологічної характеристики опрацьованих ЛЗ проводили визначення ступеня небезпеки ЛЗ при їх надходженні до організму як через шлунково-кишковий тракт (одноразовий та багаторазовий прийом), так і через шкірні покрови.

Визначали подразнюючу дію ЛЗ при нанесенні на шкіру (одноразово і багаторазово) та при контакті зі слизовою оболонкою очей. Також вивчали наявність/відсутність сенсibiliзуючої дії опрацьованих ЛЗ.

Продовження Додатку Н₁

ВИСНОВКИ

1. Вивчена токсикологічна характеристика опрацьованих ЛЗ. Встановлена ЛД₅₀ опрацьованих ЛЗ при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин – білих щурів та мишей і становила > 5000 мг/кг. Тобто, ЛЗ при надходженні до шлунку лабораторних тварин за показником “середньо-летальна доза при надходженні до шлунку” відноситься до мало небезпечних сполук.

2. Встановлено, що опрацьовані ЛЗ не проявляють резорбтивно-токсичної дії і при епікутанному надходженні в організм відносяться до малонебезпечних речовин (4 клас небезпеки згідно ГОСТ 12.1.007-76 та літературних джерел) та в дослідях на морських свинках не проявляють сенсibiliзуючих властивостей.

Доцент кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика
к.мед.н., доцент

М. І. Наумова

Доцент кафедри
військової фармації
Української військово-медичної академії
к. фарм. н., доцент

А. М. Соломенний

Зав. кафедри фармацевтичної технології
біофармації НУОЗ імені П. Л. Шупика
МОЗ України
д. фарм. н., професор

О. В. ПРУТ

Л. Л. Давтян



Додаток Н₂

ЗВІТ

**Мікробіологічні дослідження лікарських засобів у формі
Кріогель, ранова пов'язка, МДМ-мазь**

Визначення антимікробної активності лікарських засобів проводили методом дифузії в агаровий гель, згідно ДФУ. Як тест-культури, що рекомендовані ДФУ, використовували і музейні штами (*E. coli* ATCC 25922, *K. Pneumoniae* ATCC 10031), і штами тих самих мікроорганізмів, що були виділені у хворих із патологічними вогнищами запалення.

У дослідженні використовували стерильне поживне середовище, яке мало відповідні ростові властивості. Поживними середовищами слугували для *E. coli* агар Гівенталя-Відьминої (АГВ), а для *K. pneumoniae* – соєво-казеїновий агар (СКА) Поживні середовища перевіряли на стерильність та на ростові властивості згідно вимог ДФУ.

При проведенні мікробіологічних досліджень важливим моментом є товщина агарового шару в чашці Петрі. Дотримання цих вимог необхідне у зв'язку з тим, що розмір та форма зони пригнічення росту тест-культур залежать від глибини та рівномірності агарового шару.

Суспензію мікроорганізмів готували за допомогою приладу Денситометр «Densimat», який вимірює густину в одиницях McFarland. Відбирали гладкі, або рівномірно пігментовані колонії з характерним ростом і тінкторіальними властивостями при забарвленні за Грамом, пересіювали їх на щільне поживне середовище того ж складу та інкубували в залежності від виду мікроорганізмів протягом 18 – 24 год або 24 – 48 год, відповідно для аеробних та анаеробних бактерій (табл. 1).

При випробуванні МЛЗ для досягнення густого газону мікроорганізмів в частину розплавленого поживного середовища при температурі 48 – 50 °С вносили суспензію мікроорганізмів до концентрації 10⁷ КУО/мл (колоніє

Продовження Додатку Н₂

Доведено, що загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів в 1 г ЛЗ менше 10^2 бактерій і грибів сумарно.

В досліджених зразках відсутні *Ps. aeruginosa* та *St. aureus* і представників родини *E. coli*.

Отже, нами розроблена методика випробування (бактерії – методом мембранного фільтрування, гриби – методом прямого висівання) показника „мікробіологічна чистота” для МДМ-мазь та методом мембранної фільтрації для кріогелю та ранових пов'язок.

Професор кафедри клінічної імунології

та мікробіології ХМАПО

д.мед.н., професор

С. В. Бірюкова

Доцент кафедри клінічної імунології

та мікробіології ХМАПО

к. біол.н., доцент

Ю. В. Войда



Здобувач

А. М. Соломенний



Додаток О₁

Лікарські засоби групи D, які містять рослинну сировину

| Реєстрація | Строк | Назва | Склад | Фірма виробник | Фірма реєстратор |
|----------------|--------------------------|--|--|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| UA/0627/01/01 | необмежений з 30.05.2019 | ПРОПОЛІСУ НАСТОЙКА настойка, по 25 мл у флаконах-крапельницях; по 25 мл у флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці у пачці з картону | 1 флакон містить прополісу настойки (propolisi tinctura) (1:10) (екстрагент – етанол 80 %) 25 мл | ТОВ «Тернофарм», Україна | ТОВ «Тернофарм», Україна |
| UA/0790/01/01 | необмежений з 17.05.2019 | ОЛАЗОЛЬ® аерозоль, по 60 г у балоні з клапаном безперервної дії; по 1 балону з насадкою та захисним ковпачком у пачці з картону | 1 балон містить: олії обліпихової – 5,40 г; хлорамфеніколу – 1,62 г; бензокаїну – 1,62 г; кислоти борної – 0,27 г | АТ «Стома», Україна | АТ «Стома», Україна |
| UA/12540/01/01 | необмежений з 30.06.2017 | КАЛЕНДУЛИ НАСТОЙКА настойка по 40 мл, 50 мл, 100 мл у флаконах | 1 флакон містить настойки календули квіток (Flores Calendulae) (1:10) (екстрагент – етанол 70 %) 40 мл або 50 мл, або 100 мл | ПП «Кілафф», Україна | ПП «Кілафф», Україна |
| UA/16870/01/01 | 03.08.2018 03.08.2023 | КАЛЕНДУЛА – ВШФА настойка по 50 мл у флаконах | 1 флакон містить настойки нагідок квіток та квіткових кошиків (Calendula officinalis L.) (1:10) (екстрагент – етанол 70 %) – 50 мл | ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна | ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна |
| UA/17231/01/01 | 05.02.2019 05.02.2024 | КАЛЕНДУЛИ НАСТОЙКА настойка по 50 мл, 100 мл у флаконах скляних | настойка календули квіток (Flores Calendulae) (1 : 10) (екстрагент – етанол 70 %) | ТОВ «МЕДЛЕВ», Україна | ТОВ «МЕДЛЕВ», Україна |
| UA/2636/02/01 | необмежений з 17.01.2017 | АЛЬТАНОВА МАЗЬ мазь, по 25 г у тубі, по 1 тубі у пачці | 1 г мазі містить альтану, у перерахунку на 100 % вміст елаготанінів і суху речовину – 20 мг, диметилсульфоксиду – 30 мг | Публічне акціонерне товариство «НВЦ «БХФЗ», Україна | Публічне акціонерне товариство «НВЦ «БХФЗ», Україна |
| UA/3042/01/01 | необмежений з 09.04.2020 | КАЛЕНДУЛИ НАСТОЙКА настойка по 50 мл у флаконах | 1 флакон містить настойки нагідок квіток та квіткових кошиків (Calendulae flos) (1:10) (екстрагент – етанол 70 %) – 50 мл | ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна | ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна |
| UA/3042/02/01 | необмежений з 15.06.2018 | КАЛЕНДУЛИ МАЗЬ мазь по 25 г в тубі; по 1 тубі в пачці | 1 г мазі містить календули настойки (Calendulae tinctura) (1:10) (екстрагент – етанол 70 %) 100 мг | ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна | ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна |

Продовження Додатку О₁

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------|-------------------------------------|--|--|---|--|
| UA/5422/0 1/01 | необмеж ений з 19.08.201 6 | ПРОПОЛІСУ НАСТОЙКА настойка по 25 мл у флаконі, по 25 мл у флаконі, по 1 флакону в пачці з картону | 1 флакон містить прополісу настойки (propolisi tinctura) (1:10) (екстрагент – етанол 80 %) – 25 мл | АТ «ВІТАМІНИ», Україна | АТ «ВІТАМІНИ», Україна |
| UA/5662/0 1/01 | необмеж ений з 21.11.201 7 | ШИПШИНИ ОЛІЯ олія по 50 мл або 100 мл у флаконах; по 50 мл або по 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці | шипшини олія | Дочірнє підприємство «Агрофірма «Ян» приватного підприємства «Ян», Україна | Дочірнє підприємство «Агрофірма «Ян» приватного підприємства «Ян», Україна |
| UA/6090/0 1/01 | необмеж ений з 28.09.201 7 | КОНТРАКТУБЕКС гель по 10 г , 20 г або 50 г у тубі, по 1 тубі у картонній коробці | рідкий екстракт цибулі (0,16:1) (Ext.Serae), гепарин натрію, алантоїн; 100 г гелю містять рідкого екстракту цибулі (0,16:1) (Ext.Serae) 10 г, гепарину натрію 0,04 г (5000 МО), алантоїну 1 г | Мерц Фарма ГмБХ і Ко. КГаА, Німеччина | Мерц Фармасьютіка лс ГмБХ, Німеччина |
| UA/6780/0 1/01 | необмеж ений з 08.11.201 7 | КАЛЕНДУЛИ МАЗЬ мазь по 40 г в банках, по 30 г в тубах, по 30 г у тубі; по 1 тубі в пачці з картону | настойка календули (Calendulae tinctura) (1:10) (екстрагент – етанол 70,0 % (об/об)) 100 мг | АТ «Лубнифарм», Україна | АТ «Лубнифарм», Україна |
| UA/6780/0 1/01 | необмеж ений з 08.11.201 7 | КАЛЕНДУЛИ МАЗЬ мазь по 40 г в банках, по 30 г в тубах, по 30 г у тубі; по 1 тубі в пачці з картону | настойка календули (Calendulae tinctura) (1:10) (екстрагент – етанол 70,0 % (об/об)) 100 мг | АТ «Лубнифарм», Україна | АТ «Лубнифарм», Україна |
| UA/6780/0 2/01 | необмеж ений з 08.12.201 7 | КАЛЕНДУЛИ НАСТОЙКА настойка для зовнішнього та внутрішнього застосування по 50 мл або по 40 мл у флаконах | 1 флакон містить настойки квіток календули (Calendulae flores) (1:10) (екстрагент – етанол 70 % (об/об)) 40 мл або 50 мл | АТ «Лубнифарм», Україна | АТ «Лубнифарм», Україна |
| UA/6793/0 1/01 | необмеж ений з 29.11.201 7 | ШАВЛІЇ НАСТОЙКА настойка по 40 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 40 мл у флаконах | 1 флакон містить настойки шавлії листя (Salviae folia) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) 40 мл | ТОВ «ДКП «Фармацев- тична фабрика», Україна | ТОВ «ДКП «Фармацев- тична фабрика», Україна |
| UA/7236/0 1/01 | необмеж ений з 14.07.201 7 | ВУНДЕХІЛ мазь по 15 г або по 30 г у тубі, по 1 тубі в пачці | 1 г мазі містить прополісу настойки (Tinctura Propolisi) (1:10) (екстрагент – етанол 80 %) 50 мг, карофілену (Carophylenum) 30 мг, софори японської настойки (Tinctura Sophorae japonicae) | ТОВ «Науково- виробнича фармацевтич- на компанія «ЕЙМ» (виробництво та контроль якості; випуск серії), Україна | ТОВ «Науково- виробнича фармацевтич- на компанія «ЕЙМ», Україна |

