УКРАЇНСЬКА ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
МІНІСТЕРСТВО ОБОРОНИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
імені П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТАРАСЕНКО ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 615.014.2:615.322:616.594.1:613.49

ДИСЕРТАЦІЯ

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

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

Подається на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ В. О. Тарасенко

Науковий консультант: **Давтян Лена Левонівна,**
доктор фармацевтичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу та технології оригінальних лікарських засобів (ЛЗ) з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних сил (ЗС) України, а саме: плівкоутворювальний аерозоль, крем та гель з бензокаїном, мірамістином, офлоксацином та CO_2 екстрактом ромашки.

Проведено аналітичний огляд вітчизняної та зарубіжної літератури щодо лікування ран та ранової інфекції з урахуванням потреб медичної служби ЗС України. Доведено, що питання розробки, виробництва та застосування різноманітних ЛЗ для лікування ран знайшли широке наукове обґрунтування, але процеси, пов'язані з технологічними особливостями створення нових і удосконалення існуючих складів мазей, гелів, медичних аерозолів вимагають розробки нових наукових підходів, розширення всебічних та ретельних біофармацевтичних досліджень.

Проаналізовано та узагальнено стан вітчизняного фармацевтичного ринку на наявність ЛЗ групи D за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією. Виявлені тенденції, що притаманні інноваційній діяльності вітчизняної фармацевтичної промисловості, зокрема приділено увагу перспективі щодо фармацевтичної розробки нових комбінованих ЛЗ для аплікаційної терапії.

Наведено загальну методологію досліджень, яка відображає ґрунтовність роботи і полягає у виконанні кола наукових завдань з метою створення ЛЗ для лікування всіх фаз ранового процесу. Обґрунтована методологія базується на послідовному проведенні фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, біологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень.

Для обґрунтування складу та технології комбінованого ЛЗ у формі плівкоутворювального аерозолю проведено експериментальний вибір оптимального співвідношення допоміжних речовин, які забезпечуватимуть відповідні структурно-механічні характеристики, стабільність та біологічну доступність. Обрано 39 модельних зразків та обґрунтовано якісно-кількісні характеристики основи плівкоутворювального аерозолю; концентрацію та спосіб введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) (in vitro та in vivo) до основи – бензокаїн (5 %) та мірамістин (0,01 %) у формі розчину в етанолі, а офлоксацин – (0,1 %) у формі суспензії з поліетиленоксидом (ПЕО 400) з послідуючим додаванням до розчину натрій карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ) і метилцелюлози (МЦ).

Ефективність ЛЗ залежить від здатності основи вивільняти АФІ. При розробці ЛЗ із вмістом анестетику необхідною умовою стало програмування на активне вивільнення бензокаїну протягом перших 5-7 хв нанесення на поверхню рани з наступним переходом (7-10 хв) на більш повільне його вивільнення, а також на вивчення осмотичної активності модельних зразків основ. Результатом експерименту став обґрунтований вибір зразків № 38 і № 7 з помірною осмотичною активністю 68,72 % і 65,83 % відповідно.

Структурно-механічними дослідженнями та дослідженнями in vivo (тривалість дії анестезії та швидкість появи анестезії) підтверджено доцільність вибору зразку № 38.

Процес загоєння рани забезпечують чисельні біохімічні реакції, в яких важливе значення має водневий показник (pH). Кисле середовище у фазі запалення позитивно впливає на динаміку некрозу та утворення грануляцій,

лужне середовище упродовж другої половини фази проліферації та у фазі епітелізації сприяє більш швидкому закриттю дефекту тканини. Відомо, що щойно отримана асептична рана має лужну реакцію середовища, гостра гнійна – кислу, а хронізація рани – має pH понад 7. Виходячи з теоретичного матеріалу нами за оптимальне значення pH препарату, що розробляється, прийнято показник pH 3,5-5,5. Водневий показник модельного зразка складає 7-8. Тому для врегулювання pH розчину вивчено залежність даного показника від кількості регулятора pH – кислоти лимонної моногідрату. Встановлено, що оптимальну величину pH 3,5-5,5 забезпечує концентрація розчину кислоти лимонної моногідрату від 0,02 % (pH 5,3) до 0,03 % (pH 4,1). Отже, для досягнення оптимального водневого показника зразка з pH 4,1 необхідна кількість означеної кислоти складає 0,03 %. Розроблений склад ЛЗ не викликає токсичної та місцево подразнювальної дії на організм тварин, що підтверджено доклінічними дослідженнями.

При фасуванні розчину концентрату до балонів істинне значення щільності розчину відіграє важливу роль, адже дозування відбувається за об’ємом, здатним змінюватися залежно від коливань температури. Встановлено зворотньо пропорційну залежність температури ведення технологічного процесу від щільності розчину концентрату: з підвищенням температури від 10 ºС до 30 ºС щільність лінійно зменшується, доведено низьку кінематичну (16,32 – 9,26, $мм^2 \cdot с^{-1}$) та динамічну в’язкість (10 – 40 мПа·с) розчину концентрату в межах температур 15 ºС-30 ºС, що стає на перешкоді створенню факторів ризику в ході ведення технологічного процесу при дозуванні препарату до балонів.

Споживчі властивості плівкоутворювального аерозолю залежать від концентрації та типу пропеленту. Доведено, що при збільшенні концентрації пропеленту від 5 до 15 % збільшується товщина плівки, що, на наш погляд, пов`язано з типом видачі аерозолю, зростанням відсотка газоподібної фази та зменшенням густини розчину. Однак із збільшенням товщини плівки збільшується й час висихання плівки. Останнє, у свою чергу, пов’язано з показником «відсоток виходу вмісту аерозольного балона». Показано, що

збільшення кількості пропеленту від 15 до 30 % призводить до зменшення відсотка видачі вмісту з балона до 72,29 ± 4,01 %. Подальше збільшення кількості хладону-134а призводить до поступового зменшення даного показника. Збільшення концентрації хладону-134а 11:12 (50:50) від 5 до 30 % приводить до збільшення відсотка видачі вмісту з балона – 98,24 ± 6,83 %. Отже, встановлено, що оптимальним є використання пропеленту хладон-134а в концентрації 10 %. Це забезпечує високий відсоток виходу вмісту аерозольного балона, що забезпечує отримання плівки з плавним типом видачі та задовільними характеристиками плівки, зокрема – за зовнішніми ознаками (безбарвна плівка з гладкою блискучою поверхнею); товщиною (100 – 200 мкм); часом висихання плівки (10-15 хв) та відсотком виходу вмісту аерозольного балона (98,24 ± 6,83 %).

На підставі проведених експериментальних досліджень запропоновано склад і технологію плівкоутворювального аерозолю під умовною назвою АМО-золь. Технологія ЛЗ АМО-золь апробована на базі АО «Стома» (м. Харків). На основі проведених фармакотехнологічних, біофамацевтичних та фізико-хімічних досліджень встановлено специфікаційні показники ЛЗ АМО-золь: товщина плівки (100 – 200 мкм); відносна густина ($1{,}40000 \cdot 10^{-3}$ – $1{,}43000 \cdot 10^{-3}$ г/см^3); динамічна в`язкість (10 – 40 мПа с); pH 3,5-5,5; герметичність; тиск всередині контейнера (не менше 0,4 мПа); відсоток виходу вмісту контейнера (не менше 90 %). Новизну досліджень захищено патентом України: патент 142295 Україна, А61К 9/12 «Лікарський засіб у формі плівкоутворювального аерозолю антимікробної та анестезуючої» дії від 25.05.2020 р.

Технологічні та біофармацевтичні дослідження створення м’яких лікарських засобів (МЛЗ) антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії полягає у виборі оптимального поєднання АФІ та допоміжних речовин для створення комбінованих ЛЗ місцевої дії у формі крему та гелю з антимікробною, протизапальною та ранозагоювальною активністю.

Враховуючи медико-біологічні вимоги до МЛЗ для лікування ран, модельовано 19 складів композицій та вивчено їх термо-колоїдну стабільність та

реологічні властивості з метою вибору раціональної основи. Методом відсіюючого відбору обрано 2 модельних зразки, що за структурно-механічними властивостями відповідають крему та гелю.

Мікроскопічними дослідженнями доведено доцільність введення CO_2 екстракту ромашки та мірамістину до складу основи у формі суспензії з ПЕО 400, а бензокаїну – з пропіленгліколем (ПГ). Раціональний вміст ПГ та ПЕО 400 складає до 10,0 г для крему та гелю відповідно.

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

Вивчення вивільнення АФІ в залежності від лікарської форми (ЛФ) та способу їх введення до складу основ показало, що не залежно від виду допоміжних речовин, що використовувалися для суспендування/розчинення АФІ, їх кількості, що перейшли у розчин, поступово збільшуються у часі. Встановлено, що вивільнення АФІ із гелю відбувається швидше ніж із крему. Допоміжні речовини практично не впливають на вивільнення АФІ.

Вивчення антимікробної активності крему та гелю в залежності від способу введення АФІ показало оптимальний спосіб введення до складу основи CO_2 екстракту ромашки 0,4 % у формі розчину в ПЕО 400, мірамістину 0,01 % – у формі суспензії з ПЕО 400, а бензокаїну 5 % – у вигляді суспензії з ПГ.

Структурно-механічними дослідженнями доведено спроможність крему та гелю розріджуватись на поверхні рани при нанесенні, добре намащуватись та здатність до екструзії із туб (тиксотропність). Доведено приналежність крему та гелю до структурованих систем з тиксотропними властивостями, що обумовлює їх споживчі (легкість та зручність нанесення) та технологічні (фасування) властивості.

Обґрунтовано параметри ведення технологічного процесу виготовлення крему (емульгування емульсійного воску, емульгатора № 1 та масла вазелінового при температурі 55-60 ^oC, а процес введення АФІ до основи крему та його гомогенізацію – при температурі 40-45 ^oC); для гелю процес ведення

технологічного процесу – при температурі 25-30 °С. При такій температурі система має низьку в'язкість, що забезпечує рівномірний розподіл речовин та економію енергоносіїв.

Таким чином, на основі проведених комплексних досліджень запропоновано склад крему та 2 склади гелю (з бензокаїном і без нього). Це обумовлено можливістю застосування даного гелю як на II (з бензокаїном), так і на III стадії (без бензокаїну) ранового процесу.

Комплексними фармакотехнологічними, біофрмацевтичними, фізико-механічними та фізико-хімічними дослідженнями встановлено специфікаційні характеристики ЛЗ у формі плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю з бензокаїном, мірамістином, офлоксацином та CO_2 екстрактом ромашки. Для плівкоутворювального аерозолю встановлено оптимальний вміст пропеленту (хладон-134а) 10 %, що забезпечує високий відсоток виходу вмісту аерозольного балона (98,24±6,83 %) та дозволяє отримати плівку з плавним типом видачі та задовільними характеристиками плівки: безбарвна плівка з гладкою блискучою поверхнею; товщина (100 – 200 мкм); час висихання плівки (10-5 хв), відносна густина ($1{,}40000 \cdot 10^{-3}$ – $1{,}43000 \cdot 10^{-3}$ г/см^3); динамічна в`язкість (10 – 40 мПа·с); кінематична в`язкість (16,32 – 9,26, мм$^2 \cdot$с$^{-1}$) pH (3,5-5,5), герметичність контейнера, тиск всередині контейнера (не менше 0,4 мПа); термін і умови зберігання (2 роки при температурі 2-25 °С).

Для крему та гелю встановлено наступні специфікаційні характеристики: однорідність, термо- і колоїдну стабільність, показник кислотно-лужного балансу (pH 5,5-7,5), масу вмісту контейнера (19,2-20,8 г); герметичність контейнера; упаковку (туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003); термін та умови зберігання (2 роки при температурі 2-25 °С).

Встановлення показника «мікробіологічна чистота» для розроблених ЛЗ показало відповідність вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ): бактерій і грибів не більше 10^2; *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa і S. aureus* не допускається.

Фармакотерапевтичний ефект ЛЗ для лікування ранового процесу залежить від ряду фармакокінетичних параметрів (швидкість реакції вивільнення АФІ, константа швидкості і період напіввивільнення). Фармакокінетичний процес як новий погляд біофармацевтичної концепції ґрунтується на результатах низки досліджень, які суттєво демонструють вплив змінних фармацевтичних і біологічних чинників на прояв лікувального ефекту ЛЗ.

Фармакокінетичними дослідженнями (метод in vitro) встановлено, що кінетика вивільнення АФІ із ЛЗ проходить за рівнянням першого порядку: з плівкоутворювального аерозолю та крему першим вивільняється бензокаїн, що проявляє анестезуючу дію, а останнім – мірамістин. А з гелю першим вивільняється CO_2 екстракт ромашки (хамазулен), що проявляє протизапальну, антимікробну дію, наступним (майже на рівні хамазулену) вивільняється бензокаїн, який виявляє анестезуючу активність, в останню чергу вивільняється мірамістин. Завдяки своїм антимікробним властивостям він забезпечує антимікробну дію впродовж терміну лікування. Такий комплекс фармакотерапевтичних ефектів, відповідає вимогам, що висуваються до ЛЗ для місцевого застосування.

Встановлено, що швидкість реакції вивільнення, константа швидкості і період напіввивільнення АФІ з ЛЗ проходять за рівнянням першого порядку, що дає змогу використати в дослідах in vivo однокамерну фармакокінетичну модель; спочатку зменшується, потім, з часом, збільшується; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення.

Методом in vivo з використанням однокамерної фармакокінетичної моделі проведені дослідження щодо ізолювання та виявлення бензокаїну та мірамістину в крові і тканинах щурів. Доведено, що розроблені ЛЗ виявляють переважно місцеву дію, оскільки в даному моменті потік вивільнення активних речовин із препарату більше потоку проникнення через природні біологічні бар’єри організму. Проведена якісна оцінка фармакокінетичного процесу зі встановленням 15-и фармакокінетичних параметрів.

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

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

На підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-механічних, фізико-хімічних, мікробіологічних досліджень розроблено промислові технології та відповідну документацію на запропоновані препарати (технологічні інструкції / протоколи виготовлення серій, виробничу рецептуру, інструкції з пакування). Технологію плівкоутворювального аерозолю апробовано у промисловому виробництві АО «Стома» (м. Харків), крем та гель введено у план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво ПАТ НВЦ «БХФЗ». Технологію розроблених крему та гелю апробовано в екстемпоральному виробництві КП «Бориспільська центральна аптека № 24» (м. Бориспіль), КП «Яготинська центральна районна аптека №20» (м. Яготин), фармацевтичного центру НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» (м. Київ).

Ключові слова: комбіновані лікарські засоби, плівкоутворювальний аерозоль, крем, гель, технологія виготовлення, суспензія, офлоксацин, бензокаїн, мірамістин, CO_2 екстракт ромашки.

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

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О., Укадіке Ченемере. Технологічна та фізико-хімічна характеристика гелів. *Фармацевтичний журнал*.

2012. № 3. С. 38–43. (*Особистий внесок:* планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання статті).

2. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О., Укадике Ченемере. Некоторые вопросы реологии мягких лекарственных форм. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2012. № 21 (4). С. 430–438. (*Особистий внесок:* планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання статті).

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

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

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

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

7. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Козіко Н. О. Дослідження впливу температури, швидкості та тривалості перемішування на структурно-механічні параметри досліджуваного крему. *Проблеми військової охорони здоров'я : збірник наукових праць Української військово-медичної академії.* 2018. Вип. 50.

С. 173–181. (*Особистий внесок:* планування та виконання досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

8. Дослідження мікробіологічної чистоти крему з мірамістином, анестезином і CO_2 екстрактом ромашки для застосування у хірургічній практиці / Л. Л. Давтян, О. П. Шматенко, В. О. Тарасенко, О. М. Власенко та ін. *Фармацевтичний журнал.* 2018. № 5–6. С. 80–89. (*Особистий внесок:* планування та виконання досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

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

10. Давтян Л. Л., Шматенко А. П., Тарасенко В. А., Руденко Е. Н. Микробиологические исследования CO_2 экстракта ромашки в составе комбинированной мягкой лекарственной формы для лечения раневого процесса. *Здоров'я суспільства.* 2018. № 7 (5–6). С. 267–272. (*Особистий внесок:* приготування зразків препарату, участь в обговоренні експериментального матеріалу, оформлення статті до друку).

11. Організаційно-психологічні чинники в системі фармацевтичної діяльності / Н. В. Гончаренко, О. П. Шматенко, В. О. Тарасенко та ін. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2018. № 32. С. 264–273. (*Особистий внесок:* планування та виконання досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

12. Тарасенко В. О., Підлісний О. В., Козіко Н. О., Соломенний А. М. Обґрунтування технологічних параметрів ведення процесу виготовлення крему для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань шкіри. *Здоров'я суспільства*. 2019. № 8 (5–6). С. 186–192. (*Особистий внесок:* приготування зразків препарату, участь в обговоренні експериментального матеріалу,

оформлення статті до друку).

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

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

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

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

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

18. Маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів для лікування ранового процесу та опікової хвороби у військовослужбовців на госпітальному етапі / В. О. Тарасенко, О. П. Шматенко, П. С. Сирота, О. В. Миропольська, В. В. Шматенко. *Соціальна фармація в охороні здоров'я.* 2021. № 7 (1). С. 71–79.

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

Статті в міжнародних фахових виданнях

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

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

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

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

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

24. Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko, A. Solomennyy, A. Pidlisnyy, A. Koval et al. *Arch Pharma*

Pract. 2020. № 11 (2). P. 130–136. *(Web of Science).* (*Особистий внесок:* планування досліджень, виконання, аналіз та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні та оформленні статті до друку).

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

Статті в інших виданнях

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

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

28. Власенко И. А., Тарасенко В. А., Подлесный А. В., Давтян Л. Л. Маркетинговый аудит дерматологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины. *Рецепт.* 2019. № 22 (6). Р. 924–927. *(Особистий внесок:* аналіз ринку ЛЗ групи D для дерматології, аналіз та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні та оформленні статті до друку).

29. Davtian L. L., Shmatenko A. P., Tarasenko V. A., Kuchmistova O. F. Proving the choice of temperature regime in the technology of producing the ointment. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів : збірник наукових праць.* 2019. № 3. С. 8–11.

(*Особистий внесок*: участь у зборі та обробці первинного матеріалу, написанні статті).

Патенти

30. Лікарський засіб у формі плівкоутворювального аерозолю антимікробної та анестезуючої дії / Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко, А. О. Дроздова, О. П. Шматенко : пат. 142295 Україна: МПК A61K 9/12. № u 2019 11996; заявл. 18.12.19; опубл. 25.05.2020. Бюл. № 10. (*Особистий внесок:* патентний пошук, розробка методики, підготовка формули та опису до патенту).

31. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної протизапальної та анестезуючої дії / Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко, А. О. Дроздова, О. П. Шматенко : пат. 142740 Україна: МПК A61K 9/00. № u 201912252; заявл. 26.12.19; опубл. 25.06.2020. Бюл. № 12. (*Особистий внесок:* патентний пошук, розробка методики, підготовка формули та опису до патенту).

32. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії / Л. Л. Давтян, О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, В. О. Тарасенко, А. М. Соломенний, Н. О Козіко : пат. 142340 Україна: МПК A61K 9/06. № 202000232; заявл. 15.01.20; опубл. 25.05.20, Бюл. № 10. (*Особистий внесок:* патентний пошук, розробка методики, підготовка формули та опису до патенту).

Монографії

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

Посібники

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

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

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

Методичні рекомендації

37. Давтян Л. Л., Шматенко О. П., Тарасенко В. О. Основа для плівкоутворювального аерозолю : метод. реком. Київ, 2019. 18 с. (*Особистий внесок*: пошук, обробка та узагальнення первинного матеріалу, написання методичних рекомендацій, участь в оформленні та їх виданні).

Тези доповідей

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

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

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

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

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

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

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

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

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

47. Шматенко О. П., Тарасенко В. О., Козіко Н. О. Фармацевтична розробка антимікробної мазі з протизапальною та анестезуючою дією для потреб

військової медицини. *Фармація XXI ст.: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13–16 верес. 2016 р. Харків, 2016. Т. 1. С. 428.

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

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

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

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

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

53. Tarasenko V. A., Davtian L. L., Koziko N. A. Pharmacotechnological proving of the basis of a multiple medicinal medicine for the complex treatment of ras

in the military servicements. *Perspectives of science and education* : proceedings of the 3rd Intern. Youth Conf., 6th July 2018. New York, USA, 2018. P. 163–170.

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

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

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

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

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

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

60. Tarasenko V. A., Davtian L. L. Selection of optimal miramystine concentration as a composition of aerosol concentrate. *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : сб. материалов VIII Междунар. научно-

практ. конф., посвящ. памяти проф. К.А. Абдуллина. Алмата – Киев, 22 нояб. 2019 г. Алмата-Киев, 2019. С. 142–143.

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

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

63. Підлісний О. В., Тарасенко В. О., Соломенний А. М. Технологічні аспекти створення м’яких лікарських засобів для лікування гнійних ран. *Здоров’я людини у сучасному світі : питання мед. науки та практики* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 15–16 трав. 2020 р. Одеса, 2020. С. 23–28.

64. Підлісний О. В., Тарасенко В. О., Соломенний А. М., Притула Р. Л. Обґрунтування вибору основи при виготовленні м’якого лікарського засобу у формі крему. *Реформування та розвиток гуманітарних та природничих наук* : матеріали ІІ наук.-практ. конф., м. Полтава, 22–23 трав. 2020 р. Херсон, 2020. Ч. ІІ. С. 110–113.

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

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

SUMMARY

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

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of pharmaceutical sciences in 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). – Ukrainian Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Ukraine, Kyiv, 2021. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2021.

The doctoral dissertation is devoted to the theoretical and experimental underpinning of the formula and technology of the original medical products (MP) with anaesthetic effect for the needs of the medical service of the Armed Forces of Ukraine, specifically: coating aerosol, cream and gel with benzocaine, miramistin, ofloxacin, and CO_2 chamomilla extract.

Conducted analytical review of local and international literature sources regarding wound healing and infections in wounds from the perspective of needs of the medical service of the Armed forces of Ukraine. It was shown that the issue of the development and application of various drugs for the treatment of wounds found its wide scientific rationale. However, the processes related to technological characteristics of developing new formulas and improvement of the existing compositions of creams, gels and medical aerosols, require the development of new scientific approaches, widening of comprehensive biopharmaceutical researches.

Summed up the domestic pharmaceutical market and availability of group D of Anatomical Therapeutic Chemical classification system medical drugs. Discovered trends, applicable to innovative activities of the domestic pharmaceutical industry. In particular, attention was focused on the perspectives regarding pharmaceutical development of new combination drugs for application therapy.

Presented the general methodology of researches which reflects the essentials of the dissertation and involves the execution of several scientific tasks to create medical drugs for the treatment of wounds and wounds infections. The proposed methodology is based on the subsequent conduct of physics-chemical, pharmatechnological, biopharmaceutical, biological, microbiological and pharmacological studies.

For the feasibility demonstration of the composition and technology of the combined medical drug in the form of the coating aerosol, an experimental selection of the optimal excipients ratio, which will ensure the corresponding structural-mechanical properties, non-fading properties, and drug biological availability, was performed. 39 model samples were selected and provided the rationale for qualitative-quantitative characteristics of the base of the coating aerosol, concentration and incorporation of active pharmaceutical ingredients (APhI) (in vitro and in vivo) to the base – benzocaine 5 % and miramistin 0,01 % in the form of ethanol solution, and ofloxacin 0,1 % in the form of the suspension together with polyethylene oxide (PEO 400) with sodium carboxymethyl cellulose and methylcellulose added to the solution.

The effectiveness of medical drugs depends on the ability of the base to release APhI. During the development of the medical drug with the anaesthetic component, the precondition to program for active release of benzocaine during the first 5-7 minutes after applying on the surface of the wound with the further transition (from 7th to 10th minute) for slower release was considered, as well as osmotic activity of model samples was studied. The result of the experiment was the reasonable selection of samples №38 and №7 with the moderate osmotic activity of 68,72 % and 65,83 % respectively.

Structural-mechanical studies and in vivo researches (anaesthesia effect duration and anaesthesia response rate) confirmed sample № 38 to be reasonably selected.

The wound healing process is supported by numerous biochemical pathways in which pH index plays an important role. The acid media in the inflammatory stage is positively affecting necrosis dynamics and the formation of granulations, alkaline media during the second part of the proliferative phase and in the epithelisation phase fastly heals tissue defects. It is known that fresh aseptic wound has alkaline

environment reaction, acute festering wound has the acid environment, and wound chronicity has pH over 7. In reliance on theoretical materials, we aim to have optimal pH index of the developed medical drug, we assumed pH 3,5-5,5 as optimal.

The hydrogen index of the model sample shows pH 7-8. Therefore, to adjust the pH of the solution, we studied the dependency of this indicator on the amount of pH-adjusting agent which is citric acid monohydrate. It was established, that the optimal pH value of 3,5-5,5 can be reached by the concentration of citric acid monohydrate from 0,02 % (pH 5,3) to 0,03 % (pH 4,1). Consequently, to reach the optimal pH of 4.1 in the sample, the necessary quantity of the said acid amounts to 0,03 %. The developed composition of the medical drug does not cause toxicity or topical-product-induced irritation to animal organisms, which was proved by preclinical studies.

During the pre-packaging of the concentrate solution to balloons, the real value of solution density plays an important role, since the dosage is in volume, which can vary depending on the temperature fluctuations. The inverse relationships of the technology process temperature from the concentrate solution density were established, namely: with the increase of the temperature from 10 °C to 30 °C the density decreases linearly, the low kinematic (16,32 −9,25 mm^2 c^{-1}) and dynamic solution concentration viscosity (10 −40 mPA s) in the temperature range from 10 °C to 30 °C was established, which intercepts the risks factors for the technology process while posologing the drug into balloons.

The application properties of the coating aerosol depend on the concentration and the type of the propellent. It was established, that with the increase of the propellent concentration from 5 to 15 %, the film thickness increases, which, in our opinion is related due to the type of aerosol dispensing, increase of the gaseous phase per cent and the decrease of the solution density. However, with the increase of the film thickness, the drying timing also increases. The latter, in its turn, is related to the value of the passing rate of the aerosol balloon. It was shown that the increase of the amount of the propellent from 15 % to 30 % causes the decrease of the passing rate of the balloon to 72,29 ± 4,01 %. Further increase of the freon 134a causes the gradual decrease of the said value. The increase of the freon concentration 11:12 (50:50) from

5 % to 30 % causes the increase of the dispensing per cent of the content from the balloon – 98,24 ± 6,83 %. Therefore, it was established that the optimal concentration of the freon propellent-134 a amounts to 10 %. This value provides the highest per cent of the dispensing of the content of the aerosol balloon content and allows to obtain a film with the smooth type of the dispensing and satisfactory film properties for external characteristics (colourless film with a smooth glossy surface), thickness (100 – 200 mkm), film drying timing (10 – 15 min) and the per cent of the dispensing of the content of the aerosol balloon content (98,24 ± 6,83 %).

Based on the conducted experimental studies, the composition and the technology of the coating aerosol, a medical drug under the code name AMO-zol were proposed. The technology was proven at Stock Company «Stoma» in Kharkiv city. Based on the conducted pharmaceutical development, biopharmaceutical and physics-chemical studies, specificational indicators of the medical drug AMO-zol were found: the thickness of the film (100 – 200 mkm), relative density ($1{,}40000 \cdot 10^{-3}$ – $1{,}43000 \cdot 10^{-3}$ g/cm^3), dynamic viscosity (10 – 40 mPA s); pH index of 3,5-5,5, container closure integrity, the pressure inside of the container (not less than 0,4 mPa), dispensing per cent of the content of the container (not less than 90 %). Studies novelty of «Medical drugs in a form of a coating aerosol of antibacterial and anaesthetic effect» the studies are covered by a patent of Ukraine (patent 89543, Ukraine, A61K 9/12 dated 25.05.2020).

Technological and biopharmaceutical studies focused on the creation of soft drugs with antibacterial, anti-inflammatory, and anasthetic effects is to select an optimal combination of APhI and excipients to produce topical effect phyto compositions in the form of cream and gel with antibacterial, anti-inflammatory and wound healing activity.

Taking into account medical and biological requirements to soft medical drugs (SMD) for wound healing, nineteen (19) compositions were developed and their thermo-colloidal stability and rheological performance to select as the rational basis. Using the screening out selection method, two (2) model samples with structural-mechanical properties correspond to cream and gel were selected.

With microscopic determination, we proved the applicability of CO_2 chamomilla extract and miramistin in the base composition inf the form of suspension with PEO 400, and benzocaine with propyleneglycol (PG). The rational content of PG and PEO 400 amount to 10.0g respectively.

Establishing the rationale concentrations of CO_2 chamomilla extract (0,04 %) and miramistin (0,01 %) in the composition of the SMD was conducted by microscopic determination method (agar-gel diffusion), and benzocaine by in vivo method in 5 % concentration.

The drug release depending on the medical drug and the incorporation method into the composition studies shows that regardless of the type of the excipients, which were used for suspension/solution of APhI, its amount which dissolved gradually increased in time. It was established, that APhI drug release in gel happens quicker than in cream. The excipients, practically, do not affect APhI drug release.

Studies of antimicrobial activity of cream and gel depending on incorporation method of APhI, showed optimal incorporation of CO_2 chamomilla extract to the base in the amount of 0,4 % in the form of a solution in PEO 400, miramistin in the amount of 0,01 % in the form of a suspension in PEO 400, and benzocaine in the amount of 5 % in the form of suspension with PG.

Structural-mechanical studies proven the capacity of cream and gel thin out on the surface of the wound when applied, good spreadability and extrusion capacity from the tube (pressure affinity). It was proven that the affiliation of cream and gel to structured systems with pressure affinity properties, provide their applicability (easiness and application usability) and technological (packaging) properties.

Provided rationale of technological process of medical drug production in the form of cream (emulsification of wax, processing agent № 1 and liquid paraffin at 55 °C-60 °C), and the APhI incorporation process to the base and cream homogenisation under 40-45 °C), in case of the gel, the incorporation of the technological process goes under 25-30 °C. Under such temperature, the system has a low viscosity which assures a uniform concentration of components and energy saving.

Therefore, based on the undertaken complex studies, a cream composition and two (2) gel compositions (with benzocaine and without it) were proposed. This approach allows the application of said gel during the second stage of the wound process (with benzocaine) as well as during the third stage of the wound process (without benzocaine).