Продовження Додатку О₁

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------|--------------------------|--|--|---|---|
| | | | (1 : 2) (екстрагент – етанол 48 %) 30 мг, перстачу настойки (Tinctura Potentillae) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) 20 мг, деревію настойки (Tinctura Millefolii) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) 20 мг | | |
| UA/7242/01/01 | необмежений з 01.08.2017 | КАЛЕНДУЛИ НАСТОЙКА настойка по 20 мл або по 25 мл, або по 40 мл, або по 50 мл у флаконах укупорених пробками та кришками або пробками-крапельницями та кришками; по 20 мл або по 25 мл у флаконі, укупореному пробкою-крапельницею та кришками, у пачці; по 40 мл або по 50 мл у флаконі, укупореному пробкою-крапельницею та кришкою або пробкою і кришкою, у пачці | 1 флакон містить настойки квіток та квіткових кошиків календули (Calendulae flos) (1:10) (екстрагент – етанол 70 %) – 40 мл або 50 мл | ПРАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна | ПРАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна |
| UA/7242/02/01 | необмежений з 13.05.2017 | КАЛЕНДУЛИ МАЗЬ мазь, по 40 г у контейнерах; по 20 або по 30 г у тубах; по 20 або по 30 г у тубі, по 1 тубі в пачці з картону | 1 г мазі містить 0,1 г настойки календули | ПРАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна | ПРАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна |
| UA/8039/01/01 | необмежений з 29.11.2017 | КАЛЕНДУЛИ МАЗЬ мазь по 30 г у тубах | 1 г мазі містить настойки квіток календули (Calendulae flores) (1:10) (екстрагент – етанол 70 %) 0,1 г | ПРАТ «ФІТОФАРМ» Україна | ПРАТ «ФІТОФАРМ» Україна |
| UA/8039/02/01 | необмежений з 17.01.2018 | КАЛЕНДУЛИ НАСТОЙКА настойка по 40 мл у флаконах скляних або полімерних | 1 флакон містить настойки квіток календули (Calendulae flores) (1 : 10) (екстрагент – етанол 70 %) – 40 мл | ПРАТ «ФІТОФАРМ» Україна | ПРАТ «ФІТОФАРМ» Україна |
| UA/8418/01/01 | необмежений з 13.03.2018 | КАЛЕНДУЛИ МАЗЬ мазь по 20 г у тубі; по 1 тубі у пачці; по 20 г у тубах | 1 г мазі містить календули настойки (tinctura Calendulae) (1:10) – 100 мг | ТОВ «Тернофарм», Україна | ТОВ «Тернофарм», Україна |

Продовження Додатку О₁

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--------------------|-------------------------------------|---|---|--|---|
| UA/8418/0 2/01 | необмеж ений з 05.06.201 8 | КАЛЕНДУЛИ НАСТОЙКА настойка по 40 мл або по 50 мл у флаконах скляних або полімерних | настойки квітів календули (<i>Calendulae flos</i>) (1 : 10) (екстрагент – етанол 70 %) 40 мл або 50 мл | ТОВ «Тернофарм», Україна | ТОВ «Тернофарм», Україна |
| UA/7241/0 1/01 | необмеж ений з 01.08.201 7 | КАЛЕНДУЛИ НАСТОЙКА настойка по 50 мл або 100 мл у флаконах; по 100 мл у банках | 1 флакон (банка) препарату містить настойки квіток та квіткових кошиків календули (<i>Calendulae flos</i>) (1:10) (екстрагент – етанол 70 %) 50 мл або 100 мл | Приватне акціонерне товариство «Біолік», Україна | Приватне акціонерне товариство «Біолік», Україна |
| UA/0228/0 1/01 | необмеж ений з 10.08.201 8 | ЛІНІМЕНТ БАЛЬЗАМІЧНИЙ (ЗА О.В. ВИШНЕВСЬКИМ) лінімент по 40 г у тубах | 1 г лініменту містить дьюгтю березового 0,03 г, ксероформу 0,03 г | ПРАТ «ФІТОФАРМ» Україна | ПРАТ «ФІТОФАРМ» Україна |
| UA/0366/0 1/01 | необмеж ений з 13.03.201 8 | СОФОРИ ЯПОНСЬКОЇ НАСТОЙКА настойка, по 20 мл або 25 мл, або по 40 мл у флаконах; по 40 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 20 мл або 25 мл, або по 40 мл у флаконах, укупорених пробками- крапельницями; по 20 мл або 25 мл, або по 40 мл у флаконах, укупорених пробками- крапельницями; по 1 флакону в пачці | 1 флакон містить настойки плодів софори японської (<i>Fructus Sophorae japonicae</i>) (1:2) (екстрагент – етанол 48 %) 40 мл | ПРАТ Фармацевтич- на фабрика «Віола», Україна | ПРАТ Фармацевтич- на фабрика «Віола», Україна |
| UA/11796/ 01/01 | необмеж ений з 03.11.201 6 | АНТИСЕПТОЛ Н настойка антисептична для зовнішнього застосування по 100 мл у скляних флаконах | 1 мл препарату містить ромашки екстракту рідкого (6:10, екстрагент — етанол 50 %) (<i>Matricariae extractum fluidum</i>) 0,01 г, етанолу 96 % 0,5881 г | Товариство з обмеженою відповідаль- ністю «Фармацев- тична компанія «Здоров'я», Україна | Товариство з обмеженою відповідаль- ністю «Фармацев- тична компанія «Здоров'я», Україна |
| UA/1556/0 3/01 | необмеж ений з 03.11.201 6 | ХЛОРОФІЛІПТ спрей по 15 мл у контейнері зі скла або пластмаси, по 1 контейнеру у пачці з картону | 1 контейнер містить хлорофіліпту екстракту густого (10,76:1) (екстрагент етанол 93 %) 30 мг | Товариство з обмеженою відповідаль- ністю «Дослідний завод «ГНЦЛС» (контроль якості, випуск серії), Україна | Товариство з обмеженою відповідаль- ністю «Дослідний завод «ГНЦЛС», Україна |

Продовження Додатку О₁

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----------------|--------------------------|---|---|--|---|
| | | | | Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (всі стадії виробництва, контроль якості, випуск серії), Україна | |
| UA/1556/05/01 | необмежений з 23.01.2017 | ХЛОРОФІЛІПТ розчин спиртовий, 10 мг/мл по 100 мл у флаконах, по 1 флакону в пачці з картону | 1 мл розчину містить хлорофіліпту екстракту густого (10,76:1) (екстрагент етанол 93 %) 10 мг | Товариство з обмеженою відповідальністю «Дослідний завод «ГНЦЛС» (контроль якості, випуск серії), Україна Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (всі стадії виробництва, контроль якості, випуск серії), Україна | Товариство з обмеженою відповідальністю «Дослідний завод «ГНЦЛС», Україна |
| UA/16843/01/01 | 13.07.2018 13.07.2023 | ПЛОН® КЛАСІК мазь по 25 г, по 50 г, по 100 г мазі у тубі; по 1 тубі у картонній коробці | 1 г мазі містить терпентину модрина – 54 мг, олії терпентинові – 72 мг, олії евкаліптової – 12 мг | Цесра Арцнайміттель ГмбХ і Ко. КГ (випуск серії), Німеччина етол Гезундхайтсп флегге-унд Фармапродукте ГмбХ (виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування), Німеччина | Цесра Арцнайміттель ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина |
| UA/4551/01/01 | необмежений з 12.06.2015 | ХЛОРОФІЛІПТ® розчин олійний, 20 мг/мл по 25 мл або 30 мл у флаконі; по 1 флакону у пачці | 1 мл лікарського засобу містить хлорофіліпту екстракт густий (extractum chlorophyllipti spissum) | ПАТ «Галичфарм», Україна | ПАТ «Галичфарм», Україна |

Продовження Додатку О₁

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------|--------------------------|---|--|---|---|
| | | | (1:15,3) (екстрагент-етанол 96 % об/об) – 20 мг | | |
| UA/4551/02/01 | необмежений з 31.10.2016 | ХЛОРОФІЛІПТ розчин спиртовий, 10 мг/мл, по 100 мл у флаконі (скляному або полімерному), по 1 флакону в пачці; по 100 мл у банці, по 1 банці в пачці | 1 мл розчину містить Хлорофіліпту екстракт густий (extractum chlorophyllipti spissum) у перерахуванні на 100 % вміст сухої речовини (1:15,3) 10 мг | ПАТ «Галичфарм», Україна | ПАТ «Галичфарм», Україна |
| UA/5757/01/01 | необмежений з 21.06.2016 | ЕЛЕКАСОЛ збір по 60 г або по 75 г у пачках з внутрішнім пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакетах, по 20 фільтр-пакетів у пачці або у пачці з внутрішнім пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакетах в індивідуальному пакету, по 20 фільтр-пакетів у пачці | 1 г збору містить: причепи трави (Bidentis herba) 0,1 г; ромашки квіток (Matricariae flores) 0,1 г; солодки коренів (Glycyrrhizae radices) 0,2 г; шавлії листя (Salviae folia) 0,2 г; евкаліпта прутовидного листя (Eucalypti viminalis folia) 0,2 г; календули квіток (Calendulae flores) 0,2 г | ПрАТ «Ліктрави», Україна | ПрАТ «Ліктрави», Україна |
| UA/6273/01/01 | необмежений з 13.05.2017 | БАЛЬЗАМІЧНИЙ ЛІНІМЕНТ (ЗА ВИШНЕВСЬКИМ) лінімент по 40 г у тубі; по 1 тубі в пачці з картону | 1 г препарату містить вісмуту трибромфеноляту (Ксероформу) (у перерахунку на 50 % вісмуту оксид і суху речовину) 30 мг, дьогтю березового 30 мг | Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна | Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна |
| UA/6659/01/01 | необмежений з 04.07.2017 | БАЛЬЗАМІЧНИЙ ЛІНІМЕНТ (ЗА ВИШНЕВСЬКИМ) лінімент по 40 г у банках, по 40 г у тубах, по 40 г у тубі; по 1 тубі у пачці з картону | 1 г лініменту містить ксероформу 30 мг, дьогтю березового 30 мг | АТ «Лубнифарм», Україна | АТ «Лубнифарм», Україна |
| UA/6660/01/01 | необмежений з 27.04.2017 | БАЛЬЗАМІЧНИЙ ЛІНІМЕНТ (ЗА ВИШНЕВСЬКИМ) лінімент, по 25 г та 50 г у контейнерах; по 20 г або по 25 г, або по 40 г у тубах; по 20 г або по 25 г, або по 40 г у тубі, по 1 тубі у пачці | 1 г лініменту містить дьогтю березового – 30 мг, ксероформу – 30 мг | ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна | ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна |

Продовження Додатку О₁

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------|-------------------------------------|--|---|---|---|
| UA/8445/0 1/01 | необмеж ений з 07.02.201 8 | СОФОРИ ЯПОНСЬКОЇ НАСТОЙКА настойка по 40 мл у флаконах | 1 флакон містить настойки плодів софори японської подрібнених (Fructus Sophorae japonicae) (1:2) (екстрагент – етанол 48 %) 40 мл | ПРАТ «ФІТОФАРМ» Україна | ПРАТ «ФІТОФАРМ» Україна |
| UA/8731/0 1/01 | необмеж ений з 26.04.201 8 | ЛІНІМЕНТ БАЛЬЗАМІЧНИЙ (ЗА О.В. ВИШНЕВСЬКИМ) лінімент по 25 г у тубах; по 25 г у тубі; по 1 тубі в пачці з картону | 1 г препарату містить дьогтю березового – 0,03 г, ксероформу – 0,03 г | ТОВ «Тернофарм», Україна | ТОВ «Тернофарм», Україна |
| UA/8845/0 1/01 | необмеж ений з 13.07.201 8 | СОФОРИ ЯПОНСЬКОЇ НАСТОЙКА настойка по 50 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 50 мл у флаконах | 1 флакон містить настойки софори японської плодів (Sophorae japonicae fructus) (1:2) (екстрагент – етанол 48 %) 50 мл | ТОВ «ДКП «Фармацев- тична фабрика», Україна | ТОВ «ДКП «Фармацев- тична фабрика», Україна |

Додаток О₂

Зареєстровані на ринку України ЛЗ з метилурацилом (станом на 09.05.2021 р.)

| РП | Термін дії з/по | Назва/ лікарська форма | Склад діючих речовин | Виробник | Заявник |
|----------------|--------------------------|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| UA/2895/01/01 | необмежений з 17.10.2019 | МЕТИЛУРАЦИЛ супозиторії ректальні по 0,5 г по 5 супозиторіїв у блістері; по 1 або 2 блістери в пачці | 1 супозиторій містить 6-метилурацилу 0,5 г (500 мг) | Приватне акціонерне товариство «Лекхім – Харків», Україна | Приватне акціонерне товариство «Лекхім – Харків», Україна |
| UA/6754/02/01 | необмежений з 19.03.2018 | МЕТИЛУРАЦИЛ супозиторії ректальні по 0,5 г по 5 супозиторіїв у стрипі; по 2 стрипи у пачці з картону | 1 супозиторій містить метилурацилу 0,5 г | ПАТ «Монфарм», Україна | ПАТ «Монфарм», Україна |
| UA/11698/01/01 | необмежений з 22.12.2016 | МЕТИЛУРАЦИЛ-ФАРМЕКС супозиторії ректальні, 500 мг по 5 супозиторіїв у стрипі; по 2 стрипи в пачці з картону | 1 супозиторій містить метилурацилу – 500 мг | ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна | ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна |
| UA/6754/01/01 | необмежений з 12.06.2017 | МЕТИЛУРАЦИЛ таблетки по 0,5 г по 10 таблеток у стрипі; по 1 стрипу в паперовому конверті; по 10 таблеток у стрипі; по 2 або по 10 стрипів у пачці з картону; по 10 таблеток у блістері; по 1, або по 2, або по 10 блістерів у пачці з картону; по 10 таблеток у стрипах або у блістерах | 1 таблетка містить метилурацилу 500 мг (0,5 г) | ПАТ «Монфарм», Україна | ПАТ «Монфарм», Україна |
| UA/13824/01/01 | необмежений з 17.10.2019 | МЕТИЛУРАЦИЛ супозиторії ректальні по 0,5 г in bulk: № 1000 (по 5 супозиторіїв у блістері; по 200 блістерів у ящику) | 1 супозиторій містить 6-метилурацилу 0,5 г (500 мг) | Приватне акціонерне товариство «Лекхім – Харків», Україна | Приватне акціонерне товариство «Лекхім – Харків», Україна |