By overall pharmaceutical technological, biopharmaceutical, physics-mechanical and physics-chemical studies, specificational characteristics of the medical drug in a form of coating aerosol, cream and gel with benzocaine, miramistine, ofloxacin and CO_2 chamomilla extract was developed. For the coating aerosol, the optimal content of the propellent (Freon-134 a) at 10 % was established, this guarantees the highest dispensing per cent of the content from the balloon (98,24±6,83 %) and allows to obtain the film with the smooth type of dispersing and satisfactory film properties: colourless film with smooth glossy surface, film drying timing (10-15 min), relative density ($1{,}40000 \cdot 10^{-3}$ – $1{,}43000 \cdot 10^{-3}$ g/cm^3), dynamic viscosity (10 – 40 mPA s), kinematic viscosity (16,32 – 9,26 mm^2 s^{-1}), pH (3,5-5,5), container closure integrity, the pressure inside of the container (not less than 0,4 мPa), with shelflife (2 years under temperature between 2-25 °C).

For cream and gel, the following specificational characteristics were established: homogeneity, thermo-and colloidal stability, pH balance (5,5-7,5), container fill (19,2-20,8 g), container closure integrity, packaging (aluminium tube with inner lacquer coating (Technical conditions of Ukraine 28.7-25463020006-2003), with shelflife (2 years under temperature between 2-25 °C).

Defined bacterial and mycotic sterility index for developed medical drugs which complies with the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine: no more than 10^2 of bacteria and micophyta *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa* and *S. aureus* are not acceptable.

The pharmacotherapeutic effect of wound healing medical drugs depends on the number of pharmacokinetic parameters (APhI release response time, velocity constant and half-time of release). The pharmaco-kinetic process as a new viewing angle of the biopharmaceutical concept is based on the results of the number of studies that demonstrate the significant effect of pharmaceutical and biological variables on the

efficiency of the therapeutic benefit of medical drugs.

It was established by pharmaco-kinetic studies (in vitro method) that kinetic processes of APhI release from the medical drug happen according to the first-order equation: benzocaine releases first from the coating aerosol and cream, which shows the anaesthetic effect, and miramistin releases the last. CO_2 chamomilla extract (chamazulene) releases first from the gel, showing anti-inflammatory and antibacterial effect, benzocaine releases next (almost on the same level as chamazulene) which shows the anaesthetic effect, miramistin releases last. By its antibacterial properties, it ensures antibacterial efficacy during the treatment period. Such pharmacotherapeutic effects complex is compliant with the requirements for such medical drugs for topical use.

It was established that APhI release response time, velocity constant and half-time of release from the medical drug take happen by the first-order equation that allows the use of the one-compartment pharmacokinetic model in vivo studies, at the beginning APhI release is decreasing, increases with the time flow, the velocity of the release decreases with the increase of the half-time release.

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

By overall pharmaceutical technological, biopharmaceutical, physics-mechanical and physics-chemical studies the shelflife of medical drugs ARM-zol, ARM-gel, RM-gel and ARM-cream was established, it comprises of two (2) years if stored in vacuum aluminium tubes with inner lacquer coating according to Technical conditions of Ukraine 28.7-25463020006-2003 (cream, gel) and in the aerosol container (aerosol) under the temperature between 2-25 °C.

The results of pharmacological (toxicological profile and in vivo activity) and microbiological (bacterial and mycotic sterility) studies were unified and anaesthetic, antibacterial and anti-inflammatory effects of the coating aerosol, cream and gel were established.

By overall pharmaceutical technological, physics-mechanical and physics-chemical and microbiological studies production technologies were developed as well as the relevant documentation for proposed medical drugs (standard operating procedures/ batch processing records, batch formulation, and packaging instructions). The technology of the coating aerosol was tried and tested at Joint Stock Company «Stoma», cream and gel were tried and tested at Public Joint Stock Company «Scientific and production centre «Borshchagivsky chemical-pharmaceutical plant», cream and gel were also tested via extemporary preparation at Utility Company «Boryspil Central Pharmacy № 24» (Boryspil), Utility Company «Yagotyn Central District Pharmacy № 20» (Yagotyn), and at Pharmaceutical centre of National Military Medical Centre «Main Military Clinical Hospital» (Kyiv).

Key words: combination products, coating aerosol, cream, gel, production technology, suspension, ofloxacin, benzocaine, miramistin, CO_2 chamomilla extract.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ……..... 2
ЗМІСТ…….. 29
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ…… 33
ВСТУП…… 35
РОЗДІЛ 1. ЛІКУВАННЯ РАН НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)……..... 46
1.1 Рановий процес: стадійність, етіопатогенетичні особливості розвитку. Особливості та наслідки бойової травми у військовослужбовців ……. 46
1.2 Історико-еволюційні аспекти зміни поглядів на рановий процес. Методи та засоби його лікування…….. 66
1.3 Особливості застосування лікарських засобів із різним типом дисперсійного середовища при лікуванні ран та інфекційного процесу в рані…….…… 80
1.4 Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів для лікування ранового процесу…….. 98
Висновки до розділу 1……... 114
РОЗДІЛ 2. ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ……..... 116
2.1 Обґрунтування загальної методології створення комбінованих лікарських засобів із різним типом дисперсійного середовища місцевої дії для лікування ран та інфекційного процесу в рані……... 116
2.2 Маркетингові дослідження лікарських засобів для застосування у дерматології на фармацевтичному ринку України…….. 122
2.3 Об'єкти досліджень…… 137
2.4 Методи досліджень…… 150
2.5 Методики технологічного контролю якості лікарських засобів…..... 162

Висновки до розділу 2…….. 176
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ПЛІВКОУТВОРЮВАЛЬНОГО АЕРОЗОЛЮ…… 179
3.1 Обґрунтування вибору основи плівкоутворювального аерозолю…….. 181
3.2 Біофармацевтичні дослідження обґрунтування концентрацій та способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до основи методом in vitro та in vivo.……..……... 191
3.3 Вибір регулятора величини водневого показника розчину концентрату модельного зразка плівкоутворювального аерозолю. 199
3.4 Фізико-механічні властивості розчину концентрату плівкоутворювального аерозолю нерозфасованого.…….…….. 201
3.5 Вплив пропеленту на технологічні якості плівкоутворювального аерозолю…….. 204
3.6 Опис технологічного процесу виготовлення плівкоутворювального аерозолю під умовною назвою АМО-золь……. 208
3.7 Фізико-хімічні дослідження плівкоутворювального аерозолю під умовною назвою АМО-золь…….. 214
Висновки до розділу 3……... 220
РОЗДІЛ 4. ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТВОРЕННЯ М’ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АНЕСТЕЗУЮЧОЇ, АНТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ…….. 222
4.1 Обґрунтування складу допоміжних речовин при створенні м’яких лікарських засобів……. 222
4.2 Обґрунтування способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу основ м’яких лікарських засобів……... 229
4.3 Встановлення оптимальної концентрації CO_2 екстракту ромашки, мірамістину та бензокаїну у складі опрацьованих м’яких лікарських засобів…… 235

4.4 Вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей крему та гелю……. 244
4.5 Технологія виробництва (виготовлення) опрацьованих крему та гелю……... 254
Висновки до розділу 4……... 263
РОЗДІЛ 5. ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПІД УМОВНИМИ НАЗВАМИ АМО-ЗОЛЬ, АРМ-ГЕЛЬ, РМ-ГЕЛЬ ТА АРМ-КРЕМ……. 266
5.1 Кінетика (in vitro) вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із лікарських засобів під умовними назвами АМО-золь, АРМ-гель, РМ-гель та АРМ-крем……... 267
5.2 Кінетика (in vivo) вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із лікарських засобів під умовними назвами АМО-золь, АРМ-гель, РМ-гель ТА АРМ-крем……. 277
5.3 Випробування розроблених лікарських засобів за показником «мікробіологічна чистота»……... 291
5.4 Визначення мінімальної пригнічуючої концентрації плівкоутворювального аерозолю……. 309
5.5 Вивчення стабільності та встановлення терміну придатності опрацьованих лікарських засобів…… 311
Висновки до розділу 5…… 314
РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПІД УМОВНИМИ НАЗВАМИ АМО-ЗОЛЬ, АРМ-ГЕЛЬ, РМ-ГЕЛЬ ТА АРМ-КРЕМ…….. 316
6.1 Визначення токсикологічних властивостей лікарських засобів у гострому дослідженні…… 317
6.2 Визначення токсикологічних властивостей лікарських засобів у хронічному дослідженні…… 328

6.3 Дослідження специфічної (антиальтеративної та антиексудативної) активності плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю…….. 349
Висновки до розділу 6……... 359
ВИСНОВКИ…… 362
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ……..... 367
ДОДАТКИ……... 411

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГВ	-	агар Гвинталя-Ведьміної
АТС	-	анатомо-терапевтично-хімічна класифікація (Anatomical Therapeutic Chemical classification system)
АФІ	-	активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	-	біологічно активна речовина
ВЕРХ	-	високоефективна рідинна хроматографія
ВМКЦ	-	Військово-медичний клінічний центр
ГВКГ	-	Головний військово-клінічний госпіталь
ГНР	-	гідрофільний неводний розчинник
ДФУ	-	Державна Фармакопея України
ЕКГ	-	електрокардіограма
ЕЦ	-	етилцелюлоза
ЗВО	-	заклади вищої освіти
ЗС	-	Збройні сили
КУО	-	колонієутворююча одиниця
ЛЗ	-	лікарський засіб
ЛР		лікарська речовина
ЛФ	-	лікарська форма
МКЯ	-	методи контролю якості
МЛЗ	-	м’який лікарський засіб
МЛФ	-	м’яка лікарська форма
МО	-	Міністерство оборони
МПК	-	мінімальна пригнічуюча концентрація
МЦ	-	метилцелюллоза
Na-КМЦ	-	натрій карбоксиметилцелюлоза
НВМКЦ	-	Національний військово-медичний клінічний центр
НТД	-	нормативно-технічна документація
ООС/АТО	-	операція Об’єднаних сил (антитерористична операція)

ПАР	-	поверхнево активна речовина
ПАТ НВЦ «БХФЗ»	-	Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»
ПБ	-	поживний бульйон
ПВП	-	полівінілпіролідон
ПВС	-	полівініловий спирт
ПГ	-	пропіленгліколь
ПЕО	-	поліетиленоксид
РДТК	-	реакція дегрануляції тучних клітин за Шварцем
РСЛЛ	-	реакція специфічного лізису лейкоцитів
РП	-	рановий процес
СЗ	-	стандартний зразок
СВ	-	санітарні втрати
СДА	-	Сабуро-декстрозний агар
СКА	-	соєво-казеїновий агар
ТР	-	технологічний регламент
ФБР	-	фосфатний буферний розчин
ЦНС	-	центральна нервова система
RSD	-	стандартне відхилення
Ph. Eur		The European Pharmacopeia
ТАМС	-	аеробні мікроорганізми
ТУМС	-	дріжджові та плісняві гриби

ВСТУП

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

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

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

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

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

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Української військово-медичної академії Міністерства оборони (МО) України (ДР № 0121U111688). Тему роботи затверджено Вченою радою Української військово-медичної академії МО України (протокол № 20 від 18 грудня 2015 р.) та внесені технічні зміни в назву теми (протокол від № 209 16 грудня 2019 р.).

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

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

– провести аналіз та узагальнити дані літературних джерел у розрізі сучасних уявлень про лікування ран на етапах медичної евакуації поранених;

– розробити методологію теоретичного й експериментального обґрунтування створення та дослідження ЛЗ місцевої дії, які призначені для комплексної терапії ран на етапах медичної евакуації поранених;

– провести маркетингові дослідження щодо доцільності створення комбінованих ЛЗ для лікування ран;

– обґрунтувати оптимальний склад і технологію створення комбінованих ЛЗ місцевої дії – плівкоутворювальний аерозоль, крем та гель;

– реалізувати комплекс фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, фармакологічних, мікробіологічних досліджень з метою обґрунтування оптимального складу та технології ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища у формі плівкоутворювального аерозолю, крему, гелю з антимікробною (мірамістин, офлоксацин), анестезуючою (бензокаїн), протизапальною (СО2 екстракт ромашки) активністю для лікування ран на етапах медичної евакуації поранених;

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

– провести фармакокінетичні дослідження (метод in vivo) розроблених ЛЗ з метою установлення фармакокінетичної поведінки АФІ у крові та тканинах щурів;

– дослідити вплив виду упаковки й умов зберігання та стабільність розроблених ЛЗ, визначити термін їх придатності;

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

– здійснити апробацію опрацьованої технології ЛЗ в умовах аптек та промислового виробництва на підставі розроблених технологічних інструкцій та проєктів технологічних регламентів (ТР).

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

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

Методи дослідження. Для виконання зазначених завдань у роботі використані загальнонаукові (аналіз та узагальнення даних наукової літератури), органолептичні (зовнішній вигляд, однорідність, запах, колір), фармакотехнологічні (термо- і колоїдна стабільність, структурно-механічні властивості), фізико-хімічні (pH, структурна в'язкість, намащуваність, екструзійна здатність), біофармацевтичні (вивільнення АФІ в залежності від способу їх введення); фармакокінетичні (in vitro – встановлення біодоступності, in vivo – ізолювання та виявлення АФІ у крові та тканинах щурів), мікробіологічні (антимікробна активність, мікробіологічна чистота) та фармакологічні (специфічна активність, гостра та хронічна токсичність), математичні (статистична обробка результатів) та графічні методи досліджень, які дали змогу об'єктивно і ґрунтовно оцінити якісні та кількісні показники розроблених ЛЗ на підставі експериментально отриманих і статистично оброблених даних.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вирішено науково-практичну проблему обґрунтування та встановлення методологічних принципів оптимізації досліджень зі створення ефективних комбінованих ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища місцевої дії для потреб медичної служби ЗС України: плівкоутворювальний аерозоль, крем та гель з мірамістином, офлоксацином, бензокаїном і CO_2 екстрактом ромашки для лікування різних фаз ранового процесу.

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

вперше:

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

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

– запропоновано методологічний підхід до розробки ЛЗ у формі плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю з бензокаїном, мірамістином, офлоксацином і CO_2 екстрактом ромашки;

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

– розроблено промислову та аптечну технології виробництва/виготовлення запропонованих ЛЗ із бензокаїном, офлоксацином, мірамістином та CO_2 екстрактом ромашки;

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

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

удосконалено:

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

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

дістали подальшого розвитку:

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

– підходи до фармацевтичної розробки ЛЗ із різним дисперсійним середовищем місцевої дії для лікування ран та інфекційного процесу в рані;

– методики проведення фармакотехнологічних, фізико-хімічних та реологічних досліджень ЛЗ;

– комплексність оцінки показників якості розроблених ЛЗ.

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

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

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

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

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

«Головний військовий клінічний госпіталь» (НВМКЦ «ГВКГ»), м. Київ (Акти від 16.03.2020 р.).

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

Результати експериментальних досліджень, методологічних принципів і теоретичних положень дисертаційної роботи викладені у колективній монографії «Biopharmaceutical aspects of technology of soft medicinal forms» (Conceptual options for the development of medical science and education: Collective monograph. Riga: Izdevniecība «Baltija Publishing», Riga 2020), посібнику «Лікарська взаємодія та безпека ліків» (Київ, 2012), навчально-методичних посібниках «Персоналізований підхід до зовнішньої терапії в дерматології» (Київ, 2020 р.) та «Макроелементи в лікарських засобах і розчинах для перитоніального діалізу» (Київ, 2019 р.).

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

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

Окремі фрагменти роботи впроваджені в науковий та освітній процес закладів вищої освіти (ЗВО) фармацевтичного (медичного) профілю України, зокрема: кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (Акт від 26.11.2020 р.); кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Акт

від 12.02.2021 р.); кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету (Акт від 02.06.2020 р.); кафедри товарознавства Національного фармацевтичного університету (Акт від 09.02.2021 р.); кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (Акт від 15.02.2021 р.); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Акт від 21.10.2020 р.); кафедри організації та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (Акт від 22.06.2020 р.); кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (Акт від 18.05.2020 р.); кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (Акт від 22.06.2020 р.); кафедри організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету (Акт від 22.05.2020 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науково-експериментальним дослідженням. У комплексних випробуваннях із розробки складу та технології ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища для потреб медичної служби ЗС України – плівкоутворювальний аерозоль, крем та гель із бензокаїном, мірамістином, офлоксацином і CO2 екстрактом ромашки, над якими працював науковий колектив співавторів публікацій, особисто дисертантом:

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

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

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

– визначено напрям та методологію проведення досліджень із розробки та впровадження у практичну діяльність ЛЗ для лікування ран та ранової інфекції;

– розроблено науково-методичні підходи до технології виробництва (виготовлення) плівкоутворювального аерозолю, крему, гелю та методів їх дослідження;

– оброблено та систематизовано результати фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень.

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

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

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

Аналіз одержаних результатів досліджень, математико-статистична обробка матеріалів та їх інтерпретація проведені самостійно. Персональний внесок у всіх опублікованих працях із співавторами (Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк, Ю. В. Вороненком, В. В. Трохимчуком, О. П. Шматенком, А. О. Дроздовою, О. І. Літусом, В. В. Руденком, Д. С. Волохом, К. Л. Косяченком, О.

Ф. Кучмістовою, Н. О. Козіко, Г. М. Войтенком, Т. В. Проценко, Я. М. Юрчик, А. М. Соломенним, Г. В. Загорієм, П. С. Сиротою, В. О. Кучмістовим, О. В. Підлісним, Р. Л. Притулою, І. О. Власенко, А. С. Коваль, О. В. Миропольською, І. В. Сахандою, О. М. Власенко, Е. Н. Руденко, Н. В. Гончаренко, В. В. Шматенко, Н. О. Тахтауловою, І. Ю. Листопадом, Т. С. Негодою, Н. М. Гончарук, І. Г. Гринчуком, О. М. Риковою, Н. В. Ковальовою) вказується за текстом дисертаційної роботи, а також в авторефераті у списку опублікованих праць.

Апробація результатів дослідження. Основні теоретичні та експериментальні результати дисертаційного дослідження оприлюднено та обговорено на республіканських та міжнародних конференціях, зокрема на: V Міжнар. наук.-практ. конф. (XV Конгрес СФУЛТ) (м. м. Чернівці – Київ – Чикаго, 2014 р.); IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 2014 р.); конф. «World Health Day» (м. Київ, 2015 р.); наук.-практ. конф. «Досвід організації медичного забезпечення Збройних сил України та інших військових формувань у ході АТО» (м. Київ, 2015 р.); II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (м. Харків, 2015 р.); VIII Нац. з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (м. Харків, 2016 р.); наук.-практ. конф. «Впровадження належних практик у фармації: досягнення, перспективи та проблеми» (м. Київ, 2017 р.); Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці» (м. Харків, 2018 р.); 3th Intern. Conf. «Science progress in European countries: new concepts and modern solutions» (Stuttgart, Germany, 2018); 8th Intern. Conf. «Science and Society» (Hamilton, Canada, 2018); 3th Intern. Youth Conf. «Perspectives of science and education» (New York, USA, 2018); Intern. Scient. Conf. Czech Republic «Advances of science» (Karlovy Vary – Ukraine, 2018); III Intern. Scient. Congress of Scientists of Europe and Asia (Austria – Russia – Kazakhstan – Canada – Ukraine – Czech Republic, 2018); V–VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Науково-технічний прогрес і

оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 2013, 2016, 2018 рр.); Міжнар. наук.-практ. конф. «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (м. Дніпро, 2018 р.); V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 2019 р.); VIII междунар. науч.-практ. конф. «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (г. г. Алмата – Киев, 2019 г.); 5th Intern. Scient. and Pract. Conf. «Topical issues of the development of modern science» (Sofia, Bulgaria, 2020); 2nd Intern. Scient. and Pract. Conf. «Science, society, education: topical issues and development prospects» (Kharkiv, 2020 р.); ІІ наук.-практ. конф. «Реформування та розвиток гуманітарних та природничих наук» (м. Полтава, 2020 р.); Міжнар. наук.-практ. конф. «Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики» (м. Одеса, 2020 р.); наук. конф. мол. вчених УВМА (м. Київ, 2013, 2016, 2018–2021 рр.).

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

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

РОЗДІЛ 1

ЛІКУВАННЯ РАН НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Рановий процес: стадійність, етіопатогенетичні особливості розвитку. Особливості та наслідки бойової травми у військовослужбовців

В теперішній час проблема лікування ран інфекції зберігає свою першочергову значимість яу для цивільного населення, так і для серед військовослужбовців в умовах ведення бойових дій. Підхід до терапії ранового процесу має бути комплексним, адже цілеспрямовано впливати можливо лише з об'єднанням знань та практичного досвіду спеціалістів різного профілю: клініцистів, фізіологів, морфологів, імунологів, мікробіологів, фармакологів, клінічних епідеміологів, провізорів, організаторів охорони здоров'я тощо [176].

Провідні фахівці розглядають рановий процес (РП) − найбільш розповсюджений на планеті типовий патофізіологічний процес – як конгломерат глибоких фізико-хімічних та біохімічних змін в органах і тканинах, виражених клінічних проявів, що суттєво впливають на якість життя. Це сукупність молекулярних і клітинних ланок, які послідовно відбуваються в рані та спрямовані на репарацію пошкодженої тканини з відновленням її цілісності [176, 198, 262, 291, 325]. Відповідно, раною називається будь-яке механічне ушкодження організму, що супроводжується порушенням цілісності покривних тканин − шкіри або слизових оболонок. Основні клінічні ознаки ран: біль, кровотеча та зяяння. У кожному випадку їх поява залежить від локалізації поранення, механізму ушкодження, об'єму та глибини ураження, а також загального стану пацієнта [1, 44, 68, 226, 264, 342].

Сучасні наукові уявлення про етіологію, патогенез і характер загоювання ран, висвітлені у вивченні РП, дозволяють з наукової позиції підійти до вирішення проблеми підвищення якості лікування ран [316, 338, 343]. Так,

фармакотерапевтичне лікування дає можливість цілеспрямовано створювати нові ефективні лікарські форми (ЛФ) з метою впливу на етіологію та патогенез, а також симптоми РП, коректна діагностика якого допомагає обрати певну стратегію лікування. Незважаючи на численні дослідження, на сьогодні відсутня єдність лікувально-діагностичної тактики, не розроблені універсальні підходи до прогнозування течії ран [11, 32, 67, 290, 299].

В ході проведеного скринінг-аналізу з'ясовано, що більшість фахівців чітко відокремлюють три основні взаємопов'язані розділи в науці про рану та ранову інфекцію:

1) біологічні закони загоєння ран і патогенез ранової інфекції;

2) об'єктивне оцінювання течії РП на підставі точних клініко-лабораторних критеріїв;

3) місцеве та загальне лікування ран [44, 68, 129, 176, 191, 260, 262, 266].

Основоположні принципи градації процесу загоєння ран на окремі фази (стадії) були розроблені понад 60 років тому, як свідчать роботи Руфанова І. Г. (1954), Гирголава С. С. (1956), Ross R. (1968), Стручкова В. И. (1975) та Кузина М .И. (1977), Даценко Б. М. зі співавт. (1985). Класичною була пропозиція Руфанова І. Г. окреслити дві основні фази РП, які послідовно змінюють одна одну. Переважна кількість фахівців, відповідно до сучасних уявлень, що визначають патогенетичну спрямованість лікувальних заходів, розподіляють РП на три основні фази: запалення (гнійно-некротична), генерації (грануляції) та реорганізації рубця з епітелізацією. Така класифікація перебігу РП базувалась переважно на морфологічних ознаках і, за думкою Шалімова О. О. (2002), максимально раціональна для практичної роботи. Упродовж початкової фази переважають судинні реакції відповідно до механізму запалення, потім відбувається очищення рани від некротизованих тканин. Друга фаза пов'язана з утворенням грануляційної тканини, що з часом заповнює порожнину рани. Заключна (ранова поверхня епітелізується та відбувається склероз рубця) є основним компонентом, що завершує течію РП [196, 259, 262, 264, 291].

Калніковський О. Є. із співавт. (2015) наголошує, що кожна фаза (стадія) РП має певні анатомічні, патогістологічні, біохімічні та клінічні особливості [101].

Вважаємо за потрібне акцентувати увагу на терміні «латентний період», введеному A. Chumsky (1899), A. Carrel (1910) і E. Howes et al. (1929) для означення першої фази РП на підставі сталості меж рани упродовж перших двох діб після отримання травми. У подальшому (50-ті роки XX ст.) було встановлено (зокрема роботами наукової школи С. С. Гирголава), що в процесі загоєння рани не може бути латентного періоду. Адже у перші години й дні після травмування відбуваються певні зміни, які підготовляють рану до репарації [151, 196].

Корнієнко В. В. (2016) в означеній ланці класичної моделі загоєння ран пропонує розглядати ще й четверту фазу – ремоделювання. Ним зазначено, що в деяких наукових працях не відокремлюється початкова фаза гомеостазу. Виділення окремих фаз (стадій) запального процесу має досить умовний характер, адже практично неможливо визначити межі між закінченням однієї стадії та початком іншої [117]. Longaker M. T. (2012) вважає, що патогенез РП відображає фазність його перебігу, нерозривність окремих фаз і перехід однієї фази в іншу [356]. Викладена інформація наочно представлена у табл. 1.1.

У світлі продукування процесів регенерації вчені віддають перевагу першій фазі, адже в цей період високою є імовірність розвитку ускладнень (ранова інфекція, сепсис, ерозивна кровотеча, вторинні некрози тощо). Означена фаза лабільна та більш помітно реагує на лікування. Вона включає судинні зміни, лізис некротизованих тканин і очищення рани від них. Друга фаза – регенерація, третя – фіброз грануляційної тканини (зменшення кількості судин, завершення формування колагенових й інших волокон, лізис їх надлишкової кількості, зменшення кількості клітин, ущільнення міжклітинного простору), остаточне формування рубця та епітелізація останнього [101, 117, 160, 375].

Таблиця 1.1

Еволюційні зміни поглядів на фазність ранового процесу

Автори	*I фаза* (1-5-й день)	*II фаза* (5-14-й день)	*III фаза* (з 15-го дня)	*IV -фаза*
1	2	3	4	5
Руфанов І.Г. (1954)	Гідратація (набряк і очищення від мертвих тканин)	Дегідратація (репарація та гранулювання)	-	-
Гирголав С.С. (1956)	Підготовча	Регенерація	Організація рубця	-
Даценко Б.М. (1985)	Гнійно-некротична	Грануляція	Епітелізація	-
Кузін М.І., Костюченок Б.М. (1980, 1977, 1990)	Запалення (судинні зміни та період очищення рани від некротизованих тканин)	Регенерація (проліферація)	Реорганізація рубця	-
Чадаев А.П. (2002)	Запалення	Регенерація	Реорганізація рубця з епітелізацією	-
Шалімов О.О. (2002) Винник Ю.С. (2015) Кран О.С. (2015) Девяткин А.А. (2016) Привольнев В.В. (2017) Чорнопищук Р.М. (2017) та ін.	Гнійно-некротична	Грануляція	Епітелізація	-
Корнієнко В.В. (2016)	Гемостаз	Запалення	Проліферативна	Ремоделювання

При оцінці перебігу РП принципове значення має об’єктивна оцінка ефективності репаративних процесів на певних стадіях загоєння. Крім традиційної топографо-анатомічної та морфологічної характеристики рани, для діагностики та прогнозування перебігу РП застосовують мікробіологічні та біохімічні дослідження. Коректна діагностика означеного процесу, яка ґрунтується на використанні об’єктивних критеріїв, допомагає обрати стратегію

лікування ран. Вважається, що швидкість загоєння ран не просто є функцією часу, а відбиває стадійність РП та ступінь реалізації його механізмів. Повнота участі певних молекулярних та клітинних компонентів визначає швидкість загоєння, тому аналіз ключових учасників цього процесу дає змогу кількісно оцінити ефективність репаративних процесів [44, 101, 117, 176, 367].

Біологічні процеси, що відбуваються в рані, відрізняються складним і різноманітним характером. Сучасна наукова школа продовжує вивчати особливості течії РП. Викликає зацікавлення дослідження Калніковського О. Є. та ін. (2015), в якому оприлюднено результати вивчення фізико-хімічних та біохімічних змін в рані [101]. Гармаєв Б. Н. (2017) в своїй дисертаційній роботі систематизував основні механізми розвитку РП, виклав сучасні підходи та методи його лікування [44]. Вивченню морфологічних та фізіологічних аспектів РП загалом і його окремих фаз зокрема присвячені дві роботи 2016 р. – Корнієнка В. В. та Девяткина А. А. и др. [68, 117]. Зокрема означено, що на всіх стадіях РП приймають участь одні й ті самі клітинні елементи, які забезпечують принципово тотожню та загальну динаміку означеного процесу [68]. РП відбувається завжди циклічно відповідно до розвитку функціональних і морфологічних змін у рані та навколишніх тканинах, які можуть бути розмежовані на певні фази (стадії). У патогенезі РП відбувається послідовний розвиток запально-репаративної реакції (рис. 1.1).

В дослідженні Яковлєвої Л. В. із співавт. (2013) наочно представлені етіопатогенетичні особливості розвитку РП [290]. Акцентовано, що початковою реакцією організму на пошкодження є зупинка кровотечі. Протягом перших хвилин після поранення з пошкоджених тканин вивільняються біологічно активні речовини (БАР), які викликають звуження судин і активацію факторів згортання крові [196]. Згусток крові зупиняє кровотечу і створює умови для

Рис. 1.1 Схема розвитку запально-репаративної реакції в умовах ранового процесу [68, 117]

Примітки: IL - інтерлейкіни ; TNF – фактор некрозу пухлин ; PgF – тромбоцитарний фактор росту; βFgF – основний фактор росту фібробластів; TgF-β – транформувальний фактор росту; EgF – епідермальний фактор росту.

загоєння рани. Після зупинки кровотечі розвивається запальна реакція, прояв якої залежить від індивідуальної реактивності організму [68, 264, 352].

Лупальцов В. И., Клименко Н. А. (2008) виділяють внутрішні та зовнішні місцеві ознаки запалення. До внутрішніх відносять альтерацію, порушення периферичного кровообігу, мікроциркуляцію з ексудацією, міграцію і проліферацію, які розвиваються у місці пошкодження [196]. Шалімов О. О. та ін. (2002), Melissa L O'Brien et al. (2011) до зовнішніх ознак запалення відносять почервоніння, набряк, гіпертермію, біль [264, 362].

У загальнобіологічному відношенні запалення є захисною реакцією, а також біологічним та механічним бар'єром. Біологічний бар'єр функціонує завдяки адгезії та фагоцитозу. Механічний бар'єр утворюється шляхом випадання з крові фібрину, блокади кровоносних та лімфатичних судин, розмноження клітин сполучної тканини на межі пошкодженої та нормальної тканини [68, 335, 370].