Продовження Додатку О₂

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----------------|--------------------------|---|--|--|---|
| UA/17946/01/01 | 25.02.2020 25.02.2025 | 6-МЕТИЛУРАЦИЛ кристалічний порошок (субстанція) у поліетиленових мішках для фармацевтичного застосування | містить 6-метилурацилу не менше 99,0 % і не більше 101,0 % у перерахунку на суху речовину | Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМХІМ» (доочищення, сушіння, пакування, випуск серії), Україна Хай Хоуп Інт'л Груп Цзянсу Медісінес енд Хелз Продуктс Імп. енд Експ. Корп. Лтд (повний цикл виробництва, крім випуску серії), Китай | Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМХІМ», Україна |
| UA/18047/01/01 | 23.04.2020 23.04.2025 | 6-МЕТИЛУРАЦИЛ білий або майже білий кристалічний порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування | 6-метилурацилу від 99,0 % до 101,0 % | Шицзячжуан Вангву Біо-Фармасьютікал Сайенс енд Текнолоджі Ко., Лтд., Китай | Товариство з обмеженою відповідальністю «Вітек-Фарм», Україна |
| UA/8436/01/01 | необмежений з 21.03.2019 | ЛЕВОМЕКОЛЬ мазь по 40 г у тубі; по 1 тубі в пачці з картону | 1 г мазі містить: хлорамфенікол 7,5 мг, метилурацил 40 мг | ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна | ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна |
| UA/1750/01/01 | необмежений з 13.06.2019 | МЕТИЛУРАЦИЛ З МІРАМІСТИНОМ мазь по 15 г або по 30 г у тубі; по 1 тубі в пачці | 1 г мазі містить: метилурацилу 50 мг, мірамістину 5 мг | ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна | ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна |
| UA/1197/01/01 | необмежений з 21.03.2019 | ЛЕВОМЕКОЛЬ мазь по 40 г у тубі; по 1 тубі у пачці | 1 г мазі містить хлорамфеніколу у перерахуванні на 100 % суху речовину – 7,5 мг; метилурацилу у перерахуванні на 100 % суху речовину – 40 мг | ПАТ «Фармак», Україна | ПАТ «Фармак», Україна |

Продовження Додатку О₂

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------|--------------------------|--|--|---|---|
| UA/0867/01/01 | необмежений з 02.01.2019 | ЛЕВОМЕКОЛЬ мазь, по 25 г у контейнерах; по 30 г або по 40 г у тубах; по 30 г або по 40 г у тубі, по 1 тубі у картонній пачці; по 20 г у тубах; по 20 г у тубі, по 1 тубі у картонній пачці | 1 г мазі містить хлорамфеніколу (левоміцетину) 7,5 мг, метилурацилу 40 мг | ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна | ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна |
| UA/8367/01/01 | необмежений з 08.12.2017 | ЛЕВОМЕКОЛЬ мазь по 30 г або по 40 г у тубі; по 1 тубі в пачці з картону | 1 г препарату містить: хлорамфенікол (у перерахуванні на 100 % суху речовину) 7,5 мг, 6-метилурацил (у перерахуванні на 100 % суху речовину) 40 мг | Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна | Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна |
| UA/1197/01/01 | необмежений з 21.03.2019 | ЛЕВОМЕКОЛЬ мазь по 40 г у тубі; по 1 тубі у пачці | 1 г мазі містить хлорамфеніколу у перерахуванні на 100 % суху речовину – 7,5 мг; метилурацилу у перерахуванні на 100 % суху речовину – 40 мг | АТ «Фармак», Україна | АТ «Фармак», Україна |
| UA/2647/01/01 | необмежений з 04.02.2020 | ЛЕВОМЕКОЛЬ мазь по 25 г, 40 г у тубі; по 1 тубі у пачці | 1 г мазі містить: хлорамфенікол (левоміцетин) – 7,5 мг; метилурацил – 40 мг | АТ «Лубнифарм», Україна | АТ «Лубнифарм», Україна |
| UA/8326/01/01 | необмежений з 13.07.2018 | ЛЕВОСИН мазь по 40 г у тубі, по 1 тубі в пачці з картону | 1 г мазі містить: хлорамфенікол – 10 мг, сульфадиметоксин – 40 мг, метилурацил – 40 мг, тримекаїн – 30 мг | ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна | ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна |

Додаток П

ГОСТ 10779-78 Стр. 4

Таблица 3

| Наименование показателя | Норма для марки | | | | | | | | Метод испытания | | |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|--|
| | 6/1 | | 8/1 | | 11/2 | | 5/9 | | | 18/11 | |
| | Высшая категория качества | Первая категория качества | Высшая категория качества | Первая категория качества | Высшая категория качества | Первая категория качества | Высшая категория качества | Первая категория качества | | Высшая категория качества | Первая категория качества |
| 1. Внешний вид и цвет | Высший сорт | Первый сорт | Высший сорт | Первый сорт | Высший сорт | Первый сорт | Высший сорт | Первый сорт | Высший сорт | Первый сорт | По п. 4.2 |
| 2. Остаток после просева на сите с сеткой: № 1—0,25 № 3,2—0,50 № 10—2,0 3. Массовая доля летучих веществ, %, не более | Отсутствие | Отсутствие | Отсутствие | Отсутствие | Отсутствие | Отсутствие | Отсутствие | Отсутствие | Отсутствие | Отсутствие | По п. 4.3 |
| 4. Динамическая вязкость 4% ного раствора, Пас·10 ³ | 5—7 | 5—7 | 7—0 | 7—0 | 10—12 | 9—14 | 4—5 | 4—7 | 16—19 | 15—20 | По ГОСТ 17537—72 и п. 4.4 настоящего стандарта |
| 5. Предельное число вязкостей (характеристическая вязкость), дм ³ /кг (0,1 дм ³ /кг) | 45—58 (0,44—0,58) | — | 44—58 (0,44—0,58) | — | — | — | — | — | 75—84 (0,75—0,84) | — | По п. 4.5 По п. 4.6 |
| 6. Массовая доля ацетатных групп, % | 0,8—1,4 | 0,5—2,0 | 0,8—1,4 | 0,5—2,0 | 1,1—1,9 | 0,5—4 | 8—9,4 | 5—14 | 10—11,4 | 10—14 | По п. 4.7 |

Продовження Додатку П

Стр. 5 ГОСТ 10779-78

Продолжение табл. 3

| Наименование показателя | Норма для марки | | | | | | | | | | Метод испытания |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
| | 6/1 | | 8/1 | | 11/2 | | 5/9 | | 18/11 | | |
| | Высшая категория качества | Первая категория качества | Высшая категория качества | Первая категория качества | Высшая категория качества | Первая категория качества | Высшая категория качества | Первая категория качества | Высшая категория качества | Первая категория качества | |
| 7. Массовая доля азота натрия в сухом продукте, %, не более | 0,6 | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 0,4 | 0,5 | — | — | — | — | По п. 4.8 |
| 8. Показатель концентрации водородных ионов (рН) 4%-ного раствора | 5-7 | 5-8 | 5-7 | 5-8 | 5-7 | 5-8 | — | — | 6-7 | 5,5-7 | По п. 4.9 |
| 9. Растворимость в воде, %, не менее | 99,8 | 99,2 | 99,8 | 99,2 | 99,8 | 99,5 | 99,8 | 99,8 | 99,8 | 99,5 | По п. 4.10 |
| 10. Прозрачность 4%-ного раствора, %, не менее | 80 | — | 80 | — | 85 | 80 | — | — | — | — | По п. 4.11 |
| 11. Количество гелей, шт. см ³ , не более | 8 | — | 8 | — | — | — | — | — | — | — | По п. 4.12 |
| 12. Массовая доля золы, %, не более | 1,0 | — | 1,0 | — | — | — | — | — | — | — | По ГОСТ 15973-82 |

Примечание. Норма по показателю 11 определяется для спирта марок 6/1 и 8/1, предназначенного для полиграфической промышленности.

Продовження Додатку II

ГОСТ 10779—78 Стр. 6

1.6. Условное обозначение поливинилового спирта состоит из наименования продукта — ПВС, марки, в числителе которой указывается среднее значение динамической вязкости 4%-ного раствора по высшему сорту, а в знаменателе — среднее значение содержания ацетатных групп по высшему сорту, сорта и обозначения настоящего стандарта.

Пример условного обозначения поливинилового спирта марки 6/1, 1 сорта:

ПВС, 6/1 1 сорт ГОСТ 10779—78

Коды ОКП для каждой марки и сорта указаны в приложении. (Измененная редакция, Изм. № 1).

2. ТРЕБОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

2.1. Поливиниловый спирт нетоксичен, горюч. Температура воспламенения 205 °С, температура самовоспламенения 344 °С.

Взвешенная пыль поливинилового спирта образует с воздухом взрывоопасную смесь, нижний предел взрываемости которой — 42,8 г/м³.

2.2. При нагревании поливинилового спирта выше 180 °С в воздух производственных помещений выделяются окись углерода, формальдегид, пары уксусной кислоты.

2.3. Предельно допустимые концентрации в воздухе рабочей зоны производственных помещений:

окиси углерода — 20,0 мг/м³, 4-й класс опасности;

формальдегида — 0,5 мг/м³, 2-й класс опасности;

уксусной кислоты — 5,0 мг/м³, 3-й класс опасности.

2.4. Переработка спирта должна осуществляться с выполнением требований пылезащиты.

2.5. Все работы, включающие нагрев поливинилового спирта до 180 °С и выше, должны проводиться при включенной приточно-вытяжной вентиляции.

Недопустимо применение открытого огня во всех случаях переработки поливинилового спирта.

2.6. При загорании поливиниловый спирт необходимо тушить: на открытой поверхности — распыленной водой со смачивателями, пенами; в закрытом объеме — углекислым газом, азотом.

(Измененная редакция, Изм. № 1).

2.7. Все электрооборудование должно быть выполнено во взрывобезопасном исполнении, соответствовать требованиям ПУЭ.

Оборудование и коммуникации, где возможно образование статического электричества, должны быть заземлены.

Додаток Р₁

Результати визначення стабільності криогелю у процесі зберігання у фольгованих контурних упаковках пакованих у поліетиленові пакети при температурі + 15 – + 25 °С

| Номер серії | 12.02.20 | | | | | | | |
|-------------------|---|--------------|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|--|
| | Найменування показника | Специфікація | Дата аналізу | | | | | |
| 12.02.20 | | | 12.05.20 | 12.11.20 | 12.05.21 | 12.11.21 | 14.02.22 | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | |
| Опис | Білого кольору, однорідний за консистенцією, без запаху | В | В | В | В | В | В | |
| Розміри | 5 см × 5 см | В | В | В | В | В | В | |
| Маса | 12,50 ± 10 % | В | В | В | В | В | В | |
| pH | 5,5–7,5 | 6,51 ± 0,03 | 6,53 ± 0,03 | 6,51 ± 0,04 | 6,50 ± 0,2 | 6,58 ± 0,05 | 6,50 ± 0,04 | |
| Однорідність | Однорідний | В | В | В | В | В | В | |
| Зусилля на розрив | 70–100 кг/мс ² | В | В | В | В | В | В | |
| Адгезія | Не менш 90 % | В | В | В | В | В | В | |