В роботах Минченко А. Н. (2003), Кузнцєцова Н. А. зі співавт. (2004), Лупальцов В. И., Клименко Н. А. (2008), Velnar T. et al. (2009) наведена класифікація процесу запалення – альтеративне, ексудативне та проліферативне – залежно від провідного компонента в запальній реакції. Виникнення, розвиток та динаміка розвитку ранового запалення залежить і регулюється медіаторами запальної реакції, серед яких найбільш активними є аміни (серотонін, гістамін), ейкозаноїди (простагландини, лейкотрієни), протеази (плазмін, калікреїн) тощо [126, 137, 412].

Наприкінці першої фази значну роль, за думкою Микуляк М. Я., Олійник А. О. (2013), відіграють гладкі клітини, оскільки вони синтезують ряд БАР (фактор активації тромбоцитів, кисла та лужна фосфатази, протеази, естерази) необхідних для регенерації тканин, хемотрипсин і трипсиноподібні ферменти. Патогенез РП розглядають з позиції клітинних, загальних і місцевих реакцій на пошкодження тканин [150].

Клітинна реакція запалення розвивається через 4-6 год після утворення рани і проявляється інфільтрацією травмованих тканин лейкоцитами, які

фагоцитують загиблі клітини та бактерії, що попали в рану. Далі в рану надходять моноцити, які стають макрофагами (фагоцитарні клітини) [260]. За їх допомогою видаляється більшість некротизованих клітин, тканин і мікробна флора рани [335, 370]. Толстих М. П. та ін. (2004) відмічають, що макрофаги за рахунок взаємодії з різними стимуляторами здатні виробляти БАР, у тому числі цитокіни: трансформувальний фактор росту, основний фактор росту фібробластів, інтерлейкіни та ін., які посилюють проліферацію фібробластів, клітин ендотелію та синтез колагену. Моноцити також беруть участь в імунній відповіді лімфоцитів. Лімфоцити та решта одноядерних клітин крові складають більшість клітин ранового ексудату протягом 12-24 год після поранення [196]. Головна функція лімфоцитів – медіація імунних реакцій (тобто перенесення генетичної інформації, яка підтримує або підвищує ріст деяких інших клітин, у тому числі фібробластів) [379].

У фазі регенерації відбувається заповнення ранового дефекту новоутвореною тканиною (регенератом) та його епітелізація [264]. Вирішальну роль у побудові грануляційної тканини відіграють фібробласти, оскільки вони синтезують компоненти проміжної речовини сполучної тканини і протеїнових попередників колагену [290, 291]. Одночасно з цим процесом утворюється сітка малих кровоносних судин, яка забезпечує достатнє постачання кисню і сприяє відновленню тканин. Чорнопищук Р. М. (2017) вважає це основною частиною процесу загоєння рани [262].

По мірі наростання кількості колагенових волокон грануляційна тканина стає все більш щільною, настає фаза рубцювання, що являє собою заключний етап РП (12-30 доба). Він характеризується прогресуючим зменшенням числа судин і клітинних елементів – макрофагів, гладких клітин, фібробластів. Паралельно з дозріванням грануляційної тканини відбувається епітелізація рани. Швидкість епітелізації забезпечується трьома процесами: міграцією, поділом і диференціюванням клітин [196]. Новий епітелій утворює межу між пошкодженими і нижніми шарами, перешкоджає зневодненню тканин рани, втраті електролітів і білків, попереджає інвазію мікроорганізмів [137, 264].

Головною умовою нормального перебігу процесу загоєння рани є синхронізація процесу епітелізації, з одного боку, і визрівання грануляційної тканини, з іншого [290]. У цій фазі відбувається зближення країв рани за рахунок скорочення специфічних фібробластів (міофібробластів). Продовжується ріст колагену: первинний нижній колаген заміщується більш грубим і міцним (рубцева тканина). У результаті формується рубець, міцність якого складає 70-80 % від міцності шкіри [1]. Якщо загоєння виникає за типом первинного натягу, то утворюється мінімальна кількість рубцевої тканини; якщо за вторинним натягом, то утворюється рубець, структура та фізичні особливості якого залежать від розмірів рани, часу нагноєння та загоєння [137, 323].

Таким чином, в динаміці загоєння РП відмічають три основних періоди: очищення ранового дефекту від некротичних мас через запалення; проліферацію сполучнотканинних елементів із формуванням грануляційної тканини, що заповнює рану; утворення рубця, його ремоделювання й епітелізацію тканин.

Ниязов Б. С. із співроб. (2017) зазначають, що порушення одного з ланцюгів запально-репаративної реакції внаслідок слабкої міграції в рану макрофагів або пролонгованої інфільтрації лейкоцитів призводить до уповільнення процесів проліферації, диференціації та синтезу колагену фібробластами, отже – до затримки розвитку репаративних процесів [160].

Вивчення динаміки РП має фундаментальне та прикладне значення. Лише маючи повноцінну уяву про функції кожної клітини, що приймає участь у РП, можливо розробляти раціональні, об’єктивні, патогенетично обґрунтовані методики та відповідні ЛЗ для лікування ран та попередження широкого спектру ускладнень [68, 299].

Враховуючи важливість проблеми та її невирішеність щодо етіології та патогенезу, а також індивідуальних особливостей механізмів РП, ми вважали за потрібне прослідкувати історичну ретроспективу розвитку поглядів на означений процес, методи та засоби його лікування (викладено у розділі 1.2).

При оцінюванні клінічної течії РП й прогнозуванні його загоєння суттєве значення має правильний вибір критеріїв, об’єктивна класифікація як певної

стадії загоєння, так і характеру самої рани. На сьогодні розроблена ціла низка класифікацій можливих видів ран, залежно від ознаки, покладеної в її основу (як представлено у табл. 1.2) [264, 290].

Таблиця 1.2

Можливі класифікації ран за різними ознаками

Класифікаційна ознака	*Види ран*
походження	хірургічні, випадкові (побутові, виробничі, автодорожні) суїцидальні, нанесені в умовах військового часу
глибина пошкодження	поверхневі, проникаючі, глибокі, наскрізні, тангенційні
складність	прості, складні
ступінь руйнації тканин	рани з малою чи великою зонами ушкодження
ступінь виникнення	свіжі (упродовж перших 24 год після поранення), запізнілі
ступінь інфікування	асептичні («чисті» або «умовно чисті»), контаміновані (первинно, вторинно), інфіковані
розташування ранового дефекту відносно порожнин тіла	проникні, непроникні
локалізації ураженої частини тіла	шкіри та підшкірної клітковини, покривів черепу, мозку та його оболонок, шиї, стінки грудини, плевральної порожнини, легень, органів черевної порожнини та тазу, кісток та суглобів
розміри зони ураження	невелика (різані, колоті та рублені рани не викликають розлад кровотоку, лімфоруху та інервації), велика (рани забиті, рвані, скальповані, укушені, розчавлені та вогнепальні характеризуються суттєвим розладом означених процесів, що гальмує процеси загоєння та викликає інфікування)
характер ураження	колоті, різані, забиті, рвані, розчавлені, рублені, укушені, скальповані, змішані, вогнепальні

Відповідно до теми дисертаційної роботи, вважаємо за потрібне найбільш детально охарактеризувати сутність та наслідки саме військової рани (бойової травми військовослужбовців).

У зв’язку з бурхливим розвитком науки і техніки у XXI ст. на озброєння армій провідних країн світу (США, Франції, Німеччини, Великобританії тощо) постійно надходять якісно нові зразки військової техніки. Зміна системи озброєнь обумовлює певний характер воєнних конфліктів (способи та форми ведення бойових дій), суттєву зміну структури та об’єму санітарних втрат(СВ) [245]. Усі втрати особового складу військ під час війни чи у період бойових дій прийнято визначати як загальні втрати. Під СВ на відміну від незворотних (убитих, зниклих без вісті, полонених) прийнято вважати осіб, які за станом здоров’я втратили боєздатність чи працездатність не менше ніж на одну добу та потрапили до медичних пунктів чи лікувальних закладів [13, 42].

Історія війн свідчить про безперервне зростання людських втрат, причому як в абсолютних, так і в інтенсивних показниках. Чітку тенденцію можливо прослідкувати на прикладі XX ст. В ході Першої Світової війни було задіяно 36 держав, втрати склали пораненими 20 млн і загиблими 10 млн чоловік. У Другій Світовій війні приймали участь уже вдвічі більше держав (61), втрати пораненими склали понад 90 млн і загиблими – до 50 млн чоловік. Підраховано, що на 100 чоловік населення держав-учасників першої означеної воєнної кампанії було вбито одного, упродовж другої – майже кожного четвертого [13].

Світова військово-медична наука постійно узагальнює і систематизує досвід сучасних війн, збройних конфліктів, терористичних актів на території різних держав світу. В якості прикладу можливо навести дослідження Ziemba R. (2012), яким проаналізовано можливі види травм серед польських солдат та працівників ЗС у складі Афганської місії (1979-1989 рр.) [420]; Hinsley D. E. et al. (2005) узагальнили типові ураження проникаючими ракетами під час воєнного конфлікту у Перській затоці 2003 р. [337]; роботи трьох колективів авторів - Schreiber M. A. et al. (2008), Eskridge S. L. et al. (2012) та Chan R. K. et al. (2012) присвячені аналізу бойових травм серед військовослужбовців-учасників місій в Іраку упродовж 10 років (2003-2013) [309, 312, 388]; дві роботи висвітлили результати вивчення природи та ступеню поранень, отриманих в ході декількох воєнних кампаній – Афганістані та Іраку за 2003-2011 рр. (Orman J. A., et al.,

2012; Schoenfeld A. J. et al., 2013) [387, 413]; Котенко П. К. із колегами (2014) відслідкували рух поранених у шпиталях в ході операції в Республіці Грузії у 2008 р. та проаналізували структуру отриманої бойової травми [118]; Breeze J. et al. (2011) оприлюднили результати аналізу бойових черепно-лицевих та шийних травм, отриманих британськими військовослужбовцями упродовж 5 років [304]; Chamisa I. (2008) узагальнив випадки вогнепальних поранень живота, отриманих в ході військової кампанії в Південній Африці, та простежив корені цього конфлікту з Першої Світової війни [313]. Нами було винайдено декілька ретроспективних досліджень: Ritenour A. E. et al. (2010) дослідили частоту випадків первинної вибухової травми у військових операціях США [377]; цікавою є робота Smith J. E. (2011) з ретроспективним оглядом травм легень, отриманих під час останніх військових конфліктів [392]. Все частіше публікуються матеріали на підставі аналізу та систематизації наслідків військових дій для здоров'я військовослужбовців, працівників ЗС і волонтерів під час проведення ООС/АТО (Guriev S. et al., 2014; Трутяк І. та ін., 2015; Трихліб В.І. та ін., 2015; Badiuk, 2016; Гайда І.М., 2018; Хоменко, 2019 тощо) [13, 21, 36, 41, 67, 94, 131, 144, 231, 242, 245, 247, 256, 311, 377]. Викликає зацікавлення монографія Горбуліна В.П. зі співавт. (2015), які представили свою концепцію на можливих людських втрат при проведенні операцій, спрямованих на повернення півострову Крим та Донбасу до складу України [79].

Загалом після Другої Світової війни на планеті відбулось понад 200 локальних війн та збройних конфліктів (у Кореї, В'єтнамі, Алжирі, Сирії, Ефіопії, Ізраїлі, Аргентині, Ірані, Сомалі, Афганістані, Гренаді, Іраку, Югославії, Північному Кавказі та ін.). Тільки у 2010 р. світ став свідком 32 війн та інших військових конфліктів [245, 354]. За даними МО України за роки Незалежності понад 44 тис військовослужбовці ЗС України взяли участь у понад 26 міжнародних операціях із підтримання миру й безпеки у різних регіонах нашої планети [131].

З 2014 р. до теперішнього часу в Україні триває локальний військовий конфлікт між незаконними збройними формуваннями ДНР/ЛНР та силами

оборонного сектору нашої держави – операції Об'єднаних сил (антитерористичної операції) (ООС/АТО) – найтяжчий з часів Другої Світової війни, аналогів якому немає у світі, як вважають Popivanov G. et al. (2014) та Трутяк І.Р. (2015). Зокрема, це стосується й картини незворотних втрат, про що було сказано вище. На початку операції ООС/АТО кількість летальних випадків на полі бою досягало 95 %. За даними офіційної статистики, співвідношення кількості вбитих бійців на сході України до поранених станом на січень 2015 р. становило 1:3,8 [245, 374]. В роботі Лавера О. та Матяшовської Б. (2019) цей показник уточнено – 1:2,2 станом на квітень 2018 р. Наведені цифри можливо порівняти з відповідним співвідношенням під час Другої Світової війни (1:2) та, наприклад, війни в Іраку (1:8). Підраховано, що серед загальних незворотних втрат наших співвітчизників у війнах і конфліктах 2001-2018 рр. (11,802 чол.) переважна більшість (97,56 %) є жахливими наслідками військового конфлікту в Донбасі [131]. Трутяком І.Р. із співроб. (2015) і Гайдою І.М. (2018) означено вікові особливості поранених-учасників ООС/АТО: половина (50,5 %) є 20-30-літніми [42, 247].

В ході проведеного скринінг-аналізу привернула увагу дисертаційна робота Гайди І.М. (2018), який є українським науковцем-лідером стосовно узагальнення структури та характеру бойової травми у поранених військовослужбовців вітчизняних ЗС у світлі необхідності проведення комплексної медичної реабілітації. Ним означено, що характерною особливістю сучасних бойових дій є наявність цілої низки факторів, які обумовлюють характер СВ [41]. Відповідно до етіології та виду ураження структуровані можливі класи означених втрат, як представлено у табл. 1.3.

Величина СВ, як відомо, не є константним показником. Першочергово можлива бойова травма безпосередньо залежить від виду зброї як однієї з першопричин ураження**.** Безумовно, упродовж останніх семи століть озброєння зазнало неодноразових принципових змін.

Таблиця 1.3

Основні класи санітарних втрат за етіологією та видами ураження [41]

А. Механічні ушкодження – кульові, мінно-вибухові, осколочні, закриті тощо
Б. Термічні ураження – опіки, відмороження
В. Радіаційні ураження – гострі, хронічні, комбіновані як наслідок дії ядерної зброї
Г. Ураження отруйними речовинами – наслідок дії хімічної зброї
Д. Ураження бактеріальними засобами – біологічна зброя
Є. Реактивні (психогенні) стани – реакція на важкий стрес і розлади адаптації, особливо при застосуванні зброї масового ураження

Серед ключових етапів можливо вичленити: XV ст. (поява вогнепальної зброї у Європі спричинила суттєві зміни характеру поранень: збільшення площі відкритої ранової поверхні при артилерійських пораненнях, випадків нагноєння ран та загальних ускладнень) і XX ст. Зокрема, після закінчення Другої Світової війни були розроблені нові види боєприпасів (шарикові бомби, снаряди зі стрілоподібними елементами, високошвидкісні кулі зменшеного калібру, бойові боєприпаси об'ємного вибуху тощо). Упродовж 1980-1990 рр. широке розповсюдження отримала мінно-вибухова зброя (ураження призводить до значного руйнування тканин, ураження декількох ділянок тіла, інфікування брудним одягом, труднощів у знаходженні в тілі фрагментів, які уражають) [245]. Цікавими є дослідження Ramasamy A. et al. (2016), в якому вивчено особливості механізму пошкоджень вибухових мін, представлено концепцію відповідного захисту транспортних засобів [376]. В роботі Koltovich A. P. (2011) описано особливості комбінованих пошкоджень як наслідок мінного вибуху [349]. Brown K. V., Guthrie H. C., Ramasamy A. et al. (2012) в ході всебічного аналізу сучасних військових конфліктів відмічають типову рису – застосування різних типів вибухових пристроїв (у т.ч й саморобних) і спричинений ними особливий характер бойових поранень [68, 144, 306].

Бадюк М.І. та Гайда І.М. (2018) надають першочерговість залежності тяжкості бойової травми від виду і масштабу застосування зброї масового ураження. Основним і найбільш ефективним засобом ураження живої сили

противника в теперішній час вважається ракетно-ядерна зброя. Саме вона рішуче впливає на формування СВ під час окремих операцій та всієї війни в цілому. Відповідну роль може зіграти також хімічна та бактеріологічна зброя. Прогнозується, що СВ військ фронту від ядерної зброї (на Західному театрі воєнних дій) можуть коливатися від 37 % до 66 %, причому при раптовому нанесенні першого ядерного удару вони складатимуть понад 40 % від чисельності військ [12, 392].

Перехід від маневреної війни до бунтівних локальних війн, швидкість евакуації поранених до медичних закладів (раніше вони залишались та гинули на полі бою) привели до змін механізму та тяжкості поранень [256, 306, 337]. В дослідженні Трихліб В.І. та ін. (2015) описані характерні ознаки СВ, які різняться відповідно до проведення локальних війн та боїв у містах [245].

Окрім певного виду сучасного озброєння і бойової техніки, величина і структура СВ в сучасній війні (особливо в її початковий період), за думкою фахівців, обумовлюється складом угрупування військ, їх ешелонуванням, ступенем захисту, певним видом та тактикою проведення бойових дій [144, 245, 388]. Гайда І.М. (2018) вважає, що в цій концепції суттєве значення має висока динамічність бойових дій, відсутність чіткої лінії фронту, тяжкі травми, хронічна стресова ситуація. Взаємодія усіх названих факторів сприяє поєднанню, комбінуванню та поліорганності патологічних змін, що мають місце при пораненні [41].

Підраховано, що в структурі СВ половина (50 %) припадає на легкі поранення, 30 % – середньо тяжкі, 18 % – тяжкі та решта (2 %) є вкрай тяжкими [41, 387].

СВ терапевтичного профілю будуть виникати так само, як і хірургічні, в масовій кількості в зв’язку із застосуванням противником зброї масового ураження. Іншими словами, виникла якісно відмінна і раніше не вивчена категорія СВ, яку прийнято називати «бойова терапевтична патологія» [68, 260].

Таблиця 1.4

Основні групи поранених (хворих) за профілем допомоги, яка надається [68]

Хірургічний профіль	Контингент уражених
Терапевтичний профіль	→ терапевтичний контингент уражених (ураження іонізуючим випромінюванням, отруйними речовинами, бактеріальними засобами; контужені, особи з реактивними станами і гострими психічними розладами); → особи з комбінованими ураженнями за наявністю компонента терапевтичного профілю (поранення + променева хвороба, ураження отруйними речовинами, бактеріальними засобами); → хірургічний контингент при наявності ускладнень і захворювань внутрішніх органів на основі механічних пошкоджень; більшість обпечених, які спочатку потребують терапевтичної допомоги в боротьбі з інтоксикацією

Невпинно росте й кількість населення, що постраждало внаслідок громадянських конфліктів, терористичних актів, а також надзвичайних ситуацій мирного часу. У результаті вивчення структури СВ, умов надання хірургічної допомоги пораненим у воєнний час, постраждалим від надзвичайних ситуацій у мирний час і чинної системи організації медичної допомоги Заруцький Я. Л. і Білий В. Я. (2018), виявили спільність багатьох проблем. Насамперед це стосується характеру ураження і патогенезу перебігу ранової та травматичної хвороби як у поранених та театрі бойових дій, так і у постраждалих під час надзвичайних ситуацій. При цьому найбільш складною проблемою є політравма **(**тяжкі множинні, поєднані та комбіновані травми), частка якої в структурі СВ складає 30 %. Означено, що порівняно з даними про Другу Світову війну кількість множинних і поєднаних поранень значно зросла. Перерозподіл клініко-нозологічної та клініко-анатомічної характеристики пошкоджень фахівці пов’язують з удосконаленням зброї, засобів індивідуального й колективного захисту та тактикою ведення бойових дій [36, 68, 131, 165, 232].

Згідно з даними табл. 1.5, аналіз розподілу поранених виявив питому вагу поранень кінцівок (52 %, у т.ч. поранення нижніх кінцівок – 30,6 %). Досить

значна частина СВ припадає на поранення в голову та вогнепальні поранення м'яких тканин множинних ділянок тіла.

Таблиця 1.5

Розподіл військовослужбовців-учасників ООС/АТО за локалізацією поранень: за даними [41]

Локалізація поранення	Структура поранень, %	Локалізація поранення	Структура поранень, %
Нижні кінцівки	30,6 ± 1,6	Акубаротравма	2,2 ± 0,1
Верхні кінцівки	21,4 ± 1,1	Таз	1,9 ± 0,2
Голова, шия	17,95 ± 1,1	Око та орбіта	1,8 ± 0,1
Відкриті рани численних ділянок	15,3 ± 0,8	Вогнепальні переломи численних ділянок	1,4 ± 0,1
Грудна клітина	4,4 ± 0,5	Термічна травма	0,9 ± 0,1
Живіт	2,2 ± 0,2	Всього	100 ± 4,3

Необхідно акцентувати увагу на серйозні відмінності вогнепальної рани (vulnus sclopetarium) у порівнянні з іншими. Насамперед, це наявність трьох зон ушкодження, складний анатомічний характер ушкоджень та високий ступінь інфікування. Зокрема, зону молекулярного струсу називають ще «коморою наступного некрозу», адже її наявність зумовлює складність й особливості лікування таких ран. Трутяк І. Р. із співроб. (2015) проаналізували результати лікування 1 051 поранених і травмованих учасників ООС/АТО, які перебували у Військово-медичному клінічному центрі (ВМКЦ) Західного регіону. Акцентована увага на тому, що всі вогнепальні кульові поранення високоенергетичні (отримані кулями з великою швидкістю лету) та супроводжуються загальною реакцією організму на поранення – рановою хворобою (підвищення температури тіла, лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво). Надходячи в кров із ранового вогнища, токсичні продукти гістолізу порушують функцію печінки та нирок. Такі поранення характеризувались утворенням дефекту м'яких тканин, а при ушкодженні кісток – множинними осколковими переломами з дефектом кісткової тканини. Отже поранені осколками мін, гранат і реактивних боєприпасів мали множинні ушкодження внутрішніх органів і кінцівок [247].

За думкою Заруцького Я. Л. (2018), переважна більшість в сучасних збройних конфліктах припадає саме на мінно-вибухову травму [36]. Означено основні типи можливих наслідків: відчленування та руйнування кісток і м'яких тканин нижніх кінцівок, ушкодження – «мінна нога», багатоосколкові поранення нижніх кінцівок з переломами кісток і пораненням внутрішніх органів, відрив сегментів верхніх кінцівок, осколкові поранення і термічний опік грудної клітки, шиї, обличчя з ураженням очей при необережному поводженні з мінами та вибуховими пристроями [245].

Опіки під час локальних конфліктів реєстрували у 1,5-4 % від хірургічної травми (під час Великої Вітчизняної війни – у 1-2 % від СВ, Афганської кампанії (1979-1989 рр.) – 1,5-3,6%, на Північному Кавказі (1991-1996, 1999-2002 рр.) – 2,5-4 %, під час застосування бронетехніки – до 20 %). Опікові травми (разом з осколковими пораненнями від вибухів та дії снайперів) характерні для боїв у містах – на відміну від наслідків локальних війн [131, 149, 245].

За думкою більшості фахівців, в умовах сучасної війни, враховуючи використання індивідуальних засобів захисту (касок, бронежилетів), привалюють поранення саме кінцівок. За розрахунками Чаплика В. В. і Олійника П. В. (2015) у структурі бойової травми такі пооанення складають 53,0 до 70,8 %, з них 25 % – тяжка поєднана вогнепальна травма кінцівок [260]. Доволі високий відсоток припадає на вогнепальні ушкодження гомілки (17,5-24,3 %) особливостями вогнепальних переломів кісток гомілки є їх осколковий та роздроблений характер (35,1-41,3 %), наявність кісткових дефектів (9,1%), поранення судин (4,8 %) та нервів (10,9 %) [36]. Під час проведення ООС/АТО непоодинокими є випадки відривів кінцівок (1,43 %) [256, 332, 374].

Використання сучасних видів зброї під час бойових дій на сході України в черговий раз змінило структуру бойової (хірургічної) травми, обсяг та зміст лікувально-діагностичних і сортувально-евакуаційних заходів. У зв'язку з цим була розроблена нова система медичного забезпечення [13, 21, 55, 139, 256]. Нажаль, як відмічають Leclere F.M., Casoli V. (2016), Lieder C. et al (2016) та Von Lubken F. Et al. (2018), незважаючи на застосування сучасних медичних

технологій, гнійні ускладнення – зокрема в комплексному лікуванні вогнепальних переломів – виникають у половини поранених (50,4-60,1 %), з розвитком остеомієліту – у 38,2 %. Поранення підколінної артерії відмічається у 8,6 % – 22,2 %. Відновлення прохідності судини може призвести до подальшої ампутації кінцівки – у 54,5-72,5 % випадків [256, 323].

За підрахунками фахівців, на сучасному етапі травми голови у середньому становлять від 33% до 45% (у різні періоди проведення ООС/АТО цей показник сильно варіював). Найчастіше (у 72 % випадків) голова уражається при мінно-вибухових та вибухових травмах [118]. У роботах Popivanov G. et al. (2014) та Трутяка І. та ін. (2015) висловлено припущення стосовно кевларових шоломів, які лише частково здатні захистити бійців від мін та куль снайперів, що спричинюють комбіновані поранення [247, 374]. За підрахунками, майже кожний третій учасник збройного протистояння є контуженим. Контузія (contusio) або снарядний шок – загальне ураження організму внаслідок різкого механічного впливу, що не обов'язково супроводжується механічним ушкодженням органів і тканин. Відноситься до закритої черепно-мозкової травми, є наслідком бойового стресу (військові дії, теракти тощо), який в умовах бойових дій переживає кожний військовослужбовець, та здатна проявити себе з віддаленням часу. Наслідками контузії головного мозку можуть бути непритомність (подекуди до коматозного стану), тимчасова втрата зору і (або) мовлення, тяжкі порушення психічної діяльності [111, 136, 213].

Заслуговує на увагу стаття Лозінської Н. С. (2018), в якій представлено сучасні підходи до розуміння проблеми психологічної травматизації військовослужбовців. Розглянуто можливі механізми розвитку психічних і соматичних порушень, викликаних стресом [49, 136].

Бойовий стрес – сукупність переживань, обумовлених тривалою загрозою життю в бойовій обстановці [111]. Зазначимо, що отриманий під час військової служби стрес, пізніше може призвести до появи посттравматичного стресового розладу (Post Traumatic Stress Disorder, PTSD), який інколи трактують як «посттравматичний невроз», «військова втома» тощо. В англомовній літературі

описано «chronic traumatic war neurosis» (Kardiner та Spiegel, 1948) або «gross stress reaction» (Archibald et al., 1962). Більш сучасними назвами цього синдрому є «посттравматичний», «комбатантський», «в'єтнамський», «афганський», «східний» тощо [213].

Цей наслідок бойової психічної травми постійно привертає увагу фахівців. Кокун О. М. із співавт. (2015) розробили концепцію надання психологічної допомоги військовослужбовцям в умовах бойових дій, означили діагностику PTSD [77, 111]. Проблема PTSD до 2015 р. посідала одне з основних місць. За даними Лозінської Н. С. (2018), під час війни 1941-1945 рр. військовослужбовці з гострим стресом або означеним психосоціальним феноменом, включаючи «контужених», становили 3-4 % від загального числа СВ Червоної Армії [136]. Стасюк В. В. та Бочаров М. М. (2019) при оцінюванні розповсюдженості PTSD в зоні військових дій на Донбасі наголошують на показнику 10-15 % (станом на 2016 р.). Авторами запропоновано шляхи впровадження окремих підходів до прогнозування психогенних втрат військ (сил) у діяльність системи управління ЗС України з урахуванням перспектив впровадження стандартів НАТО і теоретичних поглядів вітчизняних фахівців [213]. Безумовно, про психологічну травматизацію доцільно говорити у випадках, коли наслідком травматичної стресової події стають порушення у психічній сфері людини аналогічно до порушень у соматичних процесах.

Усі пацієнти з перерахованими тяжкими бойовими травмами, безумовно, потребують проведення інтенсивної терапії [25, 355].

Отже, в ході проведення розширеного скринінг-аналізу та власного дослідження з'ясовано, що можливі ураження людини сучасною бойовою зброєю спричиняє тяжкі поранення порожнин, опорно-рухового апарату, які супроводжуються масивною кровотечею, травматичним шоком і потребують невідкладної хірургічної допомоги часто вже на місці поранення, швидкого транспортування до медичних закладів, етапного хірургічно-реанімаційного лікування та евакуації до ВМКЦ. Перебіг поранень високоенергетичною зброєю супроводжується рановою хворобою з ранніми та пізніми ускладненнями.

Завершальний етап медичного обслуговування поранених і травмованих – комплексна терапевтична та психологічної реабілітація з відновленням працездатності та боєздатності.

Безумовно, лікування сучасної бойової травми не може бути відокремленим від реабілітаційних заходів. Тому лікування та реабілітація військовослужбовців є актуальним питанням, яке постає сьогодні як перед військовою, так і перед цивільною медициною та службами соціального захисту.

1.2 Історико-еволюційні аспекти зміни поглядів на рановий процес. Методи та засоби його лікування

Основні принципи лікування ран і ускладненого РП залишаються актуальними протягом усієї історії медицини як невід'ємної складової світової науки [1, 22, 40, 94, 140, 151, 152, 218, 225, 259, 262, 336, 339, 347]. Проблема патогенезу і лікування ран є, мабуть, найстарішою, причому уявлення про РП постійно змінюється разом із розвитком медико-біологічних і технічних наук [1, 37, 225].

Історію засобів лікування ран можливо співставити з історією людства, адже вона почала формуватися задовго до зародження принципів побудови наукової медицини і фармації. Доволі поступово, грубим емпіричним шляхом упродовж багатьох тисячоліть, відбувалося накопичення і узагальнення знань щодо можливих лікувальних заходів і відповідних природних засобів рослинного, тваринного та мінерального походження.

Мабуть, найбільш ранні відомості про лікування ран виявлені при вивченні древньошумерських глиняних дощечок (датовані 2 500 р. до н.е.). В текстах описано процес промивання ран молоком, розведеним водою із подальшим накладанням пов'язки з медом і смолою. Фахівці впевнені, що розвиток лікувальної справи тісно пов'язано з утворенням армії та проведенням майже постійних військових дій [130, 151, 242]. У Вавилоні та Ассирії існувала окрема асоціація лікарів-хірургів для постійного супроводу військ під час проведення

бою. Перші госпіталі (валетудинаріуми) Древнього Риму призначалися насамперед для лікування поранених і хворих воїнів, куди їх евакуювали в період проведення бойових операцій. Саме в армії Юлія Цезаря з'явилися перші елементи військово-медичної служби, адже при валетудинаріумах проводилась й підготовка військових медиків [130, 218].