Продовження Додатку Р₁

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-----------------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Декаметоксин | Співпадіння часу утримання піків на хроматограф ВЕРХ стандарту та досліджуваного зразка | В | В | В | В | В | В |
| Лідокаїну гідрохлорид | Співпадіння часу утримання піків на хроматограф ВЕРХ стандарту та досліджуваного зразка | В | В | В | В | В | В |
| Декаметоксин | 39,42–48,18 мг/г | 42,58 ± 1,83 | 42,56 ± 1,74 | 42,68 ± 1,44 | 42,74 ± 1,13 | 42,69 ± 1,27 | 42,73 ± 0,46 |
| Лідокаїну гідрохлорид | 1,98–2,42 мг/г | 2,13 ± 0,33 | 2,21 ± 0,42 | 2,26 ± 0,51 | 2,25 ± 0,37 | 2,25 ± 0,47 | 2,31 ± 0,11 |
| Мікробіологічна чистота | Не більше 100 мікробів і грибів сумарно в 1 г препарату | В | В | В | В | В | В |
| Герметичність та контейнера | Повинен бути герметичним | В | В | В | В | В | В |

Додаток Р₂

Результати визначення стабільності ранової пов'язки у процесі зберігання у фольгованих контурних упаковках пакованих у поліетиленові пакети при температурі + 2 – + 8 °С

| Номер серії | | 12.02.20 | | | | | | |
|------------------------|--|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---|
| Найменування показника | Специфікація | Дата аналізу | | | | | | |
| | | 12.02.20 | 12.05.20 | 12.11.20 | 12.05.21 | 12.11.21 | 14.02.22 | |
| <i>l</i> | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | |
| Опис | Від жовтого або жовто-коричневого до темно-бурого кольору, однорідної консистенції, зі слабким специфічним запахом, розмір 5 см × 5 см | В | В | В | В | В | В | В |
| pH | 5,5–7,5 | 4,89 ± 0,03 | 4,99 ± 0,03 | 4,94 ± 0,04 | 4,96 ± 0,04 | 4,95 ± 0,02 | 4,97 ± 0,02 | |
| Однорідність | Однорідний | В | В | В | В | В | В | В |
| Лідокаїну гідрохлорид | Збіг часу утримання піків на хроматографах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразка | В | В | В | В | В | В | В |
| Цефтриаксон | | В | В | В | В | В | В | В |
| Метронідазол | | В | В | В | В | В | В | В |

Продовження Додатку Р₂

| I | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-----------------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Лідокаїну гідрохлорид | 18,0 – 22,0 мг/г | 19,11 ± 0,72 | 19,83 ± 0,74 | 20,27 ± 0,76 | 20,19 ± 0,76 | 20,19 ± 0,76 | 20,73 ± 0,78 |
| Цефтриаксон | 0,54 – 0,66 мг/г | 0,59 ± 0,02 | 0,59 ± 0,02 | 0,59 ± 0,02 | 0,59 ± 0,02 | 0,59 ± 0,02 | 0,59 ± 0,02 |
| Метронідазол | 4,5 – 5,5 мг/г | 4,93 ± 0,11 | 4,92 ± 0,11 | 4,95 ± 0,11 | 4,94 ± 0,11 | 4,94 ± 0,11 | 4,94 ± 0,11 |
| Мікробіологічна чистота | Бактерій і грибів не >10 ² <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> і <i>S. aureus</i> не допускається в 1 г препарату | В | В | В | В | В | В |
| Герметичність контейнеру | Повинен бути герметичним | В | В | В | В | В | В |

Додаток Р₃

Результати визначення стабільності ранової пов'язки у процесі зберігання у фольгованих контурних упаковках пакованих у поліетиленові пакети при температурі + 15 – + 25 °С

| Номер серії | | 15.04.20 | | | | | | | |
|------------------------|---|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|----------|
| | | Дата аналізу | | 15.04.20 | | 15.07.21 | | 15.04.22 | |
| Найменування показника | | Специфікація | | 15.04.20 | 15.07.20 | 15.01.21 | 15.07.21 | 17.01.22 | 15.04.22 |
| <i>1</i> | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | | |
| Опис | Від жовтого або жовто-коричневого до темно-бурого кольору, однорідної консистенції, зі слабким специфічним запахом, 5 см × 5 см | В | В | В | В | В | В | В | В |
| pH | 5,5–7,5 | 4,89 ± 0,03 | 4,99 ± 0,03 | 4,94 ± 0,04 | 4,96 ± 0,04 | 4,95 ± 0,02 | 4,97 ± 0,02 | | |
| Однорідність | Однорідний | В | В | В | В | В | В | В | В |
| Лідокаїну гідрохлорид | Збіг часу утримання піків на хроматографах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразка | В | В | В | В | В | В | В | В |
| Цетриаксон | | В | В | В | В | В | В | В | В |
| Метронідазол | | В | В | В | В | В | В | В | В |

Продовження Додатку Р₃

| I | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-----------------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Лідокаїну гідрохлорид | 18,0 – 22,0 мг/г | 19,11 ± 0,72 | 19,83 ± 0,74 | 20,27 ± 0,76 | 20,19 ± 0,76 | 20,19 ± 0,76 | 20,73 ± 0,78 |
| Цефтриаксон | 0,54 – 0,66 мг/г | 0,59 ± 0,02 | 0,59 ± 0,02 | 0,59 ± 0,02 | 0,59 ± 0,02 | 0,59 ± 0,02 | 0,59 ± 0,02 |
| Метронідазол | 4,5 – 5,5 мг/г | 4,93 ± 0,11 | 4,92 ± 0,11 | 4,95 ± 0,11 | 4,94 ± 0,11 | 4,94 ± 0,11 | 4,94 ± 0,11 |
| Мікробіологічна чистота | Бактерій і грибів не >10 ² <i>Enterobacteriaceae, P. aeruginosa</i> і <i>S. aureus</i> не допускається в 1 г препарату | В | В | В | В | В | В |
| Герметичність контейнеру | Повинен бути герметичним | В | В | В | В | В | В |

Додаток Р₄

Результати вивчення стабільності МДМ-мазі процесі зберігання герметичні алюмінієві туби із внутрішнім лаковим покриттям при температурі + 2 – + 8 °С

| Номер серії | 10.03.19 | | | | | | | | | |
|----------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|---|---|
| | Найменування показника | Специфікація | Дата аналізу | | | | | | | |
| 10.03.20 | | | 10.06.20 | 14.12.20 | 10.06.21 | 10.12.21 | 10.03.22 | | | |
| <i>1</i> | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | | | |
| Опис | Білого кольору, однорідної консистенції, з характерним запахом ментолу. Не повинен мати ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування) | В | В | В | В | В | В | В | В | В |
| Однорідність | Повинні бути однорідними | В | В | В | В | В | В | В | В | В |
| Маса вмісту упаковки | Маса вмісту має бути від 24,0 г до 26,0 г (± 4 %, граничні межі) | В | В | В | В | В | В | В | В | В |
| Герметичність | Повинна бути герметичною | В | В | В | В | В | В | В | В | В |
| pH | Від 5,5 до 7,0 (5 % розчин) | 5,89 \pm 0,02 | 5,96 \pm 0,01 | 5,91 \pm 0,02 | 5,89 \pm 0,04 | 5,91 \pm 0,03 | 5,88 \pm 0,02 | | | |

Продовження Додатку Р₄

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| Ментол | На хроматограмі випробувального розчину час утримання піку метилурацилу, декаметоксину має збігатися з часом утримання піку метилурацилу, декаметоксину на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$ | В | В | В | В | В | В |
| Декаметоксин | | В | В | В | В | В | В |
| Метилурацил | | В | В | В | В | В | В |
| Ментол | Вміст ментолу в 1 г препарату має бути від 27–33 мг | В | В | В | В | В | В |
| Декаметоксин | Вміст декаметоксину в 1 г препарату має бути від 45–55 мг | В | В | В | В | В | В |
| Метилурацил | Вміст метилурацилу в 1 г препарату має бути від 9–11 мг | В | В | В | В | В | В |
| Мікробіологічна чистота | Препарат має витримувати вимоги – в 1 г препарату не більше 100 бактерій, зокрема дріжджових та плісневих грибів (сумарно); не допускається наявність бактерій родини <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> і <i>S. aureus</i> | В | В | В | В | В | В |

Додаток Р₅

Результати вивчення стабільності МДМ-мазі в процесі зберігання герметичні алюмінієві туби із внутрішнім лаковим покриттям при температурі + 15 – + 25 °С

| Номер серії Найменування показника | Специфікація | 10.03.19 | | | | | | | |
|--|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---|---|
| | | Дата аналізу | | | | | | | |
| <i>l</i> | 2 | 10.03.20 | 10.06.20 | 14.12.20 | 10.06.21 | 10.12.21 | 10.03.22 | | |
| | | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | | |
| Опис | Білого кольору, однорідної консистенції, з характерним запахом ментолу. Не повинен мати ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування) | В | В | В | В | В | В | В | В |
| Однорідність | Повинні бути однорідними | В | В | В | В | В | В | В | В |
| Маса вмісту упаковки | Маса вмісту має бути від 24,0 г до 26,0 г (± 4 %, граничні межі) | В | В | В | В | В | В | В | В |
| Герметичність | Повинна бути герметичною | В | В | В | В | В | В | В | В |
| pH | Від 5,5 до 7,5 (5 % розчин) | 5,89 \pm 0,02 | 5,96 \pm 0,01 | 5,91 \pm 0,02 | 5,89 \pm 0,04 | 5,91 \pm 0,03 | 5,88 \pm 0,02 | | |

Продовження Додатку Р₅

| I | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------------------|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| рН | Від 5,5 до 7,0 (5 % розчин) | 5,89 ± 0,02 | 5,96 ± 0,01 | 5,91 ± 0,02 | 5,89 ± 0,04 | 5,91 ± 0,03 | 5,88 ± 0,02 |
| Ментол | На хроматограмі випробувального розчину час утримання піку метилурацилу, декаметоксину має збігатися з часом утримання піку метилурацилу, декаметоксину на хроматограмі розчину порівняння з точністю ± 2 % | В | В | В | В | В | В |
| Декаметоксин | | В | В | В | В | В | В |
| Метилурацил | | В | В | В | В | В | В |
| Ментол | Вміст ментолу в 1 г препарату має бути від 27–33 мг | В | В | В | В | В | В |
| Декаметоксин | Вміст декаметоксину в 1 г препарату має бути від 45–55 мг | В | В | В | В | В | В |
| Метилурацил | Вміст метилурацилу в 1 г препарату має бути від 9–11 мг | В | В | В | В | В | В |
| Мікробіологічна чистота | Препарат має витримувати вимоги – в 1 г препарату не більше 100 бактерій, зокрема дріжджових та плісневих грибів (сумарно); не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> і <i>S. aureus</i> | В | В | В | В | В | В |

Додаток С

Кількість вивільнених діючих речовин із гідрогелю (серія)

| Номер з/п | Вивільнення речовини через хв | | | | |
|------------------------------|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 15 | 30 | 60 | 180 | 360 |
| | Концентрація вивільненої речовини, % | | | | |
| Метронідазол | | | | | |
| 1 | 2,67 | 9,48 | 17,18 | 32,74 | 76,33 |
| 2 | 2,68 | 9,49 | 17,41 | 32,98 | 76,54 |
| 3 | 2,71 | 9,54 | 17,51 | 33,39 | 76,68 |
| 4 | 2,74 | 9,68 | 17,54 | 34,76 | 76,72 |
| 5 | 2,76 | 9,75 | 17,67 | 34,96 | 76,89 |
| $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$ | 2,71 \pm 0,02 | 9,59 \pm 0,15 | 17,46 \pm 0,23 | 33,77 \pm 1,28 | 76,43 \pm 0,28 |
| Цефтриаксон | | | | | |
| 1 | 0,76 | 2,01 | 8,63 | 20,39 | 35,88 |
| 2 | 0,79 | 2,05 | 8,65 | 21,41 | 35,96 |
| 3 | 0,81 | 2,13 | 8,66 | 20,42 | 35,98 |
| 4 | 0,85 | 2,22 | 9,13 | 20,45 | 36,07 |
| 5 | 0,94 | 2,42 | 9,18 | 20,51 | 36,11 |
| $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$ | 0,83 \pm 0,03 | 2,17 \pm 0,07 | 8,85 \pm 0,12 | 20,64 \pm 0,19 | 36,00 \pm 0,04 |
| Лідокаїну гідрохлорид | | | | | |
| 1 | 11,76 | 36,21 | 58,63 | 70,41 | 85,88 |
| 2 | 11,79 | 36,22 | 58,66 | 70,47 | 85,96 |
| 3 | 11,81 | 36,32 | 58,67 | 70,53 | 86,07 |
| 4 | 11,81 | 36,43 | 58,69 | 70,55 | 86,11 |
| 5 | 11,82 | 36,45 | 59,14 | 70,74 | 86,14 |
| $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$ | 11,80 \pm 0,01 | 36,33 \pm 0,05 | 58,76 \pm 0,10 | 70,54 \pm 0,06 | 86,03 \pm 0,50 |