Локальне застосування ЛЗ споконвіку вважається найбільш древнім способом лікування РП. Безумовно, з часом вносилися певні корективи: змінювались погляди на протікання означеного процесу, створювались нові ЛЗ, удосконалювались методики лікування [200, 259]. Вже в епоху античності перші вчені-універсали намагались створити платформу для застосування різноманітних місцевих засобів у наукових рамках. Родоначальником медицини вважається Гіппократ (460-370 рр. до н.е.), з трактатів якого фактично була започаткована наука про загоєння ран і десмургію. Ним означено високі лікувальні властивості пов'язок для зцілення рани, змочених винами, розчинами галунів чи солей міді; мазевих пов'язок з рослинними оліями [1, 218, 242]. Широковідомими є й манускрипти Авіценни (980-1037 рр.), в яких аналізуються різноманітні методи лікування ран, у т.ч. й гнійних [130].

Поранених лицарів-феодалів Західної Європи періоду Середньовіччя місцево лікували соками мигдалю та оливок, скипидаром, «целебными водами», об'єктами рослинного, мінерального (глина, зола, земля) та тваринного походження (тканини, секрети). У цей непростий час вчення про рани отримало подальший розвиток завдяки науковим працям вчених з університетів Падуї, Салєрно, Болон'ї, Парижу [130, 369]. Ще до часів Відродження побачили світ перші публікації щодо використання мазей для лікування ран [37].

Безумовно, з появою вогнепальної зброї в Європі (XV ст.) характер поранень сильно змінився: збільшилась відкрита ранова поверхня (особливо при артилерійських пораненнях), почастішали випадки нагноєння ран та загальних ускладнень, як було відмічено у розд. 1.1 [11, 151, 152, 242, 336]. В науковій праці італійського хірурга Йоханнеса де Віго (Vigo Johannes de, 1450-1545) «Искусство хирургии» («Arte Chirurgica», 1514 р.) описано пропозиції знищувати залишки

пороху шляхом припікання ранової поверхні розпеченим залізом чи заливанням киплячою олією [1]. Низка інновацій в галузі лікування вогнепальних ран була розроблена французьким хірургом-реформатором Амбруазом Паре (Ambroise Pare, 1510-1590). Зокрема, він відійшов від традицій того часу, що лише посилювали травму і муки пораненого, та запропонував пов'язку з глицево-яєчним бальзамом (суміш трояндово-терпентинної олії з яєчним жовтком). Була відкрита нова ера в лікуванні вогнепальних ран [11, 33, 218, 242, 369].

Принципи організації допомоги пораненому, сформульовані видатним російським хірургом Миколою Пироговим (1810-1881), залишаються основоположними до сьогодні. Його припущення стосовно заразної сутності ранових ускладнень («госпитальные миазмы»), широке застосування настоянки йоду та спирту для боротьби з ними, вперше запропоновані гіпсова іммобілізаційна пов'язка та наркоз при проведенні оперативного втручання внесли суттєвий вклад у розвиток науки про рану та розвиток військово-польової хірургії [179].

Під впливом вчення про антисептику та асептику проф. Джозефа Лістера (1827-1912) з'явився широкий спектр антисептиків і перев'язувальних матеріалів. Для лікування ран стали застосовувати карболову кислоту, йодоформ, ксероформ, йод, лізол, перекис водню, розчин Роттера, анілінові барвники, їхтіол, перуанський бальзам, препарати срібла та свинцю, спирти етиловий та камфорный, нафталін тощо [242, 353].

В другій пол. XIX ст. досягнуто суттєвого прогресу у вивченні мікробіології РП. Проф. Ілля Мечников (1845-1916) своїм вченням про фагоцитоз та фагоцитарну теорію імунітету заклав теоретичну базу загальної терапії поранених. До кінця цього століття було запропоновано понад 20 антисептичних препаратів, які широкого застосовуються до сьогодні [1, 33]. На межі XIX-XX ст. вперше почали застосовувати терміни «інфікована» та «гнійна» рани, чого раніше не розрізняли [336]. Роботи М. І. Пирогова, Л. І. Лепьохіна, М. В. Скліфосовського, М. Я. Преображенського містять конкретні вказівки стосовно лікування саме гнійної рани [151]. Зокрема, з ім'ям проф.

Преображенського пов’язано вчення про фізичну антисептику, завдяки якому були удосконалені перев’язувальні матеріали та ціла низка методів лікування ран (осмо- та колоїдотерапія ранової поверхні, використання порошків та інших методів фізичного впливу на рану тощо) [336].

В ході Першої Світової війни та після її завершення зусилля військових лікарів були сконцентровані, переважно, на подальшому вивченні РП, пошуку нових, більш ефективних антисептиків та препаратів інших фармакотерапевтичних груп, удосконаленні існуючих методів лікування ран. На підставі видатних наукових досягнень XIX ст. і отриманого досвіду в ході цієї війни в науці про рану відбувся справжній революційний переворот. Усього протягом півстоліття, практично з 1867 р. (відкриття Д. Лістера, про яке йшла мова вище) і до 1918 р., хірургія та терапія перейшли від пасивного очікування до активного лікування ран [94, 196].

Одразу після отримання низки ЛЗ сульфаніламідного ряду (1932 р.) і протягом найближчих десяти років хіміопрепарати швидко поширились у багатьох країнах світу для лікування різноманітних інфекційних процесів, насамперед, ранових [191, 347, 336, 339]. Це обумовлено різними причинами, зокрема здатністю пригнічувати інфекцію при ентеральному чи парентеральному введенні (на відміну від антисептиків, дія яких розповсюджується на мікроорганізми лише контактним шляхом) [151].

В означений період загальний наркоз для військових хірургів був майже єдиним способом знеболення. Вважалось, що у військовий час місцеву анестезію слід застосовувати лише у 25-35 % випадків. До речі, такої ж думки трималась більшість радянських хірургів ще перед Великою Вітчизняною війною [50, 285]. Олександра Вишневського (1874-1948) за життя було визнано класиком російської та радянської хірургії. Спостерігаючи за дією новокаїну на протікання запальних процесів, він прийшов до висновку, що ця речовина не лише володіє знеболювальною здатністю, але й позитивно впливає на протікання запального процесу та загоєння ран. Поєднання новокаїну та олійно-бальзамічної пов’язки (мазь Вишневського), інші запропоновані ним методи

знеболювання та лікування поранених зберегло тисячі життів при мимовільній гангрені ніг, трофічних виразках, абсцесах, карбункулах, інших захворюваннях та застосовуються й нині [33, 140, 252]. Гангрена, протипоставити якій можливо лише антибіотики, залишалась справжній лихом для поранених аж до 1940-х рр. [181, 191, 339].

Після розв'язання нової війни справою оборонного значення стала заготівля лікарських рослин. В якості активних антисептиків військові лікарі та санітари застосовували фітонциди Цибулі городньої (Allium cepa) та Часнику городнього (Allium sativum), тритерпенові сапоніни Нагідок лікарських (Calendula officinalis), ефірну олію та флавоноїди Ялівцю звичайного (Juniperus communis) і представників родини Звіробійних (Hypericum perforatum, H. maculatum) – для приготування мазей, бальзамів, настоянок або застосування у свіжому вигляді. Недостатність перев'язувальних матеріалів допомагав вирішити торф'яний мох (Sphagnum palustre) завдяки своїм гігроскопічним і бактерицидним властивостям, що сприяв швидкому загоєнню ран. При лікуванні поранених застосовували примочки з відвару М'яти перцевої (Menthae piperita) або Золототисячника звичайного (Centaurium erythraea); компреси з відвару дубової кори (Quercus robur або Q. petraea) прикладали на відлежані рани, а порошком посипали гниючі рани [130]. Досить поширеним у військово-санітарній службі був концентрований розчин нітрату срібла (зберігався у скляному посуді), який ефективно діяв при лікуванні ран із великою поверхнею. При легких пораненнях використовували, переважно, розчин йоду чи борну мазь [285].

Велика Вітчизняна війна сприяла створенню та впровадженню антибіотиків, що надало потужний поштовх для подальшого розвитку вчення про рану та її лікування. Нівелювалась відмінність між поняттям травматичної та гнійної рани, було сформульовано єдині принципи їх лікування. В цей же період досконально вивчались клініка загоєння вогнепальної рани, морфологія та інші аспекти РП [151]. Загалом величезний досвід, накопичений упродовж військових компаній попереднього часу, було усвідомлено та узагальнено як у

воєнні, так і у післявоєнні роки. З цієї точки зору до цього часу не мають собі рівних фундаментальні праці Пирогова М. І. (1941-1944), Покровської М. П. і Макарової М. А. (1942), Гориневскої В. В. (1942), Анічкова Н. Н. із співавт. (1951), Давидовського І. В. (1952). Суттєве зацікавлення викликає праця О. Н. Голікова (1951), в якій автор наполягає на тому, що саме біологічний стан тканин рани обумовлює протікання РП (а не характер і властивості інфекції, як вважалось раніше). Іншими словами, отримав морфологічне обґрунтування принцип, який на практиці було доведено у ході війни радянськими хірургами [50, 68, 152, 179, 181].

Важливий напрямок наукової роботи у післявоєнний період – дослідження тонких механізмів РП, про що свідчать монографії A. Neednah (1952), S. Hartwell M. (1956), M. Allgower (1956), D. Douglas (1963), L. Thomas (1964). Величезний матеріал на підставі вивчення запального процесу було узагальнено в монографії «The Inflammatory Process» під ред. B. Zweifach, L. Grant, R. McCluskey (1974). Означені праці вітчизняних і зарубіжних вчених чітко окреслили розуміння цих механізмів і відкрили подальші перспективи в терапії ран [151].

Досягнення науки, техніки і виробництва другої пол. XX ст. дозволили ввести у практику нові патогенетично обґрунтовані перев'язувальні матеріали та засоби для лікування ран: протеолітичні ферменти іммобілізовані на матрицях (Гостищев В. К., 1986; Глянцев С. П., 1993), сорбційно-активні засоби (Хомив Т. М., 1987; Адамян А. А. із співавт., 1989; Ерюхін І. А., 1990), перев'язувальні матеріали з пролонгованою антимікробною активністю (Афіногенов Г. Є. з співавт., 1992; Капуцький В. Є. з співавт., 2000). За даними Волкова А. О. з співроб. (2009), Петренка О. М. та ін. (2014), Ніязова Б. С. та ін. (2017), вже до кінця 70-рр. XX ст. мутагенний вплив антибіотиків на мікроорганізми спричинили багато проблем в медицині: збільшення (майже вчетверо) мікробостійких штамів, зміни структури гнійних збудників і мікрофлори самої рани [37, 160, 176, 325]. Воробьев А. А. (2006) вважає, що глобальні негативні зміни навколишнього середовища (урбанізація, природні та техногенні

катастрофи) спричинюють й зміни біологічних властивостей ранової мікрофлори та імунного захисту людини, що впливає на течію РП. В літературі все частіше з'являється інформація відносно нераціональності застосування антисептиків та антибіотиків для лікування ран без виражених ознак інфекції [191]. З сер. 80-х рр. XX ст. почав стрімко збільшуватися асортимент «активних» перев'язувальних матеріалів, що сприяють створенню вологого ранового середовища, прискоренню росту грануляцій та міграцію клітин епітелію [1, 206].

Як зауважила Рибалко Є. А. (2014), упродовж трьох десятиріч на межі XX-XXI ст. основні принципи та традиційні методи лікування гнійних ран постійно переглядались. Необхідність цього кроку обумовлена збільшенням кількості гнійно-запальних захворювань та післяопераційних гнійних ускладнень, а також погіршенням загальних результатів лікування при гнійній хірургічній інфекції [103, 198, 362].

Однією з найважливіших задач місцевої терапії ран все ще залишається вибір топічного засобу при лікуванні з метою впливу на локальний інфекційний процес. Упродовж стрімкого накопичення знань за основними природно-науковими дисциплінами сучасний арсенал місцевих засобів лікування РП до 20-х років XXI ст. нараховує декілька сотен. Для процесу розробки та обґрунтування нових методів лікування ран відмічено суттєвий прогрес у певному спрямуванні – наприклад, розробка мазей (Гафуров Д.С., 1985; Кропичева М.І., 2003; Винник, 2015). Виявлена доцільність застосування медичного озону в післяопераційному періоді – для пригнічення активності ранової інфекції та створення умов переходу РП у фазу регенерації. Наголошено, що застосування озонованих розчинів, мазей, озоно-кисневої суміші доцільно поєднувати з методами лікування, які дозволяють означеним ЛЗ проникати до глибоко розташованих тканин [22, 105].

В роботах цілої низки дослідників, серед яких Кузіна М. І. та Контюченок Б. М. (1990), Ovington L. G. (2002), Колсанов А. В. та ін. (2002); Лупальцова В. І. (2009), Огоновський Р. З. (2009), Лігоненко О. В. і Дегтяр І. І. (2010), Рибалко Є. А. (2014), Винник Ю. С. та ін. (2015), Девяткін А. А. зі спів. (2016), Привольнев

В. В. та ін. (2017), чітко окреслено один із найважливіших принципів місцевого лікування інфікованих ран, який поступово сформувався. Йде мова про врахування фазності перебігу РП внаслідок повної патогенетичної різноспрямованості різних фаз. Адже завдання, поставлені у I, II і III-й фазі загоєння суттєво відрізняються [32, 87, 132, 191, 198, 362, 369].

В ході проведеного скринінг-аналізу окреслено низку основних спрямувань проведення сучасних досліджень. Зокрема, це стосується розробки аплікаційних сорбентів нового покоління для лікування гнійних ран і трофічних виразок, адже загальновживані антисептичні препарати вже не задовольняють повною мірою потреби реальних клінічних ситуацій. Барило А. С. (2002), Giordano Ed. C. (2005), Павлович К. В. (2010), Рибалко Є. А. (2014) відмічають, що сучасні сорбційні матеріали та відповідні ЛЗ характеризуються високою ефективністю, легкістю застосування, відсутністю системного впливу. Особлива увага приділяється їх здатності утримувати сорбовані речовини на межі поділу рідини і твердої фази. Такі сорбенти можна використовувати у вигляді порошку, гранул, фібр, тканин, що впливають на РП не тільки за рахунок сорбції токсичних речовин, але й шляхом каталітичного окислення і розпаду електрохімічних процесів у бактеріальній тканині [329]. Зокрема, Павлович К. В. (2010) дослідив практичну цінність і доцільність місцевого застосування аплікаційного сорбенту «Гентаксан». Це комбінований антимікробний препарат пролонгованої дії для місцевого застосування, до складу якого входять гентаміцину сульфат, кремнійорганічний сорбент – поліметилоксан і координаційна сполука цинку з триптофаном. Наголошено, що застосування цього ЛЗ суттєво зменшує явища запалення, прискорює очищення ран від некротичних тканин (на 32,01 % у порівнянні з контролем) та розвитку грануляцій (на 27,97 %), запобігає вторинній альтерації тканин [167].

Рибалко Є. А. (2014) описала високі сорбційні властивості препарату «Йодид хітозану» при гнійних захворюваннях м’яких тканин залежно від певної фази РП. Основним джерелом хітозану є сировина тваринного походження – хітин. Гелева основа препарату ефективно поглинає рановий ексудат, адсорбує

змертвілі залишки клітин та токсини, активує фагоцитарні клітини та очищує рану. Це дозволяє успішно застосовувати означений ЛЗ в хірургії для місцевого лікування ран у I-II фазах РП із метою профілактики і лікування гнійних ускладнень та трофічних виразок [198, 356]. Молекули йодиду хітозану здатні проникати у глибину рану до мікробного вогнища, де чинять широкий спектр бактерицидної дії [198]. Має місце й аналгезуюча дія за рахунок нейтралізації кислих іонів та нормалізації pH рани [362]. Гідрофільна основа йодиду хітозану створює оптимальний мікроклімат в рані, захищає грануляції від висушування та стимулює їх ріст [198]. Є відомості стосовно успішного застосування хітозанових плівок при лікуванні опікових ран [117]. Отже, наукова спільнота повторно звернула увагу на можливості сорбційно-активних засобів.

Винник Ю. С. (2015) вважає перспективним напрямком розробку та застосування засобів багатокомпонентної дії, які мають поєднувати бактерицидні властивості, високу дегідратаційну активність і стимуляцію регенерації тканин [32].

Необхідно відзначити, що поступово розширюється не лише спектр засобів впливу на РП, але й відповідний асортимент ЛФ. Поряд з рідкими, твердими і м’якими формами (більш детальна інформація викладена у підрозділі 1.3) сьогодні успішно застосовуються покриття для ран, основним структурним елементом яких є еластична полімерна плівка (гідрофобна та гідрофільна, що не розчинна в ексудаті рани). Через 1-2 хв після нанесення на рану аерозольної композиції утворюється покриття у вигляді плівки за рахунок випарювання розчинника. Це своєрідна ЛФ для лікування пацієнтів із дефектом шкіряного покриву внаслідок гнійної інфекції м’яких тканин. Наприклад, властивостями захисного покриття володіють пов’язки Epigard і Duoderm (США), Opraflex (Німеччина), Sincrit і Acutola (Чехія), Nobecutan (Швеція), Лифузоль (Росія), Linquidoplast T (Німеччина), що забезпечують щільний контакт з раною під час її загоєння [32, 274].

Привольнев В. В. та ін. (2015) повідомляють, що в якості додаткових елементів системної терапії пацієнтів з ранами та рановою інфекцією успішно

використовують вітаміни та мінерали. Висока частота їх призначення (34,4 %) обумовлена тим, що лікарям часто доводиться займатися лікуванням хворих соматично обтяжливих, в умовах хронізації РП, за наявності низки факторів, що негативно впливають на загоєння ран [190]. Питання ефективності макроелементів як складових різноманітних ЛЗ і розчинів для перитоніального діалізу висвітлено й в роботі Шматенка О. П. із співавт. (2019) [277].

Викликає зацікавлення дисертаційна робота Вороніна А. С. (2012), який захистив авторський спосіб лікування ран і ранових інфекцій шкіри із застосуванням ранового покриття, що містить фітотерапевтичний субстрат у лікувальному шарі (на водяній та спиртовій основах). Автором доведено наявність антибактеріального та протизапального ефекту означеного ЛЗ, здатність оптимізувати течію репаративних процесів в ділянці ранового дефекту покрову шкіри; активацію процесів колагеногенезу та прискорене утворення сполучної тканини [39]. Цікавим є дослідження Попадюк О. Я. з спів. (2019), спрямоване на вивчення лікувальних властивостей наномістких біополімерних плівок. Зокрема, авторами доведено, що деградація плівок забезпечує дозовану пролонговану доставку лікарських речовин безпосередньо у ділянку ураження (рану) [187]. Покриття для ран, їх подальша розробка розглядається як сучасний напрямок в удосконаленні місцевого лікування. Застосування фіксуючих матеріалів для означених носіїв ЛЗ має багатоетапну історію - від фільтрувального паперу та марлевих серветок до різноманітних багатошарових багатофункціональних наноматеріалів та перев'язувальних засобів [22, 119, 191, 259, 295, 407]. Досвід застосування аерозолей в лікуванні поранених описано в роботах Матушевскої, 2014; Тризіної Н. М. (2015), Попадюк О. Я. зі співавт. (2019) тощо.

Накопичена інформація змушує вчених переглядати колись традиційні погляди, розширяти їх спектр. Зокрема, йод, вивчення якого розпочалося ще у 1811 р., володіє вираженою бактерицидною дією у молекулярному стані. Проте Блатун Л. А. (2011) вважає цитотоксичний ефект цієї речовини неприпустимим. Як вважають Родин А. В. та ін. (2017) та Bigliardi et al. (2017), лідером серед

сучасних похідних йоду стала комбінація з полівінілпіролідоном (повідон-йод у вигляді мазі, крему, розчину, сухого порошкового спрею), що здатна ефективно пригнічувати ріст мікрофлори в I-II фазах РП, ефективно проникати крізь біоплівки у поєднанні з низькою частотою розвитку небажаних реакцій [199, 302]. Локальне застосування цього антисептика раціонально призначати як для профілактики розвитку ранової інфекції, так і для лікування гострих чи хронічних ран [53, 415].

Ще більш давнім є застосування препаратів срібла. За даними Morones J.R. (2005), початкова інформація стосовно відповідної профілактики та лікування інфекції відноситься до 100 р. н.е. У XIX ст. спостерігалось відновлення зацікавленості до означеної фармацевтичної речовини по відношенню до терапії венеричних і офтальмологічних захворювань. Проведені сучасні дослідження дають підставу повернутися до лікувальних можливостей срібла щодо шпитальної ранової інфекції, хоча повністю механізм протизапальної дії речовини – на відміну від її антимікробної дії – на молекулярному рівні залишається не вивченим. Провідні клініцисти під керівництвом Привольнева В. В. (2015) проаналізували сучасний спектр ЛЗ на основі іонів срібла для місцевого лікування інфікованих ран. Серед комплексних срібловмісних препаратів вичленено переваги комбінацій з антимікробними речовинами (сульфадіазином або сульфатіазолом), адже інші додаткові складові безпосередньо не підсилюють антимікробну дію, яка є основною для срібла у першій фазі РП. Відповідно застосування у II-III фазах має бути обмеженим внаслідок підвищення ризику цитотоксичної дії срібловмісних препаратів. Означено, що місцеве застосування наночасток срібла для лікування ран доки залишається обмеженим і поступається по відношенню ціна/якість [190]. Існує припущення, що руйнуюча дія антисептиків на мікроорганізми поширюється й на клітини самої рани. Проте це не стосується срібловмісних препаратів, які, за думкою Mulley (2014) та Самсона А. А. та ін. (2018), практично не надають суттєвого негативного впливу на РП [206, 364].

В науковій літературі висловлюється думка, що ера антисептиків у гнійній хірургії стала занепадати з появою перших місцевих форм антибіотиків. З часом підходи до застосування й цих ЛЗ були переглянуті провідними фахівцями. За численними даними клініцистів, вже до кінця 70-рр. XX ст. мутагенний вплив антибіотиків на мікроорганізми, спричинили багато проблем в медицині: збільшення (майже вчетверо) мікробостійких штамів, зміни структури гнійних збудників і мікрофлори самої рани [160, 176]. В літературі все частіше з'являються рекомендації відносно нераціональності застосування антисептиків та антибіотиків для лікування ран без виражених ознак інфекції [53, 191, 199, 206].

Одним із варіантів рішення проблеми вибору між антисептиками та антибіотиками в лікуванні РП є застосування зовсім інших хімічних речовин. Мед, застосування якого відомо ще з античних часів, є – за словами Діоскорида – «золотом для гнойных ран и полостей». Вперше його позитивну антибактеріальну дію продемонстровано за 2000 р. до відкриття бактерій як причини інфекцій [146, 189]. Сьогодні антимікробний ефект меду (переважно завдяки осмотичній дії) підтверджений клінічно, в ряді країн успішно використовують апіпрепарати (мед, прополіс, перга, маткове молочко), що справляють потужний не лише місцевий, але й загальний вплив на організм пораненого. Головні переваги меду (після фільтрування, γ-опромінення) та ЛЗ, виготовлених на його основі – високий бактерицидний ефект, відсутня цитотоксичність, гарні результати у випадках лікування ран різного генезу (здавлених, хронічних інфікованих, отриманих після опромінення) [105, 146]. Нажаль, проведений скринінг-аналіз виявив лише окремі повідомлення стосовно позитивного впливу воску на РП. Не виявлено інформації стосовно результатів відповідного лікування в комплексі з іншими ЛЗ і методами, відсутня порівняльна характеристика впливу на рану воскових мазей у поєднанні з ультра-фіолетовим опроміненням рани, ультра високо-частотною терапією та ультразвуком [266].

Квитчата А. И. зі співавт. (2013) та Колсанов А. В. (2014) вважають, що постійне розширення асортименту ЛЗ для локальної консервативної фармакотерапії РП дозволить проводити диференційоване лікування ран шляхом послідовного застосування препаратів із різноманітним механізмом дії відповідно до фази цього процесу. Активний пошук ефективних ЛЗ із різним механізмом дії та у різноманітних ЛФ залишається актуальним й сьогодні [104, 113]. Глибокі знання морфогенезу РП дозволяє розробляти нові ефективні методи лікування ран [39].

На даний час чітко сформульовані основні задачі місцевого багатокомпонентного патогенетичного лікування ран, що базуються на комплексному обліку макро- та мікропроцесів в уражених тканинах [176]. В дисертаційному дослідженні Гармаєва Б. Н. (2017) узагальнено спектр основних сучасних підходів і методів лікування РП, що сприяють активній репаративній регенерації [44]. З'ясувалось, що крім традиційної терапії ран сьогодні успішно застосовують:

1) вакуум-терапію – ефективність методики обумовлена активним видаленням надлишкового ранового посліду, нормалізацією pH середовища в рані, мобілізацією аеробного гліколізу і енергетичного забезпечення РП, прискоренням деконтамінації рани (Оболенський В. Н., 2013; Schintler M. V., 2012) [161, 386];

2) місцева озонотерапія – сприяє забезпеченню антимікробної, фунгіцидної дії, активації метаболізму, протизапального ефекту (Зюзін В.О., 2014; Ільніцький М.Г., 2015) [94, 120];

3) гіпербарична оксигенація – метод вибору при лікуванні анаеробної інфекції; сприяє усуненню гіпоксії та покращенню енергетичних процесів а рані, бактерицидна і бактеріостатична дія, активація фагоцитозу (Олійник О. В., 2009; Оболенський В. Н., 2013 [43, 161];

4) NO-терапія призводить до нормалізації мікроциркуляції, підсиленню бактерицидної дії та антиоксидантного захисту (Біляєва О. О., 2011; Шапринський В. О. та ін., 2015) [105, 265];

5) лазерна обробка рани – сприяє обмеженню ділянок некрозу, загибелі бактерій, зниженню запального процесу (Пахольчук О. П., 2017; Грибанова І. О., 2018) [53, 121];

6) обробка рани пульсуючим струменем антисептика або ультразвуком, внаслідок чого рана звільняється від бактерій та некротизованих тканин (Schultz G. S. et al., 2003; Зайнутдинов А. М., 2009; Спахі О. В., 2014) [31, 91, 127];

7) кріотерапія, що викликає утворення струпа, потенціює процеси епітелізації та очищення рани (Оболенський В. Н., 2013; Буреніна И. А., 2014; Спахі О. В., 2014) [25, 113, 161];

8) використання композитних перев'язувальних засобів дозволяє видалити ексудат і токсини, безпосередньо транспортувати антисептик до ранової зони і контролювати рівень вологості в рані (Botton J., 2007; Чобіт М. Р., Панченко Ю. В., 2019) [109, 150, 160];

9) гнотобіологічна ізоляція рани – лікування РП у керованому абактеріальному середовищі (Намзалов Б. Б., Басхаєва Т. Г., 2008; Varchosaz L. et al., 2008) [145, 344, 417].

Адекватне місцеве медикаментозне лікування рани залежності від певної фази РП дозволяє швидко досягнути загоєння. На жаль, на сьогодні не розроблено жодної методики чи ЛЗ, що є однаково ефективними для усіх трьох фаз названого процесу [44, 206].

Фахівці всього світу неодноразово відмічали зростання кількості ускладнень при пораненнях, зокрема гнійних, що вимагає значних затрат на лікування. Зокрема, за матеріалами XXIV Конгресу міжнародної спілки хірургів (листопад 2018 р.), у США для лікування гнійних ран різного генезу необхідно витратити у середньому $40 млрд [160]. Все вище вищевикладене спонукає продовжувати подальший пошук нових підходів та засобів медикаментозного (як місцевого, так і загального) впливу на організм пораненого.

1.3 Особливості застосування лікарських засобів із різним типом дисперсійного середовища при лікуванні ран та інфекційного процесу в рані

Комплексне лікування ран, проведення якого вважається фахівцями найбільш раціональним, включає як місцеві, так і загальнотерапевтичні заходи. Тактично лікуваня ран проводиться одночасно місцевими і загальними заходами або ж місцевими заходами на тлі загальної терапії [37].

У дисертаційній роботі Кран О. С. (2015) прослідковано поступовий перегляд багатьох уявлень про способи лікування та догляду за ранами упродовж останніх років. Це ж стосується вимог до засобів місцевого лікування ран різної етіології, що раніше використовувалися [120]. Незважаючи на велику кількість специфічних особливостей різних ран, основні етапи їх загоєння принципово однакові. Можна виділити загальні завдання в лікуванні ран:

а) боротьба з ранніми ускладненнями;

б) профілактика і лікування інфекційного процесу в рані;

в) досягнення загоєння в найкоротші терміни;

г) максимально повне відновлення функцій пошкоджених органів і тканин.

Основними принципами сучасного лікування вважаються суворе дотримання асептики, хірургічна обробка, активне дренування, раннє закриття ран (первинні та вторинні шви, аутодермопластика), цілеспрямована антибактеріальна та імунотерапія.

Серед найважливіших засад місцевого багатокомпонентного патогенетичного лікування інфікованих ран основними, за даними проведеного скринінг-аналізу, є застосування ЛЗ відповідно до певної фази РП [32, 120, 167, 191, 290, 356, 369], як було зазначено у підрозділі 1.1. Своєчасне призначення необхідних ЛЗ, які повністю відповідають фазі РП, їх здатність пригнічувати та попереджати реінфекції ранової поверхні, дозволяє швидко зупини гострий гнійний процес, скоротити строки до завершального етапу хірургічного лікування ран та значно зменшити терміни перебування хворого в стаціонарі [198]. Акцентуємо увагу на тому, що на сьогодні не існує засобів

і методів, які були б однаково ефективні в усі фази РП, оскільки принципово різняться завдання, що пред'являються до препаратів у фазі запалення і репарації. Місцеве застосування того або іншого медикаментозного засобу повинне враховувати й індивідуальні особливості у конкретного пацієнта [239, 259].

Фахівці відмічають поступове розширення спектру як засобів впливу на РП, так і відповідного асортименту ЛФ, про що повідомлялось у підрозділі 1.2. Усі складні ЛФ по суті утвореної структури є різноманітними фізико-хімічними або дисперсними системами (лат. dispersio – розсіювання). Це комплекс (гетерогенна система), що складається з безперервного рідкого, твердого або газоподібного дисперсійного середовища (dispersion medium), у якому розподілена велика кількість малих частинок однієї або декількох речовин і дисперсної фази. Тобто розподілена речовина становить дисперсну фазу системи, а носій – безперервне дисперсійне середовище [249, 348]. Йде мова про різноманіття дисперсійних систем, які застосовуються при наданні допомоги пораненому.

На сьогодні основною технологічною класифікацією ЛФ є дисперсологічна класифікація (М. О. Александров, О. С. Прозоровський), заснована на спільних для усіх складних ЛФ технологічних процесах. У сучасній дисперсології розрізняють три основні групи дисперсних систем: вільнодисперсні, спумоїди (пінні структури) та зв'язанодисперсні системи (табл. 1.6).

Таблиця 1.6

Дисперсологічна характеристика лікарських форм: за даними [142]

Підгрупа дисперсних систем	Типові системи	Лікарські форми
1	*2*	*3*
Вільнодисперсні системи		
Системи без дисперсійного середовища	Грубо- і дрібно-дисперсні системи	Збори, порошки

Продовження таблиці 1.6

1	*2*	*3*
Системи з рідким дисперсійним середовищем	Розчини, золі, суспензії, емульсії та комбіновані системи	Усі рідкі ЛФ (включаючи ін'єкційні)
Системи з пластично- або пружно-в'язким дисперсійним середовищем	Розчини, золі, суспензії, емульсії та комбіновані системи	а) безформні системи (мазі, пасти) б) формовані системи (мазеві та парафіновані олівці, пластири, свічки, кульки, палички; литі свічки та кульки, отримані на основі желатинових гелів)
Системи з твердим дисперсійним середовищем	Розчини, золі, суспензії, емульсії та комбіновані системи	Олівці зі сплаву аргентум нітрату з калій нітратом, литі/пресовані свічки та кульки, приготовлені на основі жирових мас і твердих поліетиленгліколів
Системи з газоподібним середовищем	Розчини, тумани, дими	Газові суміші, інгаляції, курильні дими
Спумоїди		
Системи з рідким дисперсійним середовищем, зведеним до стану безперервної тонкої плівки	Дуже концентровані суспензії та емульсії	а) безформні спумоїди (густі кашки) б) формовані спумоїди (пілюлі, болюси, гранули, пастилки, палички, одержані з глиняних і вуглеводних мас)
Зв'язанодисперсні системи		
Системи без дисперсійного середовища	Тверді пористі тіла, отримані з порошків шляхом стикування або часткового склеювання	Таблетки, тритураційні таблетки, драже, мікродраже, гранули тощо
Просочені зв'язанодисперсні системи	Тверді та пружні гелі	Оподельдоки, гліцеринові супозиторії, отримані на базі твердого мила

Долучення дисперсології дозволяє визначити раціональну технологію для кожної ЛФ на основі знань про її структуру та особливості [57, 142, 216, 398]. Однією з недоліків наведеної класифікації можливих класів дисперсних систем є те, що та одна і та сама ЛФ представлена у декількох групах.

Важко знайти інший розділ медицини, де б застосовували таку кількість різноманітних препаратів як при місцевому лікуванні ран [262, 303, 310, 322, 350, 368, 394]. Вважаємо цікавим навести типові приклади ЛЗ для лікування РП, що представлені різними фармакотерапевтичними групами та ЛФ із різним механізмом дії (табл. 1.7).

Таблиця 1.7

Лікарські засоби для місцевого лікування ран, представлених у різних лікарських формах

Вид ЛФ	Назва препарату, фірма-виробник	Фармакодинаміка, показання до застосування
1	*2*	*3*
Фармакотерапевтична група «Препарати для лікування ран та виразкових уражень» (код АТС D03A X)		
Піна нашкірна	ПАНТЕНОЛ СПРЕЙ (PANTHENOL SPRAY) по 130 г у контейнері під тиском; (Др. Герхард Манн, Хем.фарм. Фабрик ГмбХ, Німеччина)	Активною речовиною препарату є декспантенол (провітамін В5), який має таку саму біологічну ефективність, як і пантотенова кислота, завдяки проміжному обміну речовин. У клітинах шкіри декспантенол швидко перетворюється у пантотенову кислоту, що необхідна для формування і загоєння пошкоджених шкіри і слизових оболонок. *Показання:* різні ушкодження шкіри і слизових оболонок (у т.ч., при саднах, опіках, асептичних післяопераційних ранах, трансплантації шкіри, бульозному і пухирчастому дерматитах).

Продовження таблиці 1.7

1	*2*	*3*
Аерозоль	ОЛАЗОЛЬ® (OLASOL®) по 60 г у балоні з клапаном безперервної дії (АТ «Стома», Україна)	Комбінований ЛЗ, який чинить анестезуючу, антибактеріальну і протизапальну дію, зменшує ексудацію, сприяє регенерації тканин та прискорює процес епітелізації ран. *Показання:* лікування інфікованих ран, у т.ч. опіків, які довго не загоюються; трофічних виразок, а також при вільній шкірній пластиці, мікробних екземах.
Мазь	МАЗЬ ТІОТРИАЗОЛІНУ (UNGUENTUM THIOTRIAZOLINI) по 25 г у тубах (ПАТ «Хімфармзавод «Червона зір ка», Україна	Фармакотерапевтична дія зумовлена мембраностабілізуючими властивостями, гальмуванням процесів перекисного окислення ліпідів і активацією ферментів антирадикального захисту в ушкоджених тканинах шкіри та слизових оболонок, що призводить до гальмування розвитку травматичного запалення, збільшення інтенсивності та швидкості репаративних процесів, зменшення термінів загоювання ран. *Показання:* рани, які тривало загою-ються, повільно гранулюються та епітелізуються, трофічні виразки, пролежні, псоріаз, дистрофічні форми пародонтиту та виразкові ураження слизової ротової порожнини та ясен.
Гель для зовнішнього застосування	КОНТРАКТУБЕКС® (CONTRACTUBEX®) по 10, 20 або 50 г гелю у тубах (Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КгаА, Німеччина)	Антипроліферативна, розм’якшувальна, протизапальна, бактерицидна, розгладжувальна дії на рубцеву тканину. Препарат загоює рани, сприяє утворенню епітелію та підвищенню здатності тканин до зв’язування води. *Показання:* гіпертрофічні келоїдні рубці після операцій, опіків, ампутацій та інших травм шкіри, при травматичних контрактурах сухожиль, атрофічних рубцях.
Пластир нічний інтенсивний	КОНТРАКТУБЕКС® (CONTRACTUBEX®) № 21 у індивідуальній упаковці	

Продовження таблиці 1.7

1	*2*	*3*
Рідина нашкірна	ВІНІЛІН ® (БАЛЬЗАМ ШОСТАКОВСЬКОГО) по 50 г у банках або по 100 г у банках або флаконах (ПАТ «ВІТАМІНИ», Україна)	Протимікробна дія; препарат сприяє очищенню ран, регенерації та епітелізації тканин. *Показання:* при фурункулах, карбункулах, трофічних виразках, гнійних ранах, пораненнях м'яких тканин, опіках, обмороженнях, дерматитах та запальних захворюваннях шкіри.
Фармакотерапевтична група «Протимікробні засоби» (код АТХ: J01FA10)		
Крем для зовнішнього застосування	АРГЕДИН® (ARGEDIN) крем 1 % по 40 г у тубах із алюмінію (Bosnalijek, Республіка Боснія-Герцеговина)	Сульфаніламідний препарат широкого спектру антибактеріальної дії, до якої входять практично усі Гр+ і Гр- мікроорганізми. *Показання:* інфіковані поверхневі рани та опіки з слабкою ексудацією, пролежні, трофічні виразки.
Фармакотерапевтична група «Антибіотики в комбінації з хіміотерапевтичними препаратами» (код АТС D06C)		
Порошок для нашкірного застосування	ГЕНТАКСАН® (GENTAXAN) по 2 г або 5 г, або по 8 г у флаконі або флаконі-крапельниці № 1 (ТОВ «Фармацевтична компанія «ФарКоС», Україна)	Комбінований антимікробний препарат пролонгованої дії для місцевого застосування. Антибіотик широкого спектра дії з бактерицидним ефектом, активний відносно низки патогенних Гр+ мікроорганізмів. *Показання:* лікування ран, інфікованих збудниками, чутливими до препарату (інфіковані хірургічні та травматичні рани, трофічні виразки, опіки II та IIIA-IIIБ ступенів, пролежні); профілактика сепсису.
Фармакотерапевтична група «Антибактеріальні засоби (код АТС J01X X)»		
Розчин	ДІОКСИЗОЛЬ®-ДАРНИЦЯ (DIOXIZOL®-DARNITSA) по 50 г або по 100 г у флаконах або банках; по 1 флакону або банці у пачці; по 500 г або по 1000 г у флаконах або банках (ПрАТ	Комбінований ЛЗ для місцевого застосування, діючими речовинами якого є діоксидин і лідокаїн. Сильна місцевоанестезуюча та помірна гіперосмолярна дія, здатність зменшувати про-яви ранового та перифокального запалення, стимулювати процеси репарації та активність фагоцитів у рані.

Продовження таблиці 1.7

1	*2*	*3*
	«Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна)	*Показання:* інфіковані рани м'яких тканин різної локалізації і генезу, опіки II-IV ступенів; гострий та хронічний остеомієліт; підготовка ран до аутодермопластики; профілактика гнійно-запальних процесів у хірургії та комбустіології.
Фармакотерапевтична група «Антибактеріальні засоби для системного застосування. Сульфаніламіди короткої дії» (код АТС J01E B06)		
Таблетки	СТРЕПТОЦИД (STREPTOCIDE) по 10 таблеток у блістерах (АТ «Лубнифарм»)	Сульфаніламід короткої дії, виявляє бактеріостатичний ефект щодо стрептококів, менінгококів, пневмококів, гонококів, кишкової палички, збудників токсоплазмозу та малярії. Не впливає на анаеробні мікроорганізми. *Показання:* інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами – інфекційні захворювання шкіри та слизових оболонок (рани, виразки, пролежні), ентероколіт, пієліт, цистит.
Фармакотерапевтична група «Засоби впливу на процеси обміну у тканинах. Стимулятори імунної системи. Біогенні стимулятори» (код АТХ LO3)		
Желе для зовнішнього застосування	СОЛКОСЕРИЛ ЖЕЛЕ (SOLCOSERYL JELLY) желе 10% (на знежиреній основі) в тубах по 20 г і 100 г (Legacy Pharmaceuticals Switzerland (Швейцарія)	Активатор обміну речовин у тканинах. Уявляє собою депротеінізований екстракт крові телят. Препарат прискорює відновлення оборотне уражених тканин, стимулює ангіогенез, сприяє реваскуляризації тканин. *Показання:* початкова фаза лікування трофічних уражень, пролежнів, опіків, обморожень, мокнучих ран (до моменту утворення грануляційної тканини).

Продовження таблиці 1.7

1	*2*	*3*
Порошок для приготування розчину для ін'єкцій	ЛІАСТЕН® LIASTENUM ® у флаконах № 5 у блістері, що вкладені до картонної коробки (ДП «Ензим», Україна)	Імуномодулятор природного походження із широким спектром дії. Являє собою фрагменти клітинної стінки лактобактерій; стимулює функцію макрофагів і нормалізує кількість Т-лімфоцитів, активує фагоцитоз. *Показання:* захворювання, що супроводжуються вторинним імунодефіцитом, лейкопенією; при хірургічному лікуванні різної категорії хворих.
Фармакотерапевтична група «Стоматологічні засоби. Інші засоби для місцевого застосування у стоматології» (код АТХА01А D11)		
Паста оромукозна	СОЛКОСЕРИЛ ДЕНТАЛЬНА АДГЕЗИВНА ПАСТА (SOLCOSERYL® DENTAL ADHESIVE PASTE) (Legacy Pharmaceuticals Switzerland, Швейцарія)	Фармакодинаміку препарату див. вище. *Показання:* лікування больових та запальних процесів слизової оболонки порожнини рота, ясен та губ; пролежнів; обробка ран після видалення зубного каменю, періодонтальних операцій, видалення зубів та встановлення іммедіатпротезів; лікування альвеоліту.

Скринінг-аналіз виявив, що на світовому фармацевтичному ринку представлені засоби для місцевого лікування поранених практично у більшості існуючих ЛФ. Переважно це ЛЗ для зовнішнього застосування, що дозволяє максимально забезпечити концентрацію активної речовини у вогнищі запалення і є найбезпечнішим, оскільки дає можливість, за необхідності, легко змінити дозу (табл. 1.8).

Наступний рисунок (1.2) надає інформацію стосовно 4 основних груп ЛЗ, які найчастіше застосовуються для місцевого лікування ран.

Рис. 1.2 Групи лікарських засобів для місцевого лікування ран

Розроблено автором за матеріалами наукових праць:

* [17, 38, 40, 54, 80, 98, 99, 135, 188, 191, 202, 271, 287, 290]
** [124, 186, 330]
*** [130, 153, 199, 264, 277, 302]
**** [88, 249, 360, 363, 371, 395, 421]
***** [117, 120, 356]
****** [66, 87, 2013; 117, 191]
******* [7, 82, 117, 124, 186, 262]

Цікавими є відомості стосовно створення піни для лікування ран на полі бою, що є предметом дослідження фахівців медичної школи штату Пенсільванія

(США). Вчені мають намір створити піну, яка відразу ж буде приймати форму гелю, потрапляючи на уражені ділянки людського тіла, а хітозан в складі медичної субстанції – активізувати згортання крові. Вважається, що при успішному результаті розробка може бути використана у загальносвітовому масштабі в якості основного засобу по наданню першої допомоги. Обробка ран цією піною допоможе запобігти крововтраті при транспортуванні пацієнтів до шпиталю [214, 421].

У теперішній час лікування ран, переважно гнійних, проводиться за допомогою цілої низки нових ЛЗ: електрохімічно активовані розчини, розчини іонів срібла, об'ємно-заряджена активована вода, озоновані розчини, розчини аноліту і католіту, фетальні фібробласти, кріоконсервовані фібробласти, альвеолярні макрофаги, бактеріофаги тощо [262].

Необхідно акцентувати увагу на тому, що правило застосування ЛЗ відповідно до певної стадії загоювання рани, не поширюється на фіто- та апіпрепарати, які можливо використовувати впродовж усього терміну лікування. Означені методи, як альтернатива традиційним, схвалюються клініцистами, адже за характером фармакологічної дії вони не лише не поступаються, а іноді й перевершують існуючі засоби лікування ран і ранової інфекції [150]. Типовими прикладами є олія звіробою (OIL OF SAINT-JOHN'S-WORT), олія обліпихова (Oleum Hippopheae), мазь на основі соняшникової олії та подрібнених суцвіть трави звіробою (Herba hyperici), настоянка прополісу (Tinctura Propolisi), прополісно-воскова мазь з бджолиним підмором тощо.

Разом з цим, незважаючи на різноманіття ЛЗ означеного спрямування, Воронін А. С. (2012) наполягає на тому, що бажаного ступеню ефекту ранозагоювання на сьогодні не досягнуто. Існуючі стандарти фармакотерапії гнійних ран не задовольняють як за результативністю лікування, так за вартістю досягання кінцевого результату [39]. В дисертаційній роботі Чорнопищука Р. М. (2017) проаналізовані певні недоліки деяких ЛФ для лікування ран, що фрагментарно представлено у табл. 1.8.

Таблиця 1.8

Недоліки препаратів для місцевого медикаментозного лікування ран*

Види ЛФ	*Сутність недоліків*
Розчини: - водні - спиртові - гіпертонічні	Невідповідність сучасним вимогам більшості розчинів обумовлена односпрямованою дією: протимікробною (хлоргекседин, декаметоксин, діоксидин, бетадин, мірамістин тощо); осмолярною (гіпертонічні розчини, однокомпонентні сорбенти) або некролітичною (ферменти). Через 2-3 год пов'язки з цими препаратами висихають та інактивуються рановим ексудатом. Гіпертонічні розчини також додатково пошкоджують здорові клітини. Це обумовлює низьку якість лікування ран, значні додаткові витрати на системні антибіотики, знеболювальні засоби та перев'язувальні матеріали.
Розчини комбіновані	Комбіновані розчини з протимікробною активністю на спиртових, водних або жирових основах (йодгліцерин, фукарцин, октерицид), в залежності від складу того або іншого препарату, також мають багато недоліків, що притаманні попередній групі препаратів - недостатній спектр протимікробної активності, обмеженні можливості при лікуванні масивних ран, необхідність комбінації з системними засобами лікування, що вносить додаткові незручності при застосуванні.

**Розроблено автором за матеріалами :* [262]

За думкою провідних фахівців, найбільш ефективно для місцевого лікування ран, їх швидкого загоєння застосовувати системи з різним типом дисперсійного середовища. У дисертаційній роботі Кран О. С. (2015) відмічено, що означена лікарська форма (ЛФ) дозволяє рівномірно розподілятися на поверхні рани або на слизовій оболонці, не перешкоджати вивільненню лікарських речовин, чинити охолоджувальну дію при нанесенні на шкіру. Також гідрогелі при висиханні здатні утворювати еластичну плівку, яка виконує захисну функцію від дії зовнішніх чинників [120]. Чорнопищук Р. М. (2017) підкреслює наявність низки переваг для комбінованих препаратів на мазевій основі: легке нанесення на ранову поверхню; можливість введення до складу

мазей різних гідрофільних і ліпофільних ЛЗ; регулювання швидкості вивільнення, біодоступності та глибини проникнення активних речовин завдяки мазевій основі. Вибір форми ЛЗ (мазь, крем, гель, лінімент, паста) залежить від фази РП, як було зазначено вище. Як основа для препаратів, що застосовуються у другій фазі РП, все більшу увагу привертають гелі [262].

Всебічний аналіз досліджень проведених Яковлєвою Л. В. із спів. (2013) і Кран О. С. (2015) дозволило представити чіткий перелік вітчизняних МЛЗ, що застосовуються для профілактики та лікування ран у різних фазах РП. Прослідковується чіткий взаємозв'язок між комплексом АФІ та фармакологічною дією ЛЗ, призначених для використання на певній фазі РП (фрагментарно представлено у табл. 1.9).

Таблиця 1.9

Приклади лікарських препаратів із пластично-пружно-в'язким дисперсійним середовищем для лікування та профілактики ран у різних фазах ранового процесу на фармацевтичному ринку України*

Торгове найменування ЛЗ, форма випуску	Виробник	АФІ	Фармакологічна дія
1	*2*	*3*	*4*
ЛЗ призначені для використання на І-й фазі РП			
АЛЬГОФІН** (мазь)	ХФЗ «Червона зірка» (Україна)	хлорофіло-каротинова паста	протимікробна, протизапальна, репаративна
БАКТРОБАН (мазь 2 %)	GlaxoSmithKline Export (Великобританія)	мупіроцин	протимікробна
БАНЕОЦИН** (мазь)	Sandoz (Австрія)	бацитрацин, цинк, неоміцину сульфат	бактерицидна
ДІОКСИКОЛЬ (мазь)	Нижфарм (Росія)	гідроксиметилхін, оксиліндіоксид, метилурацил, тримекаїн	протимікробна, протизапальна, аналгетична, ранозагоювальна

Продовження таблиці 1.9

1	*2*	*3*	*4*
ІРУКСОЛ-МОНО** (мазь)	Knoll (Німеччина)	хлорамфенікол	протимікробна, ферментативне очищення ран
ЛЕВОМІЦЕТИН (мазь)	Дарниця (Україна)	хлорамфенікол	протимікробна
ЛЕВОСІН (мазь)	ХФЗ «Червона зірка» (Україна)	хлорамфенікол, сульфаметоксин, метилурацил, тримекаїн	протимікробна, протизапальна, ранозагоювальна, аналгетична
МАДЕКАССОЛ** (мазь)	Syntex (Швейцарія)	мадекасол, виділений з Центелли віталька (Centella aaiatlca)	протимікробна, протизапальна, ранозагоювальна
МІРАМІСТИН (мазь)	Дарниця (Україна)	мірамістин	протимікробна, протигрибкова, противірусна, ранозагоювальна
ПОВІДОН-ЙОД (лінімент)	Борщагівський ХФЗ (Україна)	повідон-йод	антисептична, гіперосмолярна, протимікробна, протигрибкова, противірусна
ЛЗ призначені для використання на І-й та ІІ-й фазах РП			
АЦЕРБІН (мазь)	Монтавіт (Австрія)	кислоти яблучна, бензойна, саліцилова	аналгетична, антисептична, репаративна
ЕБЕРМІН (мазь)	Heber Biotec S.A. (Республіка Куба)	людський рекомбінантний епідермальний фактор росту, сульфадіазин срібла	бактерицидна, репаративна, дерматопротективна
КАЛЕНДУЛИ МАЗЬ (мазь)	Фітофарм (Україна)	настоянка календули (Calendulae)	протизапальна, антисептична
	Лубнифарм (Україна)		
	Тернопільська ФФ (Україна)		
	ОСТ-Фарм ТОВ (Україна)		

Продовження таблиці 1.9

1	*2*	*3*	*4*
ЛЗ призначені для використання на ІІ-й фазі РП			
АЛАНТАН ПЛЮС (мазь, крем)	Унія Фарм (Польща)	алантоїн, дексапантенол	репаративна, зволожуюча
БЕТАДИН (мазь)	Egis (Угорщина)	повидон-йод	протимікробна, фунгіцидна, противірусна, осмотична
ВУЛНУЗАН** (мазь)	Sopharma (Болгарія)	стабілізований луг «Солілуг»	протимікробна, протизапальна, стабілізація фагоцитозу та імуногенезу
ДЕРМАТОЛОВА МАЗЬ** (мазь)	Санітса (Литва)	дерматол	в'яжуюча, підсушуюча
	Акрихин (Росія)		
КАРБОДЕРМ-ДАРНИЦЯ** (крем)	Дарниця (Україна)	сечовина	антисептична, кератопластична
РЕПАРЕФ (мазь)	Белмедпрепарати (Білорусь)	комплекс етилових ефірів поліненаси-чених жирних омега (ϖ)-кислот	протимікробна, ранозагоювальна, дегідратаційна
РЯТІВНИК-ФОРТЕ (мазь)	Alfa Intel (Польща)	оксид цинку, ліпіди молока, декспантенол, терпентин, кол-лоїдальне срібло	прискорення загоєння ран, профілактика інфікування та розвитку рубців
	Sanhelp (Данія)		
СТРЕПТОНІТОЛ ДАРНИЦЯ (мазь)	Дарниця (Україна)	стрептоцид, нітазол	протимікробна, протизапальна, протигрибкова, дегідратуюча
ТИТРІОЛ-ОСТ** (крем, гель)	ОСТ-Фарм, ГНЦЛС (Україна)	олія чайного дерева (Melaleuca)	протимікробна, протизапальна, аналгезивна, репаративна
ЕТОНІЯ-МАЗЬ (мазь)	Галичфарм (Україна)	етоній	протимікробна, аналгезивна, репаративна
	Лубнифарм (Україна)		

Продовження таблиці 1.9

1	*2*	*3*	*4*
ЛЗ призначені для використання на II-й та III-й фазах РП			
ВУНДЕХІЛ** (мазь)	Ейм ТОВ (Україна)	настоянка Софори японської (Styphno-lobium), деревію (Achillea), перстачу (Potentilla), прополісу (Propolis); карофілен	репаративна, протизапальна, антисептична, сквамолітична
ЖИВОКОСТУ МАЗЬ** (мазь)	Житомирська ФФ (Україна)	настоянка живокосту (Delphinium), вітамін Є	репаративна, аналгетична, мембраностабілізувальна
	Житомирбіопродукт (Україна)		
	Naturwaren (Німеччина)		
ГЕЛЬ ЖИВОКОСТУ Др. ТАЙСС (гель)	Naturwaren (Німеччина)		
МАЗЬ ТІОТРІАЗОЛІНУ (мазь 2%)	Червона зірка (Україна)	тітріазолін декспантенол	мембраностабілізувальна, репаративна, антисептична
ПАНТЕКСОЛ ЯДРАН (мазь 5%, крем 5%)	Jadran (Хорватія)	декспантенол	протизапальна, репаративна
ПАНТЕСТИН-ДАРНИЦЯ (гель)	Дарниця (Україна)	D-пантенол, мірамітин	репаративна, антисептична, противірусна, протизапальна
РЯТІВНИК** (крем)	Київмедпрепарат (Україна)	декспантенол, хлоргексидину біглюконат	репаративна, антисептична
ЛЗ призначені для використання на III-й фазі РП			
АКТОВЕГІН** (гель 5%, мазь 5%, крем 5%)	Nycomed Austria (Австрія)	депротеїнізований гемодериват із крові телят	покращення процесів обміну та регенерації тканин
	Bayer Consumer Care AG (Швейцарія)		

Продовження таблиці 1.9

1	*2*	*3*	*4*
БЕПАНТЕН, БЕПАНТЕН-ПЛЮС (мазь, крем)	GP Grenzach Productions GmbH (Німеччина)	декспантенол, хлоргексидину дигідрохлорид	репаративна, антисептична
КОНТРАТУБЕКС (гель)	Merz Pharma (Німеччина)	екстракт цибулі (Allium), гепарину натрію, алантоїн	протизапальна, фібрінолітична, кератолітична
МЕФЕНАТ (мазь)	Фармак (Україна)	мефенаміну натрієва сіль, вінілін	протизапальна, репаративна
ПАНТЕКРЕМ (крем)	Фітофарм (Україна)	дексапантенол	репаративна
СОЛКОСЕРИЛ (желе 10%, мазь 5%)	Solko basel (Швейцарія)	депротеїнізований гемодериват із крові телят	репаративна, проліферативна, нормалізує процеси метаболізму
	ICN Switzerland (Швейцарія)		

* розроблено автором за матеріалами: [120, 191, 290, 307, 328, 366]
** препарати на жировій основі

Якщо всі МЛЗ, що рекомендовані до застосування при лікуванні ран, за 100 %, то у першій фазі РП пропонуються до використання 53 %, у другій фазі – 31 %, у третій – 16 % [120]. Причому складовими ЛЗ відповідного спрямування є компоненти з різною спрямованістю дії [120, 262].

Таблиця 1.10

Особливості проведення лікування пораненого відповідно до фази ранового процесу

Фаза РП	Методи лікування
1	*2*
Перша фаза РП*	ЛЗ широкого спектру протимікробної дії (з антибактеріальною, протигрибковою і вірулоцидною активністю); осмотичними властивостями (для поглинання ранового ексудату); протизапальної, некролітичної, імуномодулюючої та аналгезивної дії (до комплексних ЛЗ введення місцевих анестетиків – тримекаїн, лідокаїн, анестезин тощо). При цьому всмоктування в кров має бути мінімальним для зниження загальних токсичних ефектів. При виявленні ознак регенераторного процесу на фоні відсутності значного виділення гною і не різко виражених симптомах запалення,

Продовження таблиці 1.10

1	*2*
	що залишились, можливо лікування ран під пов'язками з використанням водовмісних розчинів (10 % йодопірон, 1 % повідон-йод, сульйодопірон). Використовують ЛФ із антисептиками (хлоргексидину біглюконат, повідон-йод, мірамістин, бензалконію хлорид, хлорхінальдол, хлорофіли, етоній тощо), антибіотиками та хіміотерапевтичними субстанціями
Друга фаза РП**	Існують і ферментні препарати, що сприяють відходженню нежиттєздатних тканин. Ушкоджена поверхня очищується, усуваються умови для швидкого розвитку інфекції. ЛЗ бактерицидної дії з метою попередження вторинної інфекції; стимуляція зростання грануляції; репаративна, протизапальна, помірна вологопоглинаюча дія. В якості репарантів вводять речовини природного (настоянки Софори японської, перстачу, деревію, алантоїн, гемодеріват телячої крові тощо) та синтетичного походження (метилурацил, декспантенол). Доведена доцільність застосування МЛЗ на гідрофільній основі з малим осмотичним тиском, які володіють контрольовано дегідратуючою дією. Насамперед, це в'язко-пластичні гелі, адже гелева основа забезпечує створення осмотичної рівноваги на тривалий час (до 18-24 год), що запобігає зневодненню тканин рани; забезпечує добре вивільнення активних компонентів з основи та їх глибоке проникнення в осередок ураження, ранові канали і порожнини. Ці основи рівномірно розподіляються на поверхні рани або на слизовій оболонці. Чинять охолоджувальну дію при нанесенні на шкіру. При висиханні здатні утворювати еластичну плівку, що виконує захисну функцію від дії зовнішніх чинників.
Третя фаза РП***	Основні вимоги до ЛЗ багато в чому співпадають з вимогами до препаратів для лікування II-ї фази (ефективний захист грануляційної тканини, профілактика вторинного інфікування рани, прискорення епітелізації). Зокрема це стосується репаративних компонентів, коли існує необхідність у стимуляції епітелізації. Потреба одночасної наявності низки терапевтичних ефектів вимагає створення комбінованих препаратів. Але багатокомпонентні ЛЗ проблематичні у розробці як з технологічного боку, так і у біофармацевтичному аспекті. Тому привертають увагу субстанції з різнобічною дією (алантоїн, глюкозаміну гідрохлорид, лавандова олія).

Розроблено автором за матеріалами:
* [99, 108, 120, 262, 301, 321, 397]
**[22, 44, 117, 120]
***[87, 120, 133, 191, 259].

Сучасний принцип підбору ЛЗ і застосування методів лікування, ефективних у певній фазі РП, практично відпрацьований і традиційно не переглядався упродовж тривалого часу. Узагальнені дані представлені у табличному вигляді (табл. 1.10).

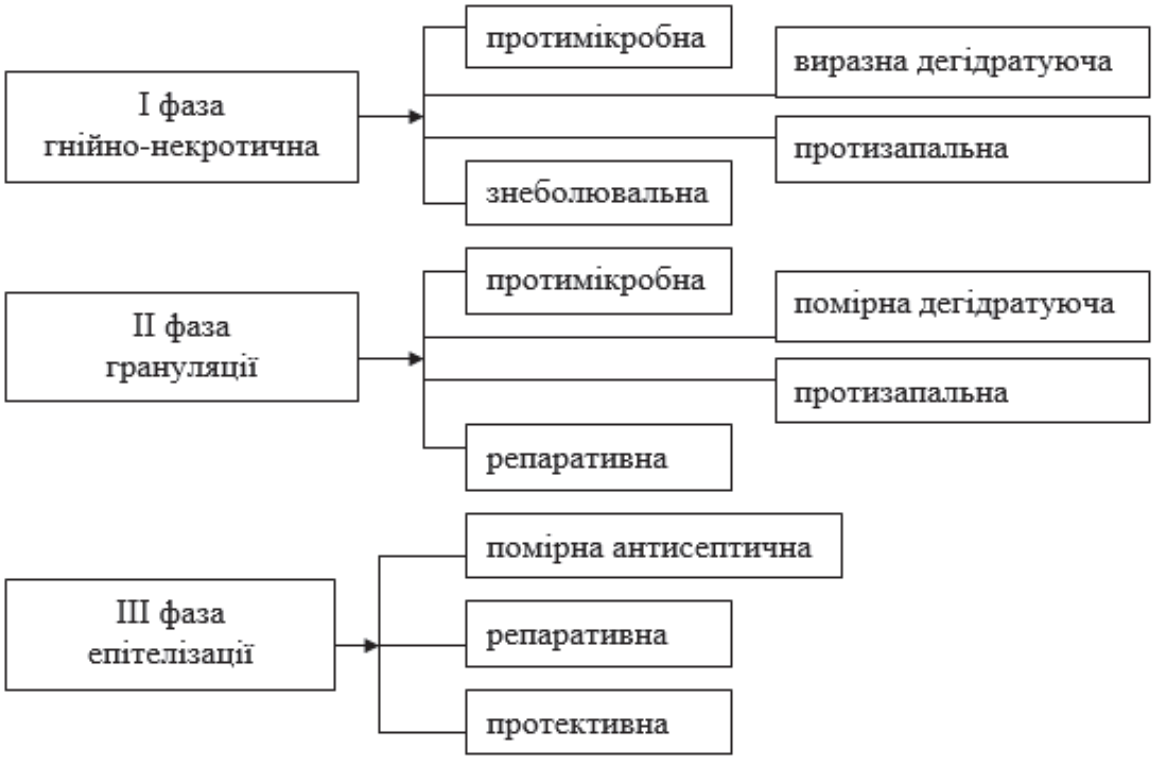


Рис. 1.3 Види фармакологічної дії лікарських засобів для місцевого лікування ран в залежності від фази РП [290]

Особливе зацікавлення фахівців у вивченні щляхів корекції РП у фахівців викликає початкова (гнійно-некротична) фаза, адже саме вона визначає характер його подальшого перебігу та інтенсивність загоєння ран [92, 99, 100, 163, 262]. Представлений рис. 1.3 дозволяє більш наглядно представити сучасні принципи лікування РП.

Додержання вищевикладених позицій є запорукою надання кваліфікованої допомоги пораненому.

1.4 Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів для лікування ранового процесу

Як було визначено вище (підрозділ 1.3), окреме місце при лікуванні ран і ранової інфекції належить ЛФ із пластично-пружно-в'язким і газоподібним дисперсійним середовищем, різноманітний спектр яких широко представлений на світовому фармацевтичному ринку [34, 85, 120]. Зокрема, це мазі, креми, пасти, емульсії, гелі (олео-, гідро- та медичні), лініменти, желе, бальзами, фіксовані пов'язки з лікарськими речовинами, плівкоутворювачі та пінні препарати в аерозольній упаковці, полімерні плівки (зокрема з антисептиками), трансдермальні терапевтичні системи, сухі порошкоподібні спреї тощо [17, 38, 40, 54, 80, 98, 99, 135, 188, 203, 272, 279, 287, 290].

Основними умовами дії будь-якого ЛЗ є вивільнення АФІ з ЛФ, проникнення через біологічні мембрани та транспортування до місця дії з током фізіологічних рідин організму [241, 303]. Означений процес вивільнення активних речовин є початковою та надважливою стадією забезпечення терапевтичної дії препарату. Вирішальне значення на цьому етапі має низка фармацевтичних факторів, а саме: фізичні властивості інгредієнтів (АФІ, допоміжних речовин), природа та кількість основи-носія і допоміжних речовин, вид ЛФ і технологія виготовлення ЛЗ [142, 174, 175, 250]. Біофізичні та біохімічні властивості інгредієнтів ЛЗ визначають його характер, швидкість та силу дії на організм; є провідним фактором визначення специфіки фармакотерапевтичного ефекту (швидкість, сила, тривалість), виду ЛФ, шляхів її введення [201, 288, 418].

Вибір способу введення ЛЗ – надважливий момент при лікуванні. Введення можливе природним шляхом (ентеральним, інгаляційним, нашкірним), при якому транспортування лікарських речовин (ЛР) до організму забезпечується фізіологічною всмоктувальною здатністю слизової оболонки і шкіри, або за допомогою використання технічних засобів, де відбувається насильне патологічне потрапляння речовини в організм. Наприклад, ЛЗ,

призначені для застосування у вигляді аерозолів, вводять за допомогою інгалятора-розпилювача; інгалятора сухих порошків або дозованого інгалятора, що знаходиться під тиском [82, 85, 351, 357, 403]. Метою будь-якого з розроблених способів, методів і засобів лікування РП залишається прискорення очищення рани, пригнічення інфекційного процесу в ній, надання протекторної дії на тканини для подальшої регенерації в рані, стимуляція її загоєння.

М'які ЛФ. Ефективність місцевого лікування РП визначається раціональним підбором інгредієнтів (АФІ та допоміжних речовин), видом ЛФ, сорбційними характеристиками основи [290]. На відміну від жодної іншої ЛФ, фахівці наголошують на наявності провідної вирішальної ролі допоміжних речовин, зокрема основи-носія, по відношенню саме до МЛЗ. Це головні компоненти, адже їх вміст складає до 90 % від загальної маси. Основа зазнає складну взаємодію з введеними ЛР, що призводить до зміни її стабільності, порядку вивільнення та всмоктування, фармакологічної дії, багато в чому впливає на прояв різних побічних ефектів [76, 174, 293]. Загалом, на сьогодні теоретичні основи створення МЛЗ місцевого застосування вивчені досить ґрунтовно [47, 231, 250, 402].

Державна Фармакопея України (ДФУ 1.0, ДФУ 2.0) у загальній фармакопейній статті «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування» (Praeparationes molles ad usum dermicum)» [70-73] висуває чіткі вимоги до ліків, які умовно об'єднують загальним поняттям «Мазі» (Unguenta), щодо основи, стерильності, технологій виробництва тощо. Як зазначають Горицький В.М. і Сметаніна К. І. (2012), терапевтичний ефект МЛЗ визначається переважно лікарською речовиною, а мазева основа (Basis Unguenti) забезпечує цілеспрямований характер її біотрансформації та необхідну фармакотерапевтичну дію [51]. Тому на даний час приділяється значна увага розробці нових й принципово нових комбінованих основ, що володіють цінними властивостями [188, 246, 264, 400]. Прикладом можуть слугувати наступні фармацевтичні композиції: багатокомпонентна антимікробна мазь на гідрофільній основі левомеколь + ліастен (імуномодулятор мурамілпептидного

ряду) зі здатністю одночасно впливати на декілька ланок патогенетичного процесу [262, 297, 359]; раноочищувальні мазі з основами для іммобілізації в них протеолітичних ферментів (сплави поліетиленоксидів (ПЕО 400, ПЕО 1500)), які відрізняються від традиційних ЛЗ тривалістю осмотичного ефекту (до 18 год) і широким спектром антимікробної активності [30, 37, 373]; багатокомпонентна мазь поліфакторної дії на основі ентеросгелю, що містить антисептик (фурацилін, хлоргексидину біглюконат або гексетидин) у поєднанні зі стимулятором процесу регенерації – метилурацилом у I-II фази РП тощо [54].

Основною хіміко-фармацевтичною вимогою до мазевих основ як складових МЛЗ для лікування РП (особливо гнійних запалень) є забезпечення відтоку гнійно-некротичного виділення. Проведений літературний аналіз виявив досить незначний асортимент основ із означеними властивостями. Вважаємо цікавим дослідження Шостак Т. А. із спів. (2014), в якому проведено порівняльний аналіз фармакопей провідних країн світу та ДФУ щодо сучасної класифікації МЛЗ та їх основ [267, 305, 326, 406]. Слід відмітити деяке пожвавлення відповідного напрямку наукової роботи на сучасному етапі – розробка нових мазевих основ, основною властивістю яких є осмотична активність [51, 154, 254, 271]. Загалом, із врахуванням сучасних вимог Належної аптечної практики, вітчизняні вчені вважають необхідним подальше розширення асортименту екстемпоральних носіїв для аптечної практики [178, 229, 235, 281, 284, 292].

Як показав проведений огляд літератури, постійно удосконалюється якісно-кількісний склад мазеподібних форм [100, 120, 233, 272]. Багатовікова конкуренція ЛФ у цьому вигляді відшліфувала їх номенклатуру, спосіб застосування та технологію виготовлення. Проведення низки послідовних технологічних стадій виготовлення ЛЗ регламентовано вимогами нормативно-законодавчих документів [71, 73, 158, 193, 194, 210, 212], прописана в базовій фаховій літературі [47, 142, 184, 201, 240, 250, 263] та відкритих інформаційних ресурсах [75, 114].

На нашу думку, досить широко висвітлюються результати проведених фармакотехнологічних досліджень МЛЗ комплексної дії для місцевого лікування ран у військовослужбовців [60, 80, 142, 177, 234], науковці намагаються оптимізувати технологічні параметри означеної ЛФ [51, 108, 222, 276].

На сьогодні уніфіковані сучасні технологічні підходи до створення комбінованих мазей [80, 98, 100, 108, 148, 199, 287] означеного спрямування. Особливу зацікавленість викликають наукові роботи, присвячені розробці складу та технології виготовлення МЛЗ для лікування ран у певній фазі РП [17, 99, 191, 120, 204, 223]. Принципово новий крок у топічному лікуванні ран різноманітного генезу – поява на фармацевтичному ринку комбінованого антимікробного препарату Гентасепт (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), оскільки основні АФІ (гентаміцин, метоксан) забезпечують комплексний вплив на всі фази РП. Це оптимальне сполучення компонентів, яке дозволяє блокувати ріст та розмноження бактерій, пришвидшувати епітелізацію, зменшувати запальну активність [164, 167, 217].

На сьогодні обумовленими є правила контролю окремих стадій та оцінки готового препарату за технологічними показниками якості [48, 142]. Оприлюднені результати вивчення мікробіологічної чистоти крему з фітокомпонентом [64], токсикологічні дослідження крему для лікування РП методом in vivo [227]. Загалом, військово-медичні працівники намагаються створити оптимальну модель місцевого лікування ран для потреб медичної служби ЗС України [280].

Вибір мазей як об’єкта біофармацевтичних досліджень постійно приваблює науковців широким використанням в медичній практиці; можливістю інкорпорувати різноманітні АФІ відповідно до терапевтичних, фізико-хімічних і структурно-реологічних властивостей, концентрації, фармакодинаміки та виду лікувальної дії (поверхнева, місцева, локальна) залежно від призначення; можливістю змінювати технологічні прийоми виготовлення та склад мазевої основи [2, 22, 48, 115, 142, 175, 257, 268, 275, 358, 396, 400].

Визначальним фактором при створенні нових прописів МЛФ є врахування ролі факторів, які впливають на ступінь вивільнення речовин, швидкість, повноту всмоктування та призначення ЛЗ. Зокрема, йде мова про обґрунтування оптимального температурного фактору [62, 272, 317], фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження МЛФ із подальшим встановленням їх відповідності вимогам ДФУ [61, 116, 224, 270, 272, 401].

Останнім часом поширюється використання досягнень біотехнологій для удосконалення лікування РП. Зокрема, розроблені ЛЗ із колагеном (Коллост); засоби тканинної інженерії та клітинної терапії – аутогений тромбоцитарний гель, біопрепарати (мазь Ебермін із вмістом епідермального фактору росту людини рекомбінантного). Впроваджуються клітинні технології – культивування кератиноцитів на колагеновому гелі, створені «живі еквіваленти шкіри» (Apligraf, Integra, Epicell, Epidex, Myskin, AlloDerm тощо), інноваційні ЛЗ (PolyHeal) [44, 175, 416].

Як повідомляють Чадаєв А. П. і Кліміашвілі А. Д. (2002), на початку 2020-х рр. почав формуватися новий розвиток в удосконаленні місцевого лікування – розробка носіїв ЛЗ. Адже накладання мазі безпосередньо на рану знижує ефективність загоєння внаслідок порушення газо-, волого- і теплообміну. Позитивне значення носіїв ліків було виявлено ще по відношенню до іммобілізованих на них протеїназ (Толстих П. П. та ін., 1985; Гостищев В. К. та ін., 1986). Особливого значення набувають носії при лікуванні великих за площею ранових поверхонь або РП, що протікають на фоні порушень мікроциркуляції в тканинах [259].

Незважаючи на вищевикладене, в науковій літературі означена низка проблем, що виникають у хірургічній практиці при застосуванні МЛЗ, а саме:

- недостатня ефективність багатьох препаратів, що пов’язана з недоліками основи або/та монокомпонентним складом [1, 196, 264];
- незначна кількість препаратів, що мають специфічну направленість на певну фазу РП та відповідну осмотичну активність [22, 290];

- зростання резистентності збудників ранової інфекції до існуючих препаратів [54, 84, 113].

Аплікаційні ЛФ останнім часом стають все більш популярними [205, 279, 282, 384]. На сьогоднішній день жодний з розроблених методів введення лікарських субстанцій, окрім трансдермального, не дозволяє створити й досить просто регулювати високу концентрацію ЛР у локальній зоні [288, 319]. Йде мова про використання технології підконтрольного вивільнення АФІ із ЛФ. Застосування трансдермальних терапевтичних систем дозволяє звести до мінімуму варіабельність терапевтичного ефекту, зменшити ефект системного метаболізму в печінці, застосовувати речовини які мають вузький терапевтичний індекс, а також виключити можливість передозування в початковому періоді терапії і пов'язану з цим частоту прояву побічної дії АФІ. Означений неінвазивний метод введення ЛЗ зручний при застосуванні та економічний, адже цілеспрямоване застосування лікарських субстанцій дозволяє знизити необхідність їх кількості більше ніж у 100 разів при збереженні терапевтичного ефекту [241, 278, 389].

Ранові покриття. Як показав проведений скринінг-аналіз, на сьогодні надзвичайно широко представлені лікувальні перев'язувальні засоби, значна частина яких має медикаментозне просочення (у т.ч. й біологічні активні). Причому означене просочення, залежно від цільового призначення перев'язувального матеріалу, може складатися з одного чи декількох компонентів, що належать до різних класів фармацевтичних препаратів [109, 117, 298]. Покриття (пов'язки), їх подальші розробки можливо розглядати як сучасний напрямок в удосконаленні місцевого лікування ран різної етіології. Застосування фіксуючих матеріалів для означених носіїв ЛЗ має багатоетапну історію – від фільтрувального паперу та марлевих серветок до різноманітних багатошарових поліфункціональних наноматеріалів та перев'язувальних засобів [22, 119, 191, 259, 295, 407]. Означена ЛФ досить своєрідна, оригінальна, економічно доступна, нескладна при застосуванні [106]; широко варіює за хімічним складом основи та введеними до них ЛР. Основний структурний

елемент – еластична полімерна плівка (гідрофобна або гідрофільна, що не розчинна в ексудаті рани). Через 1-2 хв після нанесення на рану аерозольної композиції утворюється покриття у вигляді плівки за рахунок випаровування розчинника [315, 333].

Максимально ефективно проводити відповідне лікування пацієнтів із дефектом шкіряного покрову внаслідок гнійної інфекції м'яких тканин. Наприклад, властивостями захисного покриття володіють пов'язки Epigard і Duoderm (США), Opraflex (Німеччина), Sincrit і Acutola (Чехія), Nobecutan (Швеція), Лифузоль (Росія), Linquidoplast T (Німеччина), що забезпечують щільний контакт з раною під час її загоєння [32, 298].

Компоненти ранових пов'язок і перев'язувальний матеріал, виготовлений на їх основі, мають забезпечити поглинання патологічних виділень із рани (продукти некробіозу і некротизовані тканини, мікроорганізми та їхні токсини) та оптимальний мікроклімат в рані (вологість, доступ повітря, температурний режим), ізолювати рани від додаткового контамінування мікроорганізмами із зовнішнього середовища. Пов'язка при її видаленні не повинна завдавати пацієнтові страждань [164].

Останнім часом суттєво збільшився асортимент зразків ранових матеріалів і засобів на світовому фармацевтичному ринку (понад 3000). Лише 45 американських компаній сьогодні випускає біля 125 ранових пов'язок і 2000 їх різновидів. Спостерігається постійне розширення асортименту цієї ЛФ виробництва країн Західної Європи та України (Rudowski W., 2008; Strelli R., 2010) [39, 262, 327].

Можливі класифікаційні варіанти ранових покриттів наведені у дисертаційній роботі Корнієнка В. В. (2016). Зокрема за формою виготовлення і способом застосування вони поділяються на губки, гелеутворюючі покриття, плівкові покриття та покриття, що формуються при розпиленні композиції у вигляді аерозолю, комбіновані композиції. За стійкістю покриття розглядаються як біодеградуючі (що розсмоктуються) та біоінертні [117]. Як правило,

біодеградуючі покриття виготовляють із природних полімерів (желатину, колагену, хітозану), а біоінертні – із синтетичних матеріалів [88, 109].

Літературний аналіз виявив впровадження в практику упродовж останніх років нових перев'язувальних матеріалів, засобів та покриттів для лікування ран природного походження. Йде мова про різні варіанти консервованої шкіри, амніотичну мембрану та препарати дерми; пов'язки на основі матеріалів тваринного походження – покриття на основі колагену, «культивована шкіра», одержувана з клітин епітелію пацієнта на колагені [24, 117]; матеріали рослинного походження - ватні пов'язки на основі целюлози, віскози або їх поєднання [391]; пов'язки на основі синтетичних матеріалів – із пінополіуретану, полівінілхлориду, нейлону, силіконових і поліамідних плівок та інших полімерних матеріалів [141]; засоби на основі матеріалів різного походження - як правило, багатошарові, сорбційно-активним шаром яких зазвичай є целюлозна складова тощо [117, 345, 378].

Волков А. О. та Большакова Г. М. (2009) акцентують увагу на поширенні застосування пов'язок із мазями, до складу яких входять кортикостероїди у низьких концентраціях; місцевих теплих ванночок із калієм перманганатом; лікуванню РП без пов'язок у стерильній ізоляційній або оксигіпербаричній камері – особливо у разі ускладнення рани анаеробною інфекцією тощо. Високоефективним є застосування пов'язок із індиферентними й стимулювальними мазями для лікування ран у фазі утворення й реорганізації рубця. Це дозволяє суттєво прискорити епітелізацію рани та захистити її від можливої травматизації [37].

Високоефективним вважається застосування покриття рослинного походження при лікуванні пораненого, розробки яких є окремими напрямком наукових досліджень. Зокрема, викликає зацікавлення дисертаційна робота Вороніна А. С. (2012), який захистив авторський спосіб лікування ран і ранових інфекцій шкіри із застосуванням ранового покриття з вмістом фітотерапевтичного субстрату у лікувальному шарі (на водяній та спиртовій основах). Автором доведена наявність антибактеріального та протизапального

ефекту цього ЛЗ, здатність оптимізувати течію репаративних процесів у ділянці ранового дефекту покрову шкіри; активація процесів колагеногенезу та прискорене утворення сполучної тканини [39]. Колсанов А. В. з спів. (2013) провели оцінку ефективності застосування ранових фітопов'язок при лікуванні ран і ранової інфекції шкіри і м'яких тканин в експерименті [112].

Безумовно, накопичений досвід дозволяє фахівцям чітко градувати певний обсяг допомоги пораненому, перев'язувальні матеріали та засоби [9, 39, 56, 89, 109, 121, 262, 289]. Зокрема перев'язувальні матеріали, що використовують в клінічній практиці залежно від напряму очікуваного ефекту містять певні засоби хіміко-біологічного впливу на рану − антисептики, антибіотики, очищувальні агенти, іригатори, фактори росту тощо [155, 185, 296, 300, 310, 365, 372, 346, 382, 408].

Одним із головних чинників, що впливає на швидке загоєння, є підтримання в рані вологого середовища та pH. Суттєві переваги методу вологого загоєння ран вперше, ще до публікацій Winter у 1962 р., показав R. Breitman (1960) [109, 110, 414]. Покриття (пов'язки), їх подальші розробки можливо розглядати як сучасний напрямок в удосконаленні місцевого лікування ран різної етіології (табл. 1.11). Особливість цієї групи перев'язувальних матеріалів − універсальність, атравматичність, гіпоалергенність. Вони володіють комплексною патогенетично спрямованою дією, здатні швидко створювати й підтримувати у патологічному осередку оптимальні умови для нормалізації репаративно-регенераторних процесів у рані. Означені пов'язки тришарові (контактний, сорбційний та верхній ізолюючий) з чітко обумовленими функціями кожної складової. Зокрема, контактний шар при взаємодії з поверхнею рани знижує адгезію до неї; завданням середнього сорбційного шару є незворотна сорбція, утримання та інактивація ексудату рани; зовнішня ізолююча мембрана здатна створити ранову оклюзію і є оклюзуючою по відношенню до рани [32].

Спектр означених лікувальних перев'язувальних засобів постійно розширюється. Як інформує Коваленко О. М. (2010), гідроколоїдні покриття

складаються з самоприлипаючої маси, до складу якої входять поліізобутілен з краплинами желатину, пектину чи хітозану. При контакті з ексудатом рани, ці краплини абсорбують його, розбухають і створюють напіврідку масу [109].

Сучасними покриттями третього покоління, розробленими за інноваційними технологіями, є гідрофільні, поліуретанові плівки та гідрогелі. Наприклад, гідрогелеве покриття Aqua-Gel® є композицією природних і синтетичних полімерів (полівінілпіролідон, поліетіленглікол і агар), піддані дії іонізуючого випромінювання, яке зчіпляє ланцюги полімерів та забезпечує стерильність покриття. Покриття цього типу затримують вологу в рані, абсорбують біологічні ексудати, випаровують надлишок води. Разом з тим утримують на рані тонкий шар власних протеїнів пацієнта (в т.ч. і фактори росту), що вважається головною причиною прискореного загоєння ран [109, 331].

Таблиця 1.11

Характеристика деяких сучасних перев'язувальних засобів для лікування ран*

Види пов'язок	Показання до застосування	Функціональні властивості	Приклади
Гідрогелі	Рани інфіковані гнійні, що важко загоюються; опіки, виразки (ексудація min)	Миттєве створення вологого середовища, здатність поглинати ексудат рани, сприяння регідратації та відторгненню некрозу, зменшення відчуття болю, не прилипають до рани	Hydrosorb Gell, Hydrotac, Intrasite Gel, Flaminal Hydro, NuGel, Aqua-Gel®
Гідроколоїди	Рани хронічні неінфіковані (ексудація помірна)	Адсорбція рідини, стимуляція та захист грануляції, достатня проникність, самофіксуючий і гіпоалергенний засіб	Hydrocoll, Dermiflex®, Comfeel® Plus, Granuflex®

* Розроблено автором за матеріалами: [5, 109, 117, 386].

Українські вчені (Національний університет «Львівська політехніка») розробили унікальну технологію виготовлення гідрогелевих медичних стерильних пов'язок для воїнів ООС/АТО, що поєднують в собі всі переваги зарубіжних аналогів. Засоби лінійки «Арма-гель+» (фірма-виробник

«Укртехмед») розраховані для лікування вогнепальних ран (різні стадії РП), термічних ушкоджень (різного ступеню тяжкості), пролежнів, дерматологічних проблем; мають високі характеристики міцності, що дозволяють їх застосовувати на великих поверхнях і з більш тривалим періодом часу без перев'язок [45]. До означеної пов'язки, що на 95 % складається з води, вмонтовано полімерний каркас для нівелювання її можливого протікання. Означена поліпропіленова хірургічна сітка не впливає на абсорбційні здатності гідрогелю і не зменшує його еластичні властивості. Прозорість гідрогелевих пов'язок дозволяє здійснювати моніторинг стану рани і своєчасно проводити ті чи інші медичні маніпуляції. За думкою фахівців, названий ЛЗ є незамінним на всіх етапах спеціалізованої медичної допомоги, наприклад «Арма-гель з новокаїном» (для знеболення та запобігання висушування рани), «Арма-гель з нанокремневітом» (у фазі ексудації), «Арма-гель з фурациліном» (для запобігання інфікування опікових ран великої площі), «Арма-гель з метилурацилом» (для створення оптимальних умов для регенерації тканин і стимуляції процесу епітелізації) тощо.

Цікавим є дослідження Попадюк О. Я. з спів. (2019), спрямоване на вивчення лікувальних властивостей наномістких біополімерних плівок. Зокрема, авторами доведено, що деградація плівок забезпечує дозовану пролонговану доставку АФІ безпосередньо у ділянку ураження (рану) [187].

Блєднов А.В. (2006) повідомляє про створення групи перев'язувальних засобів із іммобілізованими формами активних речовин, призначених для різних фаз РП [23]. Означені лікувальні пов'язки володіють не лише вираженою протеолітичною і антибактеріальною активністю, але й сорбційними властивостями, що суттєво прискорює очищення і загоєння гнійних ран.

Отже стрімкий розвиток «лікувальних нанотехнологій» продовжується [14, 124,125, 143, 186, 187, 295]. Зокрема, Прокопчук Н. Р. та ін. (2017) повідомляють про розробку інноваційного ЛЗ «Покрытия раневые с нановолокнами хитозана «Хитомед-ранозаживляющие стерильные» за технологією NanoSpider – безкапілярне електроформування нановолокон із

розчинів біосумісних полімерів антимікробної та ранозагоювальної дії. Новий ЛЗ є високоефективним для лікування значних опікових поверхонь, трофічних виразок та ран, що тривало не загоюються [195].

Аналіз результатів біофармацевтичних досліджень, проведений Перцевим І. М. і Рубан О. А. (2013), дав можливість створити лікарські системи для лікування інфікованих ран і опіків, де всі компоненти були активними і кожен окремо «контролював» той чи інший фактор запалення: збиткову гідратацію тканини, некроз, пригнічення інфекції, больового синдрому, евакуацію вмісту рани на першій фазі або стимулювання росту грануляції на другій фазі, або формування епітелізації та забезпечення повного загоювання рани на третій фазі запалення. Це спонукало розробку нових підходів до створення фармацевтичних препаратів у не лише у формі мазей, гелей, емульсій, але й аерозолів і полімерних плівок; стало багатим наочним матеріалом для підвищення ефективності та покращення споживання ліків, дали новий поштовх до формування нового мислення про терапевтичну ефективність ліків [175].

Фармацевтичні аерозольні засоби в теперішній час досить широко застосовуються при лікуванні гнійних ран [82, 86, 113, 219, 262]. Відповідно до загальної статті ДФУ «Лікарські засоби для інгаляції» (ДФУ І вид., Доп. 2., 2008. С. 298-303), це рідкі або тверді ЛЗ, призначені для досягнення місцевої або системної дії. Вони містять одні або декілька АФІ, що можуть бути розчинені або диспергувані у підхожій основі. Концентрація і розміри частинок дисперсної фази аерозолів постійно змінюються. Утворення частинок дисперсної фази відбувається конденсійними методами чи диспергуванням. Можливі допоміжні речовини: пропеленти, співрозчинники, розріджувачі, антимікробні консерванти, солюбілізуючі та стабілізуючі речовини тощо [294]. Означені ЛЗ випускаються у багато- або однодозових контейнерах. У випадку застосування контейнерів, що знаходяться під тиском, вони мають витримувати вимоги статті «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском» (Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu) (ДФУ І вид., Доп. 2., 2008. С. 311-312) [69]. Вміст АФІ є ідентичним (один або більше). При проведенні в дію відповідного клапану ці ЛЗ

виходять з контейнера у вигляді аерозолю (дисперсії твердих чи рідких часток у газі, розмір яких має відповідати призначенню препарату), рідини або м'якої піни. Тиск, необхідний для виходу ЛЗ із контейнера, створюють відповідні пропеленти (обов'язковий компонент аерозольних сумішей, як і гази). Означені засоби (у вигляді розчину, емульсії чи суспензії) призначені для місцевого нанесення на шкіру/слизові оболонки різних порожнин тіла або для інгаляцій.

Сучасні аерозольні ліки мають широкий спектр за типом застосування: інгалятори, аеропласти, мазі та піни (рідкі чи тверді). Ця форма дозволяє сполучати кілька високоефективних ЛР, які забезпечують необхідний спектр дій: блокаду больового синдрому, локалізацію запального процесу, антимікробну дію, захист рани від забруднення тощо. Популярність фармацевтичних аерозолей пояснюється ще й простотою застосування, можливістю з одного балона обробити декілька хворих, яким необхідна лікарська допомога [261].

Досвід застосування аерозолей в лікуванні РП описано в роботах Матушевської Е. В. (2014), Колсанова А. В. з спів. (2014), Тризни Н. М. (2015), Чорнопищук Р. М. (2017), Попадюк О. Я. з спів. (2019), Tarasenko (2019), Tarasenko et al. (2019, 2020) та ін. Зокрема, у випадку гнійних ран високоефективними є діоксизоль (діоксидин), сульйодовизоль (йодовідон), сульйодопирон (йодопирон), нітазол (нітазол), аерозоль мірамістину, цимезоль, гіпозоль, олазоль тощо [113, 145, 187, 244, 262].

ЛФ, які створюють останніми десятиріччями, переважно вимагають застосування нових допоміжних речовин, які потребують всебічного вивчення з метою включення до складу препаратів. Військово-медичні фахівці досить широко висвітлюють результати проведених досліджень у цьому напрямку. Це стосується подальшого вивчення певних властивостей аерозолів – технологічних [63, 81, 90, 253], реологічних [7, 340, 341, 361], фізико-хімічних [83], токсикологічних [15, 26, 162, 168, 209, 221], біофармацевтичних [10, 82, 95, 102, 128, 219, 220, 378] та специфічних [82, 145].

Як вважають Vyas K.S., Vasconez H.C. (2014), підвищення ефективності препаратів для місцевого лікування гнійних ран можливе шляхом подальшої

розробки нових комбінованих ЛЗ [416]. Зокрема, суттєво підвищити ефективність лікування ранової інфекції дозволить використання розробленого Тарасенко В.О. із спів. (2020) плівкоутворювального аерозолю антимікробної й анестезуючої дії, склад якого науково обґрунтований відповідно до патогенезу РП із урахуванням його фази та характеру мікрофлори. Дослідниками проведено експериментальне вивчення токсикологічних характеристик ЛЗ щодо встановлення ступеня його безпеки за різних шляхів надходження до організму [220].

Незважаючи на динамічний розвиток медицини та активне впровадження нових препаратів для лікування ран різної етіології, у т.ч. й антибактеріальних засобів, актуальним є розширення діапазону наукових досліджень з розробки та впровадження у виробництво і медичну практику альтернативних засобів, які викликають особливе зацікавлення. Наприклад, Кузнецова Т. А., Бєсєднова Н. Н., Ковалев Н. Н., Сомова Л. М. та ін. (2015) розробили гелеві форми перспективних біосумісних ранових покриттів на основі БАР із морських гідробіонтів (Hydrobiontes): планктонів, медуз, молюсків, водоростей, риб, ластоногих тощо. На моделі термічного опіку показано виражений вплив відповідних зразків гелевого покриття на загоєння ран, доведена можливість суттєво прискорити процеси регенерації [126]. Науковою школою проф. Тихонова О. І. (м. Харків) вперше були теоретично узагальнені й експериментально розвинуті уявлення про біологічно активні фракції продуктів бджільництва, високі лікувальні властивості, доведені їх високі лікувальні властивості та можливість комплексного використання в аптечному і промисловому виробництві ліків [240, 292].

Досить широко представлені результати досліджень ЛЗ на основі не лише тваринного, але й рослинного походження. Продовжується вивчення маловідомих рослин. Наприклад, Subsai et al. (2015) повідомляє про наявність вираженого протизапального та ранозагоювального ефекту тропічно-азіатської рослини Цезальпінії (Caesalpinia sappan, род. Fabaceae) [393]. Оприлюднюються науково-практичні роботи, присвячені розробкам складу, технології

виготовлення, експериментально-клінічному обґрунтуванню та оцінці якості ЛЗ на основі рослинних екстрактів різної консистенції. Йде мова про ранозагоювальні фітокомпозиції у вигляді:

1) мазей з екстрактами Лофанту анісового (Agastache foeniculum, род. Lamiaceae) [258], Перстачу чагарникового (Pentaphylloides fruticose, род. Rosaceae) [44], Ромашки лікарської (Matricaria recutita, род. Asteraceae) [65], кори Осики (Populus tremula, род. Salicaceae) [38], кори Берези повислої (Betula pendula, род. Betulaceae) [130], кори Дуба (Quercus robur, род. Fagaceae) та насіння Каштану кінського (Aesculus hippocastanum, род. Sapindaceae) [156, 284, 293];

2) гелів з екстрактом Лопуха великого (Arctium lappa, род. Asteraceae) [46, 130], екстрактом Оману високого та О. британського (Inula helenium & I. britannica, род. Asteraceae) [27];

3) фітоплівок на основі сухих екстрактів [6], фітотерапевтичних ранових покриттів для лікуванні ран і ранової інфекції шкіри м’яких тканин [39, 112] тощо.

На думку фахівців, багаторічний досвід народної медицини доводить ефективність використання ліпофільних витягів із ЛР для лікування ран різної етіології. Екстракція жирними оліями сприяє вилученню, утримуванню і доставці БАР, зокрема ефірних олій, в біологічну тканину. Це має велике значення, у зв’язку з тим, що активні субстанції, які застосовуються для лікування ран, повинні володіти широким спектром антимікробної активності і попереджати вторинне інфікування. Тому, для забезпечення широкого спектру фармакологічної дії ЛЗ, зокрема м’яких, що розробляються, як активні інгредієнти, часто обирають ліпофільні екстракти наступних ЛР: Деревію звичайного (Achillea millefolium, род. Asteraceae), Сухоцвіту болотного (Gnaphalium uliginosum, род. Asteraceae), Тополі чорної (Populus nigra, род. Salicaceae), Звіробою звичайного (Hypericum perforatum, род. Clusiaceae), Календули лікарської (Calendula officinalis, род. Asteraceae). Комплекс БАР екстрактів, що складається з ефірних олій, смол, жиророзчинних вітамінів,

каротиноїдів та похідних хлорофілу, забезпечить необхідну антимікробну, протизапальну та репаративну дію лікарського препарату [130, 243].

Досить широко сьогодні проводиться й відповідна патентно-ліцензійна робота. Це стосується розроблених комплексних фармацевтичних композицій у формі мазі (протизапальної, антимікробної, знеболювальної, репаративної дії) [269, 271], крему (антимікробної, протизапальної, анестезуючої дії) [64, 173, 317], аерозолю (антимікробної, анестезуючої дії) [169-172] тощо. Наприклад, аерозольний склад, розроблений колективом під керівництвом Райгородського И. М. (2007), призначений для напилення на ранову поверхню плівкоутворювальних розчинів синтетичних полімерів із метою захисту ран різної етіології від механічних ушкоджень і мікробної інвазії при лікуванні. Складові ЛЗ: полісилоксан-полікарбонатного блок-сополімеру (основа для формування плівки-покриття); хлороформ (розчинник блок-сополімеру та анестезуюча речовина); антисептичний препарат у спиртовому розчині; галоідуглеводень (як пропелент). Означений аерозоль вирішує проблеми щільної фіксації захисного покриття, не вимагає будь-якої дезінфекції аерозольної плівки, забезпечує високу швидкість і зручність нанесення лікувально-захисних полімерних шарів [170].

Безумовно, історичні події останніх років, пов’язані з проведенням ООС/АТО на території України, дещо скоректували напрями наукових досліджень [225]. Вельми актуальним для проведення лікувально-реабілітаційної роботи, забезпечення високої боєздатності військовослужбовців є створення ліків відповідної фармакотерапевтичної дії (протизапальної, ранозагоювальної, анестезуючої, антибактеріальної, репаративної тощо). То ж окрема увага приділяється фармацевтичним розробкам комплексних ЛЗ для потреб військової медицини [236, 273, 404], вивченню моделей їх конструювання [237, 268], проведенню клініко-фармакологічної оцінки [273].

Результати досліджень цього розділу висвітлено у таких публікаціях [49, 115, 116, 128, 225, 226, 231, 232, 237, 273, 274, 277, 279].

Висновки до розділу 1

1. Означено понятійний апарат РП та представлено розвиток запально-репаративної реакції у його патогенезі. Структуровано еволюційні зміни поглядів на фазність РП та представлено можливі класифікації ран за різними ознаками за алгоритмом «класифікаційна ознака» → «види ран».

Представлено напрацювання світової військово-медичної науки, яке розглядається як безцінний досвід для розробки лікувально-реабілітаційних програм серед військовослужбовців в умовах проведення ООС/АТО.

2. Структуровано історичні аспекти зміни поглядів на РП, ключові методи та засоби його лікування. До сьогодні залишаються основоположними принципи організації допомоги пораненому. З'ясувалось, що на сьогодня окрім традиційної терапії ран розроблено та успішно застосовують цілу низку сучасних підходів і методів лікування РП, що сприяють активній репаративній регенерації. Фахівці всього світу неодноразово відмічають зростання кількості ускладнень при пораненнях, зокрема гнійних, що вимагає значних затрат на лікування. Це спонукає продовжувати подальший пошук нових підходів та засобів медикаментозного (як місцевого, так і загального) впливу на організм пораненого.

3. Лікарями багатьох країн світу відмічено тенденцію до поступового розширення спектру ЛЗ для лікування РП в залежності від ЛФ, які є різноманітними фізико-хімічними та дисперсними системами. Останнє дозволяє визначити раціональну технологію для кожної ЛФ, особливо препаратів із пластично-пружно-в'язким і газоподібним дисперсійним середовищем.

4. Проаналізовано біофармацевтичні та технологічні аспекти створення ЛЗ (мазі, креми, пасти, гелі, фіксовані пов'язки з лікарськими речовинами, плівкоутворювачі та пінні препарати в аерозольній упаковці, полімерні плівки, тощо) для лікування РП. Встановлено зростання популярності аплікаційних ЛФ, що надає можливість розглядати їх як сучасний напрямок в удосконаленні місцевого лікування ран різної етіології. Але процеси, пов'язані з

технологічними особливостями створення нових і удосконалення існуючих складів мазей, гелів, медичних аерозолів вимагають подальшої розробки нових наукових підходів, розширення всебічних та ретельних біофармацевтичних досліджень.

РОЗДІЛ 2
ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ

2.1 Обґрунтування загальної методології створення комбінованих лікарських засобів із різним типом дисперсійного середовища місцевої дії для лікування ран та інфекційного процесу в рані

Удосконалення способів лікування ранового процесу на етапах медичної евакуації поранених є складною багатогранною проблемою. Це в повній мірі стосується розширення асортименту препаратів для місцевого лікування ран, що виникають під час проведення ООС/АТО.

Очевидна актуальність проблеми суттєвого покращення забезпечення частин та закладів військово-медичної служби сучасними ранозагоювальними засобами потребує принципово нових теоретико-прикладних підходів та завдань щодо її вирішення. Підґрунтям вибору напрямків та завдань наукових досліджень став комплексний підхід до складової проблеми – розробки вітчизняних комбінованих ЛЗ місцевої дії з високими клінічними властивостями, що забезпечить високий рівень надання медичної допомоги як у цивільній, так і військовій системі охорони здоров'я, та матиме позитивний вплив на загальний рівень безпеки держави.

Принцип системності у даному науковому дослідженні ми впроваджували шляхом багатоетапної структуризації окремих завдань, що забезпечувало логічний зв'язок між етапами дослідження. Результати, отримані на конкретному попередньому етапі, стали основою для обґрунтування наступних етапів. Враховуючи, що методологія будь-якого наукового дослідження передбачає його виконання у декілька етапів, нами опрацьовано програму організації та виконання наукової роботи (табл. 2.1).

Для розробки методології досліджень використовували сучасні інформаційні технології. Вихідною інформацією стали результати власних досліджень, як інструментарій використовували системно-логічний аналіз.

Враховуючи, що найбільш сталою й об'єктивною інформаційною базою, що може вважатися підґрунтям виконання наукового дослідження, є сукупність правових і нормативних актів з питань охорони здоров'я, соціальних гарантій і економічного розвитку країни, методологічною основою дисертаційної роботи обрано ряд матеріалів [158, 159, 165, 193, 194]:

- законодавчі акти України, нормативно-правові акти і нормативно-методичні документи з питань розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі;
- накази та інші нормативно-правові документи МО України щодо організації медичного та фармацевтичного забезпечення військовослужбовців на різних етапах надання медичної допомоги;
- первинні результати аналізу рівня і структури СВ серед військовослужбовців-учасників проведення ООС/АТО;
- результати наукових досліджень, спрямовані на впровадження у медичну і фармацевтичну практику раціональних схем та методів місцевого лікування ран різної локалізації та тяжкості;
- теоретичні основи маркетинг-аналізу;
- технологічні прийоми та способи отримання сучасних видів ранозагоювальних засобів для місцевого застосування.

Все вищезазначене дало поштовх для активізації роботи у напрямку пошуку та впровадження у вітчизняне промислове виробництво сучасних ранозагоювальних ЛЗ. При цьому необхідно враховувати наявність власної сировинної бази та інших чинників, що забезпечать незалежність усіх етапів промислового технологічного регламенту від зовнішніх постачальників та інших чинників, що важко регулюються державою.

Методологія створення ЛЗ комбінованих ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища місцевої дії наведено на рис. 2.1.

Таблиця 2.1

Програма організації та виконання дисертаційних досліджень

№ етапу	Задачі дослідження	Методи дослідження	Джерела інформації
1	*2*	*3*	*4*
1 етап	Вибір напрямку, формулювання мети, визначення задач дослідження, проведення патентно-інформаційного пошуку		
2 етап	1. Узагальнити підходи до лікування ран на сучасному етапі, дослідити історико-еволюційні аспекти зміни поглядів на рановий процес, а також засоби, які застосовуються для його лікування. 2. Визначити особливості та наслідки бойової травми у військовослужбовців, дослідити сучасний стан та перспективні напрямки організації забезпечення військовослужбовців ЛЗ для місцевого лікування ран. 3. Проаналізувати особливості застосування ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища при лікуванні ранового процесу. 4. Розробити методологію теоретичного й експериментального обґрунтування створення та дослідження ЛЗ місцевої дії, які призначені для комплексної терапії ран.	Бібліографічний, історичний, системно-оглядовий, системно-логічний аналіз	1. Монографії та періодичні видання з медицини та фармації. 2. Законодавчі та нормативні документи організації діяльності військово-медичної служби ЗС України; монографії та періодичні видання з військової медицини. 3. Монографії та періодичні видання з медицини та фармації. 4. Монографії та періодичні видання з фармації, біофармації, технології.

Продовження таблиці 2.1

1	*2*	*3*	*4*
3 етап	1.Провести маркетинговий аналіз препаратів групи D за АТС класифікацією щодо доцільності створення комбінованих ЛЗ для лікування ран на різних рівнях надання медичної допомоги. 2. Обґрунтувати загальну методологію створення комбінованих ЛЗ - плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю - для топічного лікування ранового процесу. 3. Обґрунтувати комбінацію АФІ для забезпечення антимікробної, анестезуючої та протизапальної активності для лікування ран на етапах медичної евакуації поранених.	Маркетинг-аналіз, системно-логічний аналіз	1. Державний реєстр ЛЗ України, довідник Компендіум; керівні документи з питань організації медичного забезпечення військово-службовців та медичного постачання ЗСУ. 2. Нормативні документи з фармацевтичної розробки ЛЗ. 3. Монографії та періодичні видання з медицини та фармації.
4 етап	1. Обґрунтувати вибір основи плівкоутворювального аерозолю, а також концентрацій та способу введення АФІ до основи. 2. Обрати регулятор величини pH розчину концентрату. 3. Вивчити фізико-механічні властивості розчину концентрату плівкоутворювального аерозолю. 4. Дослідити вплив пропеленту на технологічні якості плівкоутворювального аерозолю. 5. Провести фізико-хімічні дослідження плівкоутворювального аерозолю з мірамістином, офлоксацином, бензокаїном та CO_2 екстрактом ромашки. 6. Розробити промислову технологію виготовлення плівкоутворювального аерозолю та здійснити апробацію в умовах промислового виробництва.	Фармако-технологічні, фізико-хімічні методи	1. Періодичні фармацевтичні видання. 2. Результати власних експериментальних досліджень.

Продовження таблиці 2.1

1	*2*	*3*	*4*
5 етап	1. Обґрунтувати склад допоміжних речовин для створення крему і гелю з мірамістином, бензокаїном та CO_2 екстрактом ромашки. 2. Обґрунтувати концентрації та спосіб введення АФІ до складу основ м'яких лікарських засобів. 3. Вивчити структурно-механічні і фізико-хімічні властивості крему та гелю. 4. Розробити технологію виробництва (виготовлення) опрацьованих крему та гелю та здійснити їх апробацію в умовах аптек та промислового виробництва на підставі розроблених технологічних інструкцій та проєктів ТР.	Фармакотехнологічні, фізико-хімічні методи	1. Періодичні хімічні та фармацевтичні видання. 2. Результати власних експериментальних досліджень.
6 етап	1. Провести фармакокінетичні (метод in vitro та in vivo) та мікробіологічні дослідження плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю з мірамістином, офлоксацином, бензокаїну та CO_2 екстрактом ромашки. 2. Дослідити вплив виду упаковки й умов зберігання та стабільність розроблених ЛЗ, визначити термін їх придатності	Фармакокінетичні, фізико-хімічні, мікробіологічні методи	1. Періодичні фармацевтичні та мікробіологічні видання. 2. Результати власних експериментальних досліджень.
7 етап	1. Провести фармакологічні дослідження плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю з мірамістином, офлоксацином, бензокаїном та CO_2 екстрактом ромашки щодо визначення специфічної активності ЛЗ.	Фармакологічні методи	1. Періодичні фармакологічні видання. 2. Результати власних експериментальних досліджень.

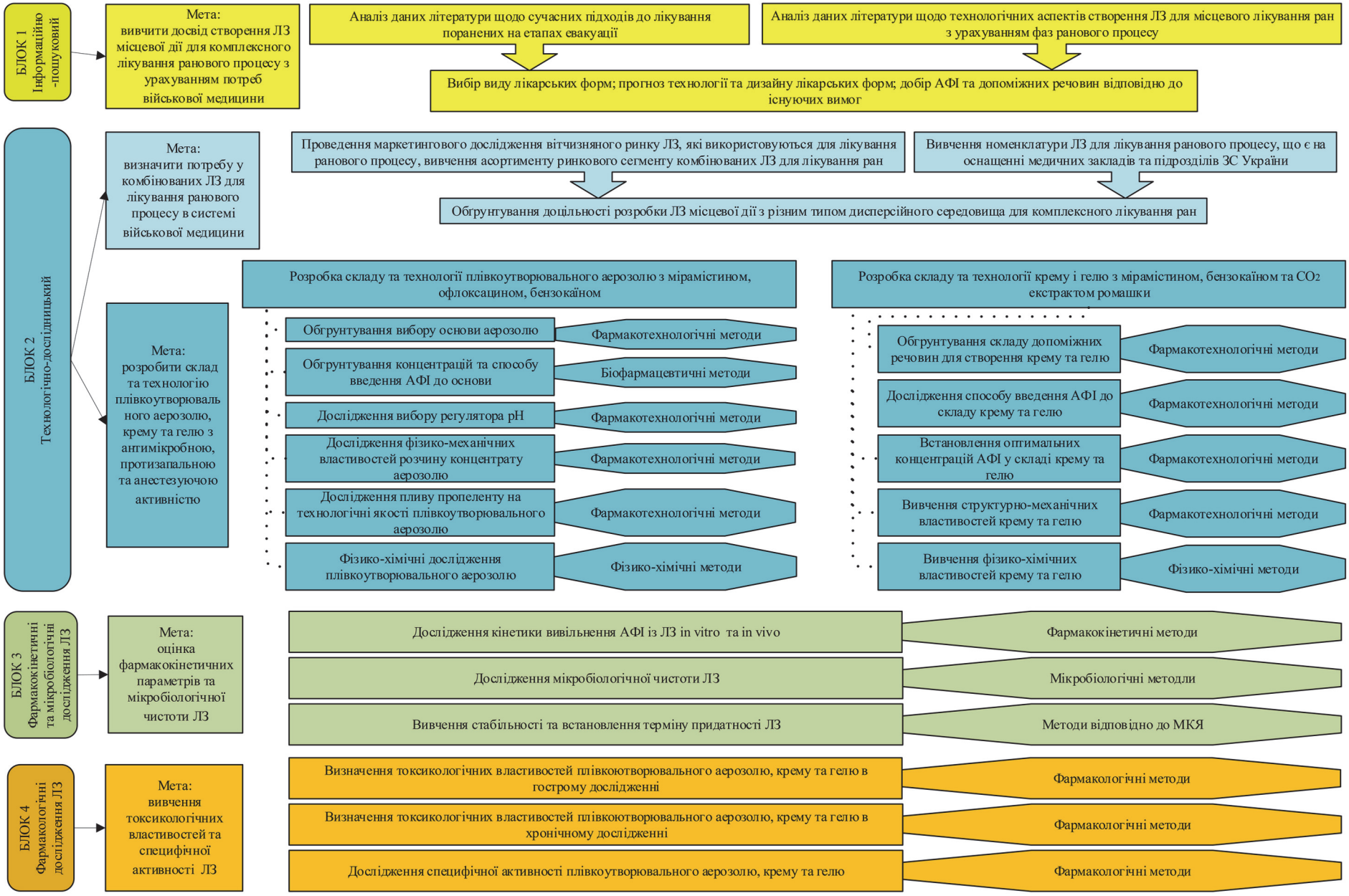


Рис. 2.1 Методологія створення комбінованих ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища місцевої дії

2.2 Маркетингові дослідження лікарських засобів для застосування у дерматології на фармацевтичному ринку України

Розробка стратегії створення та подальшого впровадження нових ЛЗ обумовила необхідність проведення комплексного маркетингового дослідження сучасного стану фармацевтичного ринку.

Матеріалами для дослідження слугували інформаційно-пошукова система «Державний реєстр лікарських засобів України» [75], «Державний формуляр лікарських засобів України» [74], довідник Компендіум [114] та офіційні дані аналітичної системи «Фарм Експлорер» компанії Проксима Ресерч Україна. В основу досліджень покладена класифікаційна система лікарських засобів АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) [114]. Дослідження асортименту ЛЗ для лікування ранового процесу у військовослужбовців проводили з використанням даних наказу МО України № 261 від 11.05.2017 р. «Про затвердження Порядку постачання медичного майна Збройним силам України в мирний час» [194].

Методологія маркетингових досліджень передбачала системний підхід до аналізу характеристик фармацевтичного ринку, а саме: структури асортименту, що включав аналіз кількості та питомої ваги виробників, різноманітності форм випуску, а також цінового діапазону для даної групи препаратів [207].

На першому етапі дослідження на основі аналізу даних довідника Компендіум та Державного Реєстру ЛЗ України нами був сформований інформаційний масив асортименту зареєстрованих дерматологічних ЛЗ (станом на 1.02.2017 р.) – група D за АТС класифікацією, що містив 417 торгових назв. Розподіл дерматологічних ЛЗ за класифікаційною системою АТС представлено на рис. 2.2, з якого видно, що перше місце за питомою вагою займають ЛЗ підгрупи D07 «Кортикостероїди для застосування у дерматології» (26,3 %), друге – ЛЗ підгрупи D01 «Протигрибкові засоби для застосування у дерматології» (18,1 %).

Аналіз співвідношення часток дерматологічних ЛЗ вітчизняного та імпортного виробництва засвідчив, що на фармацевтичному ринку України переважають препарати імпортного виробництва – 57,8 %.

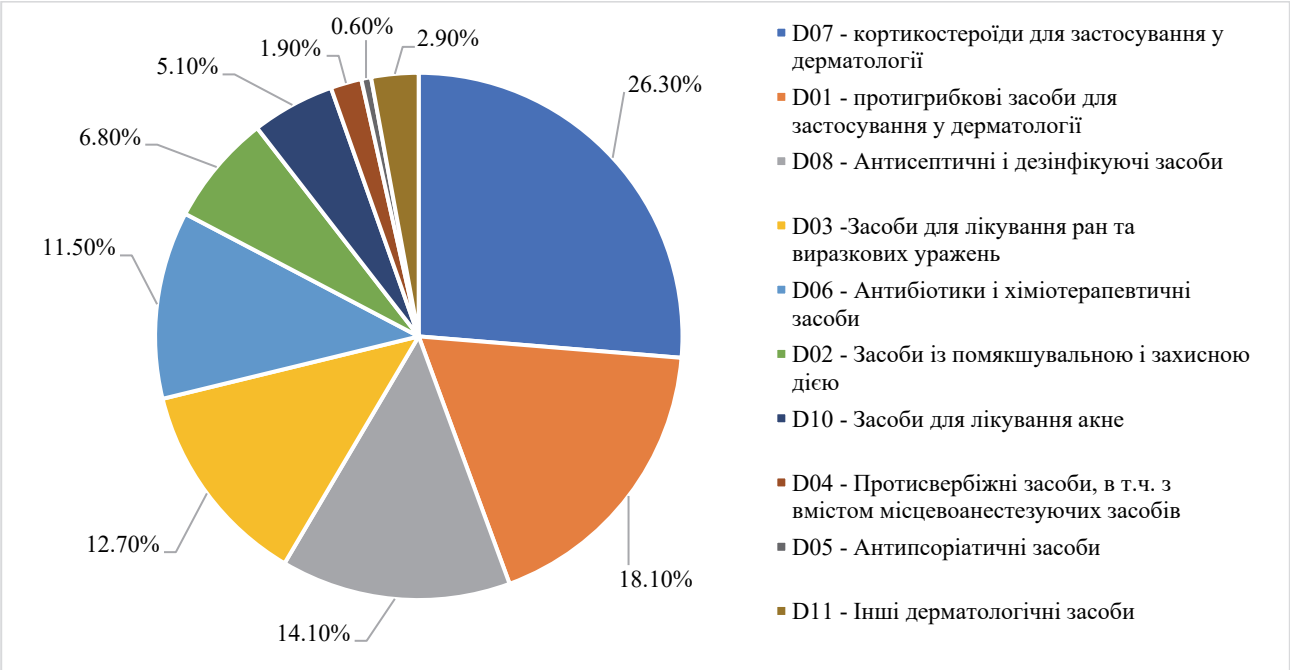


Рис. 2.2 Сегментація ЛЗ групи D за класифікаційною системою АТС

Імпортні ЛЗ групи D надходили на фармацевтичний ринок України з 34 країн, серед яких значна частина належала Німеччині (20,4 %), Індії (16,2 %), Польщі (12,3 %), Хорватії (7,1 %), Швейцарії (6,3 %), Бельгії (5,2 %), Австрії (4,8 %) та Угорщині (4,2 %) (рис. 2.3). Країни, що поставляли до 3-х найменувань, забезпечували 11,1 % від загальної кількості асортиментних позицій дерматологічних ЛЗ іноземного виробництва (Аргентина, Болгарія, Бангладеш, Естонія, Канада, Китай, Португалія, Словенія, США, Туреччина, Франція та інші) [35].

В Україні, станом на 1.02.0217 р., ЛЗ групи D випускали 38 фармацевтичних підприємств, лідерами за кількістю асортиментних позицій серед яких були ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця» (14 ЛЗ), ВАТ «Фітофарм» (13 ЛЗ), АТ «Лубнифарм» (13 ЛЗ), ПрАТ «Фармацевтична фабрика «Віола» (13 ЛЗ), Корпорація «Артеріум» (9 ЛЗ), ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка» (8 ЛЗ).

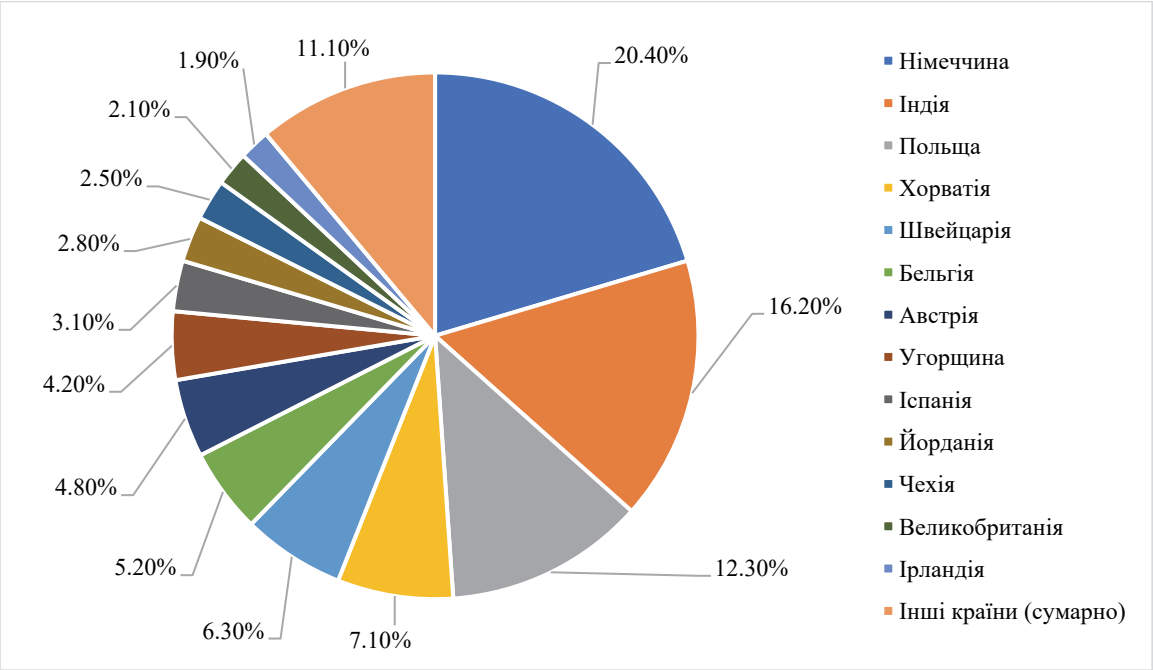


Рис 2.3 Структура ринку імпортних дерматологічних ЛЗ залежно від країни-виробника

Проведений аналіз дерматологічних ЛЗ залежно від виду ЛФ показав (рис. 2.4), що наявний асортимент переважно представлений мазями (38,4 %) і кремами (29,5 %). Значно меншими є частки таких ЛФ, як розчини для зовнішнього застосування (14,2 %), гелі (7,5 %), а також аерозолі та спреї (4,2 %). Частка інших ЛФ коливається від 3,2 % (лініменти) до 0,4 % (порошки для нашкірного нанесення) [129].

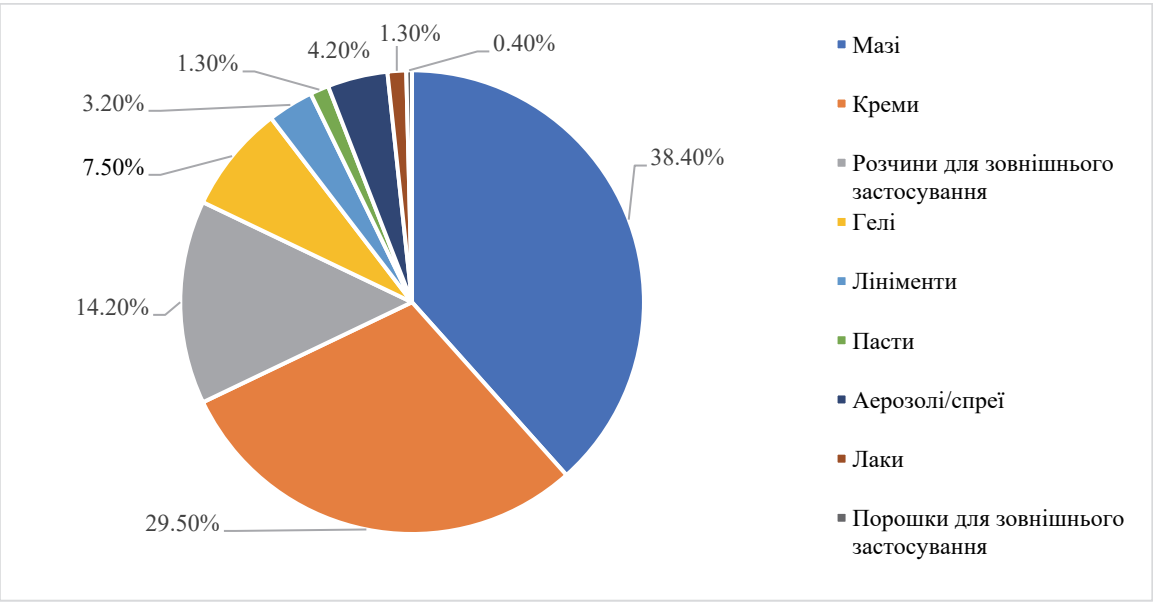


Рис. 2.4 Структура ЛЗ групи D залежно від виду лікарської форми

Наступним етапом дослідження стало детальне вивчення асортименту ЛЗ в підгрупах групи D, які використовуються для місцевого лікування гнійних інфекцій, а саме: підгрупа D03 – засоби для лікування ран та виразкових уражень; підгрупа D04 – протисвербіжні засоби (в тому числі місцевоанестезуючі засоби); підгрупа D06 – антибіотики і хіміотерапевтичні засоби для застосування в дерматології; підгрупа D08 – антисептичні і дезінфікуючі засоби для застосування в дерматології.

Станом на початок 2017 року на фармацевтичному ринку нашої країни були присутні 53 ЛЗ підгрупи D03 «Засоби для лікування ран та виразкових уражень» (табл. 2.2) на основі 10 АФІ (четверте місце за питомою вагою серед ЛЗ групи D - 12,7 %).

Таблиця 2.2

Структура фармацевтичного ринку України підгрупи D03

Код АТС / Групи		Міжнародна непатентована назва	Кількість ЛЗ		
			Імпортні	Вітчиз-няні	Всього
D03A Препарати, що сприяють загоєнню ран	D03A X03	Декспантенол	12	7	19
	D03A X11	Цинк гіалуронат	1	-	1
	D03A X12	Прополіс	-	2	2
	D03A X16	Метилурацил	1	1	2
	D03A X18	Препарати календули	1	4	5
	D03A X19	Препарати живокосту	1	2	3
	D03A X50	Інші препарати, в тому числі комбінації	5	10	15
	D03A X53	Декспантенол, комбінації	2	3	5
D03B Ферменти	D03B A	Протеолітичні ферменти	-	-	-
	D03B A01	Трипсин	-	1	1
Разом за підгрупу			23	30	53

Проведений аналіз засвідчив, що 24 ЛЗ даної підгрупи в якості АФІ містять декспантенол або його комбінації з хлоргексидином чи мірамістином.

Українськими виробниками не випускаються ЛЗ на основі цинку гіалуронату та протеолітичних ферментів, проте спостерігається дублювання генеричних засобів з тривалою історією застосування – мазь та настоянка календули, мазь Левомеколь, настоянка прополісу [238].

В досліджуваній групі переважають ЛЗ вітчизняного виробництва – 56,6 %, які постачаються 21 виробником. Основними постачальниками імпортних ЛЗ підгрупи D03 є Німеччина, Австрія і Хорватія (відповідно 8, 4 та 3 найменування). Результати аналізу за формами випуску ЛЗ підгрупи D03 наведені на рис. 2.5.

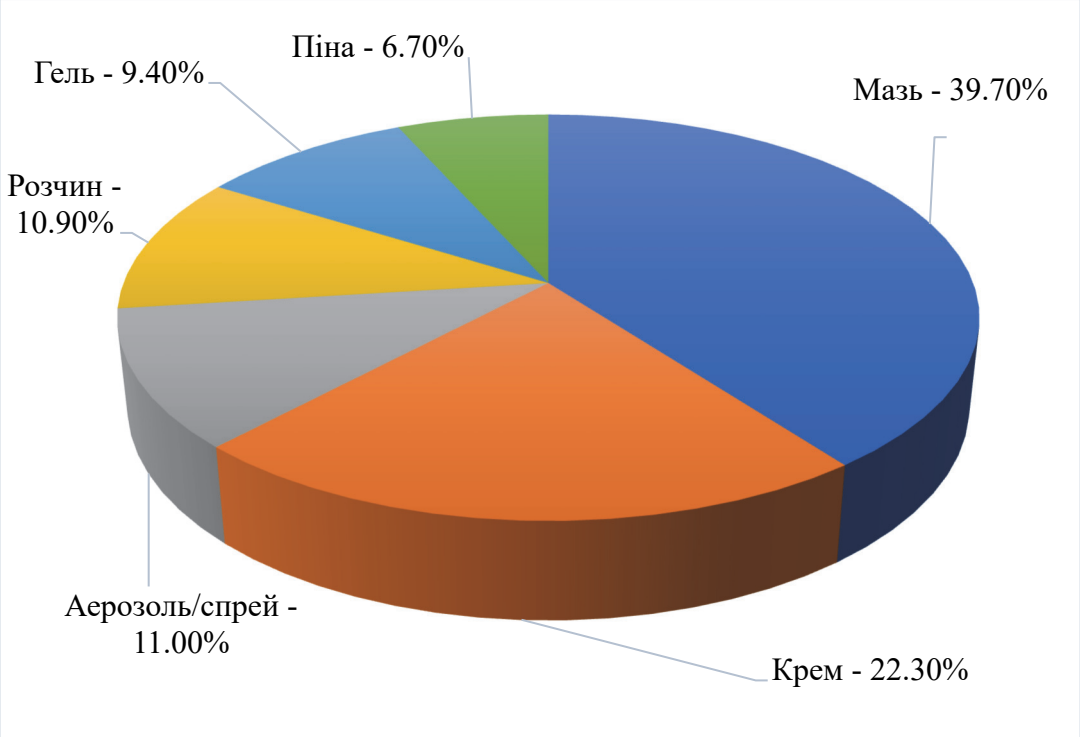


Рис. 2.5 Аналіз ЛЗ підгрупи D03 за формами випуску

Проведений аналіз складу ЛЗ підгрупи D03 залежно від кількості АФІ виявив домінування в даному сегменті монопрепаратів – 58,5 %. ЛЗ з вмістом комбінації двох АФІ становили 26,4 %, трьох АФІ – 11,3 %, а чотирьох і більше АФІ – лише 3,8 %.

Підгрупа D04 «Протисвербіжні засоби (в тому числі місцевоанестезуючі засоби)» є малочисельною – містить 8 ЛЗ на основі 3 АФІ, з яких лише 3 (37,5 %) вітчизняного виробництва (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Структура фармацевтичного ринку України підгрупи D04

Код АТС / Групи		Міжнародна непатентована назва	Кількість ЛЗ		
			Імпортні	Вітчиз-няні	Всього
D04A A Протисвер-біжні засоби	D04A A13	Диметинден	2	-	2
	D04A A32	Дифенгідрамін	1	-	1
D04A B Місцевоане-стезуючі засоби	D04A B01	Лідокаїн	2	1	3
	D04A X	Інші засоби	-	2	2
Разом за підгрупу			5	3	8

Вивчення структури даної підгрупи за формами випуску показало, що половина асортименту випускається у формі мазей (рис. 2.6).

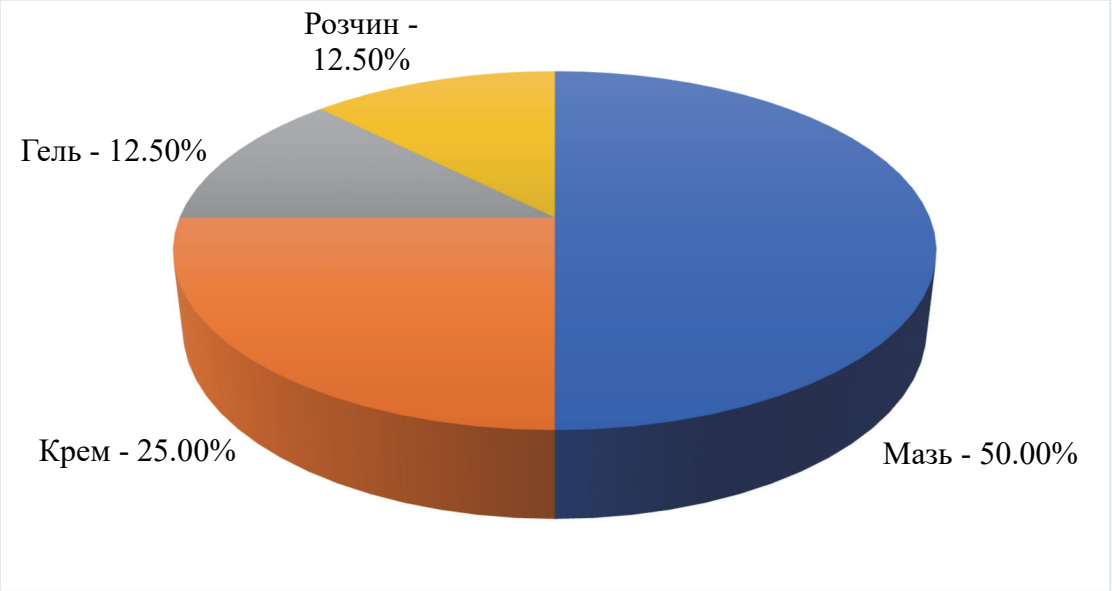


Рис. 2.6 Аналіз ЛЗ підгрупи D04 за формами випуску

Проведений аналіз складу ЛЗ підгрупи D04 залежно від кількості АФІ показав, що переважна більшість ЛЗ – 70,0 % є монопрепаратами.

ЛЗ підгрупи D06 «Антибіотики і хіміотерапевтичні засоби для застосування в дерматології» займали п’яте місце за питомою вагою серед ЛЗ групи D – 11,5 %. При проведенні дослідження зазначена підгрупа налічувала 48

ЛЗ на основі 11 АФІ (табл. 2.4), при цьому частка імпортних ЛЗ дорівнювала 58,3 %.

Таблиця 2.4

Структура фармацевтичного ринку України підгрупи D06

Код АТС / Групи		Міжнародна непатентована назва	Кількість ЛЗ		
			Імпортні	Вітчизняні	Всього
D06A Антибіотики для місцевого застосування	D06A A04	Тетрациклін	1	-	1
	D06A X01	Кислота фузидієва	6	-	6
	D06A X02	Хлорамфенікол	-	3	3
	D06A X07	Гентаміцин	1	1	2
	D06A X08	Тиротрицин	2	-	2
	D06A X09	Мупіроцин	2	-	2
	D06A X54	Неоміцин, комбінації	7	4	11
D06B A Хіміотерапевтичні засоби для місцевого застосування; Сульфаніламіди	D06B A01	Сульфадіазин срібла	3	-	3
	D06B A05	Сульфаніламід	3	7	11
	D06B A07	Сульфатіазол срібла	1	-	1
D06B X Інші хіміотерапевтичні засоби	D06B X01	Метронідазол	2	-	2
D06C Антибіотики в комбінації з хіміотерапевтичними засобами			-	5	5
Разом за підгрупу			28	20	48

Результати аналізу демонструють домінування закордонних виробників в сегментах препаратів на основі сучасних АФІ – кислоти фузидієвої, тиротрицину, мупіроцину, неоміцину, сульфадіазину та сульфатіазолу срібла. ЛЗ вітчизняного виробництва переважають в групах препаратів на основі хлорамфеніколу та сульфаніламіду. Основними країнами-імпортерами ЛЗ

підгрупи D06 є Німеччина (19 % ЛЗ), Йорданія, Великобританія (8 %), Польща, Словенія, Хорватія (6 %). Лідерами серед українських виробників ЛЗ підгрупи D06 є АТ «Лубнифарм», а ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона Зірка» [238].

Вивчення представлених на ринку ЛФ в підгрупі D06 показало, що основними формами випуску ЛЗ є мазі, креми та гелі, що сумарно забезпечують більше 70 % асортименту (рис. 2.7).

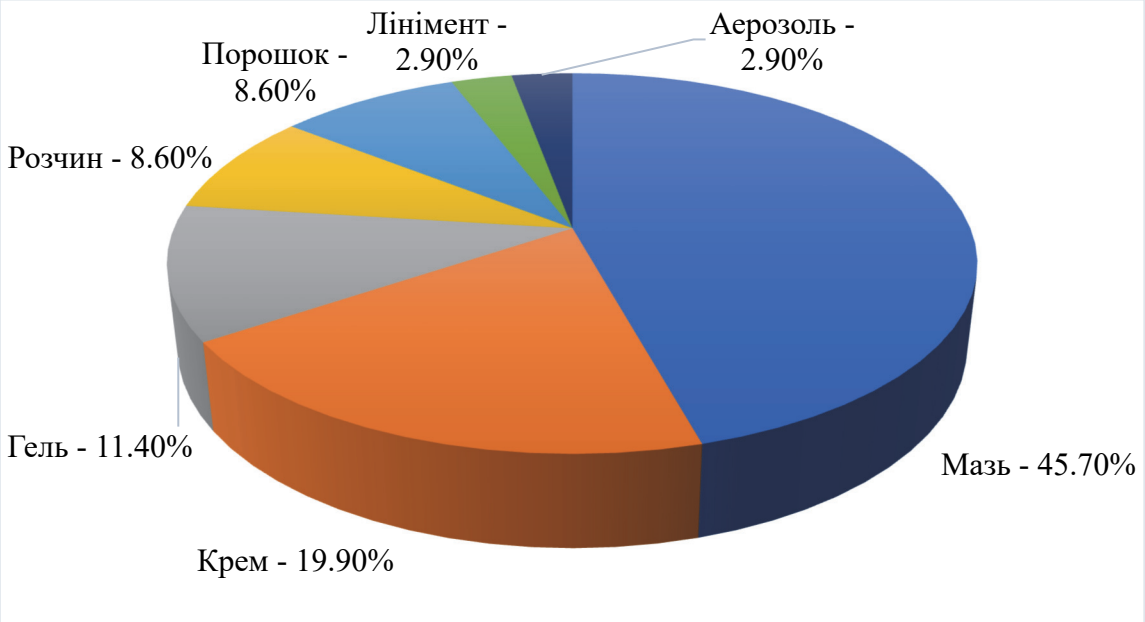


Рис. 2.7 Аналіз ЛЗ підгрупи D06 за формами випуску

Проведений аналіз складу ЛЗ підгрупи D06 залежно від кількості АФІ показав, як і в попередніх підгрупах, що ЛЗ з вмістом одного АФІ забезпечують більше половини представленого асортименту – 64,6 %. ЛЗ, які містять два АФІ – склали 22,9 %, три АФІ – 8,3 %, комбінацію з чотирьох АФІ – 4,2 %.

Підгрупою, що займає третє місце за питомою вагою серед ЛЗ групи D - 14,1 % - є підгрупа D08 «Антисептичні і дезінфікуючі засоби для застосування в дерматології», яка містить 59 ЛЗ переважно українського виробництва (89,8 %) на основі 11 АФІ (табл. 2.5). У восьми групах, а саме: препарати на основі кислоти борної, нітрофуралу, йоду, водню перекису, калію перманганату, етанолу, брильянтового зеленого, інші препарати (бальзамічний лінімент за

Вишневським, іхтіол, хлорофіліпт тощо) наявний асортимент забезпечується виключно ЛЗ вітчизняного виробництва.

Таблиця 2.5

Структура фармацевтичного ринку України підгрупи D08

Код АТС / Групи		Міжнародна непатентована назва	Кількість ЛЗ		
			Імпортні	Вітчиз-няні	Всього
D08A Антисептичні і дезінфікуючі засоби	D08A C02	Хлоргексидин	1	9	10
	D08A C52	Хлоргексидин, комбінації	1	-	1
	D08A D	Препарати кислоти борної	-	2	2
	D08A F01	Нітрофурал	-	2	2
	D08A G02	Повідон-йод	2	4	6
	D08A G03	Йод	-	3	3
	D08A J10	Інші препарати, в тому числі комбінації	-	6	6
	D08A J57	Октенідин, комбінації	1	-	1
	D08A X01	Водню перекис	-	4	4
	D08A X06	Калію перманганат	1	2	3
	D08A X08	Етанол	-	11	11
	D08A X09	Брильянтовий зелений	-	2	2
	D08A X10	Інші препарати	-	8	8
Разом за підгрупу			6	53	59

Проведений аналіз за формою випуску виявив, що основними ЛФ в даній підгрупі є розчини для зовнішнього застосування – 49,1 %, мазі 28,8 % та порошки для приготування розчину – 10,2 %. Асортимент всіх наявних на ринку форм випуску ЛЗ підгрупи D08 наведено на рис. 2.8.

Проведений аналіз складу ЛЗ підгрупи D08 залежно від кількості АФІ виявив, що 76,3 % асортименту складають монопрепарати антисептиків і дезінфектантів.

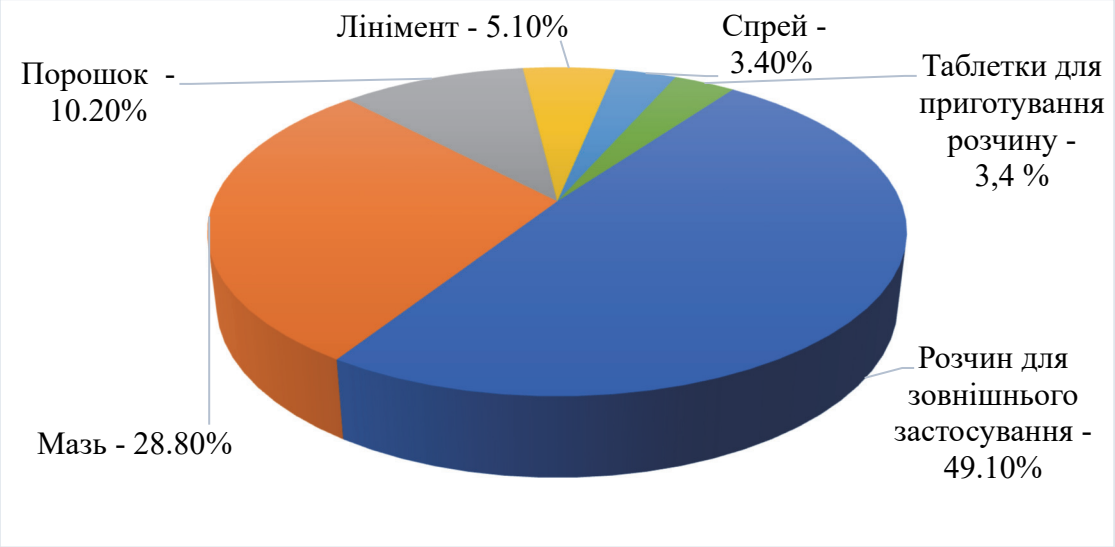


Рис. 2.8 Аналіз ЛЗ підгрупи D08 за формами випуску

Вивчення природи АФІ у складі ЛЗ чотирьох досліджуваних підгрупах дозволяє зробити висновок, що кількість синтетичних препаратів значно перевищує кількість препаратів з вмістом рослинної сировини або біогенних речовин (рис. 2.9).

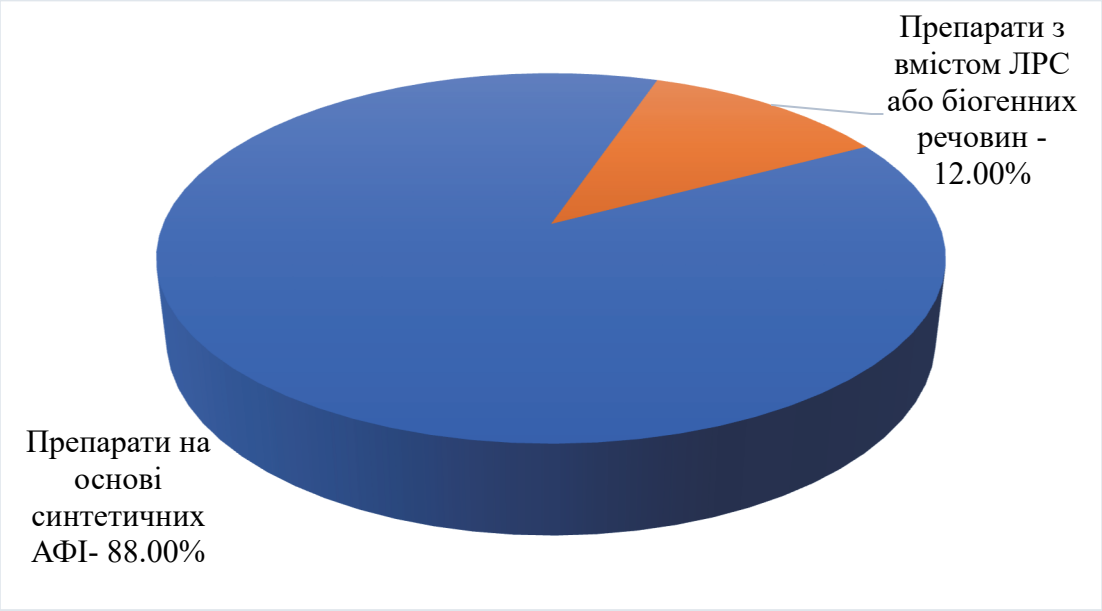


Рис. 2.9 Структура ЛЗ підгруп D03, D04, D06 D08 залежно від природи АФІ

Разом з тим, застосування БАР рослинного чи біогенного походження для топічного впливу на рановий процес, як засвідчує огляд наукової літератури, має низку переваг – забезпечує полівалентність фармакологічної дії, що підвищується при одночасному застосуванні лікарської рослинної сировини з

різними класами хімічних сполук; попереджає руйнування біологічних структур на молекулярному та клітинному рівнях; мобілізує механізми підтримання гомеостазу та корекцію метаболізму; обумовлює ефективність та безпеку при тривалій в часі терапії.

Проте слід зазначити, що в досліджуваних підгрупах представлений лише один багатокомпонентний лікарський фітозасіб комбінованої дії – мазь Вундехіл вітчизняного виробництва (ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «Ейм»). Тому подальшим етапом дослідження стало вивчення номенклатури АФІ на основі ЛРС та біогенних складових, які входять до складу ЛЗ підгруп D03, D04, D06, D08 для місцевого лікування ран, що представлена в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Номенклатура АФІ на основі лікарських рослин та біогенних речовин, які входять до складу ЛЗ для місцевого лікування ран

№ з/п	АФІ	Фармакологічна дія	Кількість посилань у складі ЛЗ
1	*2*	*3*	*4*
На основі ЛРС			
1.	Аекол (Aecolum)	ранозагоювальна	1
2.	Дьоготь березовий (Pix liquida Betulae)	антисептична	1
3.	Карофілен (Carophilenum)	ранозагоювальна	1
4.	Настойка календули (Tinctura Calendule)	антисептична, протизапальна	2
5.	Настойка живокосту (Tinctura Symphytumi)	протизапальна, знеболююча, протимікробна, ранозагоювальна	1
6.	Настойка софори японської (Tinctura Sophorae japonicae)	бактерицидна, протизапальна	1
7.	Настойка перстачу (Tinctura Potentile)	протизапальна, протимікробна	1
8.	Настойка деревію (Tinctura Millefolii)	кровозупинна на фоні запального процесу	1

Продовження таблиці 2.6

1	*2*	*3*	*4*
9.	Рідкий екстракт кореня живокосту (Extractum radici Symphytumi fluidum)	протизапальна, знеболююча, протимікробна, ранозагоювальна	1
10.	Олія обліпихова (Oleum Hyppophae)	бактеріостатична, репаративна	1
11.	Олія терпентинна (Oleum Terebinthinae)	антисептична, протизапальна	1
12.	Олія рицинова (Oleum Ricini)	пом'якшувальна, захисна	1
13.	Хлорофіліпт (Chlorophylliptum)	бактерицидна, бактеріостатична	1
14.	Терпентин (Terebinthina)	антисептична, протизапальна	1
На основі біогенних речовин			
15.	Прополіс (Propolis)	протимікробна, протизапальна, репаративна	1

Як видно з табл. 2.6, ЛЗ підгруп D03, D04, D06 та D08 містять лише 14 АФІ рослинного походження та 1 діючу речовину біогенного походження, що свідчить про перспективність подальших досліджень щодо насичення даного сегменту ринку засобами, які містять сировину вітчизняного походження.

В зв'язку з тим, що принциповим підходом в лікуванні ранового процесу на сучасному етапі є комплексний вплив на провідні фактори патогенезу, подальші дослідження були спрямовані на вивчення асортименту комбінованих препаратів для місцевого лікування ран в складі підгруп D03, D04, D06 та D08 [281, 282]. Узагальнений склад комбінацій АФІ для місцевого лікування ранового процесу наведений в табл. 2.7.

Як видно з таблиці 2.7, більшість комбінацій (11) поєднують два АФІ, серед яких найбільш часто зустрічається поєднання антисептиків – хлоргексидину/мірамістину з речовиною, що має репаративну і ранозагоювальну дію – декспантенолом (6 ЛЗ).

Таблиця 2.7

Комбінації АФІ у складі ЛЗ для місцевого лікування ранового процесу, дозволені до реалізації в Україні

№ з/п	АФІ	ЛФ	Кількість ЛЗ
1	*2*	*3*	*4*
двокомпонентні			
1.	декспантенол хлоргексидин	крем	3
2.	декспантенол хлоргексидин	спрей	2
3.	декспантенол мірамістин	гель	1
4.	мірамістин метилурацил	мазь	1
5.	хлорамфенікол метилурацил	мазь	4
6.	мефенаміну натрієва сіль вінілін	мазь	1
7.	фузидієва кислота бетаметазону валеріат	крем	1
8.	бацитрацин цинку неоміцину сульфат	мазь	2
9.	бацитрацин цинку неоміцину сульфат	порошок для нашкірного нанесення	2
10.	офлоксацин лідокаїну гідрохлорид	мазь	1
11.	хлоргексидин лідокаїну гідрохлорид	гель	1
трикомпонентні			
12.	гентаміцину сульфат L-триптофан цинку сульфат	порошок для нашкірного нанесення	1
13.	анестезин фурацилін синтоміцин	мазь	1
чотирикомпонентні			
14.	хлорамфенікол олія обліпихова бензокаїн кислота борна	аерозоль	1

Продовження таблиці 2.7

1	*2*	*3*	*4*
15.	амікацину сульфат німесулід бензалконію хлорид лідокаїну гідрохлорид	мазь	1
16.	хлорамфенікол сульфадиметоксин метилурацил тримекаїн	мазь	1

Ця комбінація представлена у трьох формах випуску – креми, спреї та гелі. По 4 ЛЗ мають комбінації хлорамфеніколу з метилурацилом, що випускаються лише у формі мазі, та неоміцину сульфату з бацитрацином цинку, які мають дві ЛФ – мазь та порошок для зовнішнього застосування. По 1 ЛЗ мають комбінації антибіотика з місцевоанестезуючою речовиною, антисептика з місцевоанестезуючою речовиною, антибіотика з кортикостероїдною речовиною та комбінації 2 речовин з протизапальною дією.

Також на фармацевтичному ринку були представлені 2 трикомпонентні комбінації АФІ в складі ЛЗ для лікування ранового процесу, що поєднували антибіотик, антисептик та місцевоанестезуючу або протизапальну речовину, які випускались у формі мазі та порошку. Чотирикомпонентні комбінації АФІ в складі ЛЗ для лікування ранового процесу дозволяють більш повно забезпечувати патогенетичну спрямованість лікування. Проте таких комбінацій було лише 3, при цьому лише одна містила АФІ рослинного походження – олію обліпихову, що свідчить про перспективність подальших досліджень з метою насичення ринку ЛЗ групи D препаратами комплексної дії з вмістом рослинних або біогенних АФІ.

Наступним етапом дослідження було вивчення цінового діапазону препаратів підгруп D03, D04, D06, D08. Отримані результати свідчать, що роздрібні ціни в досліджуваних групах препаратів суттєво варіюють: в підгрупі D03 від 14 грн. до 200 грн.; в підгрупі D04 від 29 грн. до 165 грн.; в підгрупі D06 від 20 грн. до 416 грн.; в підгрупі D08 від 19 грн. до 327 грн. Найбільш вартісними

є імпортні препарати з вмістом декспантенолу, кислоти фузидієвої, тиротрицину, мупіроцину, сульфадіазину, сульфатіазолу срібла, депротеїнізованим гемодериватом з крові телят, а також комбінації декспантенолу з алантоїном або хлоргексидином.

Заключним етапом дослідження стало вивчення асортименту ЛЗ підгруп D03, D04, D06, D08 для місцевого лікування ранового процесу у військовослужбовців. Постачання медичного майна військовим частинам ЗС України здійснюється за територіальним принципом із Військово-медичних клінічних центрів регіонів та закладів охорони здоров'я МО України у плановому порядку. Номенклатура і обсяги медичного майна, в тому числі і ЛЗ, визначається наказом Міністра оборони України № 261 від 11.05.2017 р. «Про затвердження Порядку постачання медичного майна Збройним Силам України в мирний час» [194]. Для забезпечення роботи медичної служби Збройних Сил України щорічно опрацьовується та затверджується наказом командувача Медичних сил «Формулярний перелік лікарських засобів, що пропонуються до використання у військово-медичній службі Збройних Сил України», який містить рекомендований список препаратів доступний на ринку України для закупівлі. Для кожного препарату встановлені заклади та підрозділи, що можуть його отримати і визначена черга забезпечення. Проведений аналіз номенклатури ЛЗ в зазначених нормативних документах показав, що місцеве лікування ранового процесу може забезпечуватись 2 ЛЗ підгрупи D03 – двокомпонентним препаратом з вмістом хлорамфеніколу та метилурацилу (Левомеколь) і монопрепаратом на основі депротеїнізованого гемодериват у з крові телят (Солкосерил), а також 1 ЛЗ з підгрупи D08 – розчином антисептика Повідон-йод (рис. 2.10) [238].

Проведений аналіз номенклатури ЛЗ, призначених для забезпечення потреб військової медицини щодо місцевого лікування ранового процесу, засвідчив недостатність комплексних високоефективних препаратів вітчизняного виробництва, які б містили в своєму складі високоефективні АФІ протимікробної, протизапальної, анестезуючої та ранозагоювальної дії.

304	D03AX30	T2A01810Y	Левомеколь або еквівалент туби 25,0
305	D03AX50	T2A03055Y	Солкосерил мазь 2,07 мг/г 20,0
331	D08AG02	T2A02651Y	Повідон-йод флакони 10% - 1 000 мл

Рис. 2.10 Фрагмент переліку постачання медичного майна ЗС України в мирний час

Отримані дані свідчать, що розширення асортименту за рахунок комбінованих препаратів вітчизняного виробництва, що містять синтетичні АФІ протимікробної та місцевоанестезуючої дії, а також БАР лікарських рослин, яким притаманна протизапальна і репаративна дія, є перспективним напрямком формування сегменту ЛЗ групи D для лікування ранового процесу у військовослужбовців.

2.3 Об’єкти досліджень

В розділі наведені об'єкти і методи дослідження, які в своїй сукупності відображають зміст і характер виконаної роботи.

Викладення матеріалу відповідає послідовності проведених експериментальних досліджень.

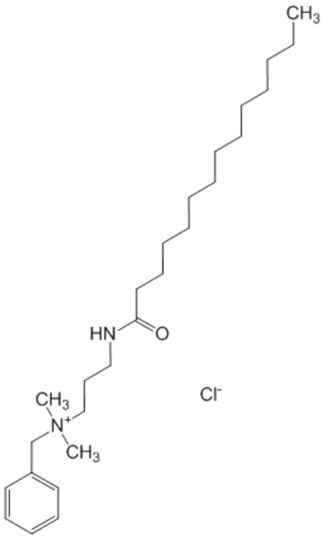
Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів

Мірамістин (*Miramistin, Myramistin)* – *Бензилдиметил[3-(міристоіламино)пропіл]аммоній хлорид, моногідрат* (European Pharmacopoeia 8.0 - Ph. Eur.) [326].

Білий дрібно кристалічний порошок без запаху. Добре (повільно) розчинний у воді, 95 % спирті, хлороформі.

Мірамістин належить до групи катіонних антисептиків, поверхнево-активних речовин (ПАР, четвертинні амонієві сполуки) та проявляє протимікробну, протизапальну та місцеву імуноад’ювантну дію. Препарат

активний відносно різних патогенних мікроорганізмів (вірусів, грибків, бактерій і найпростіших).



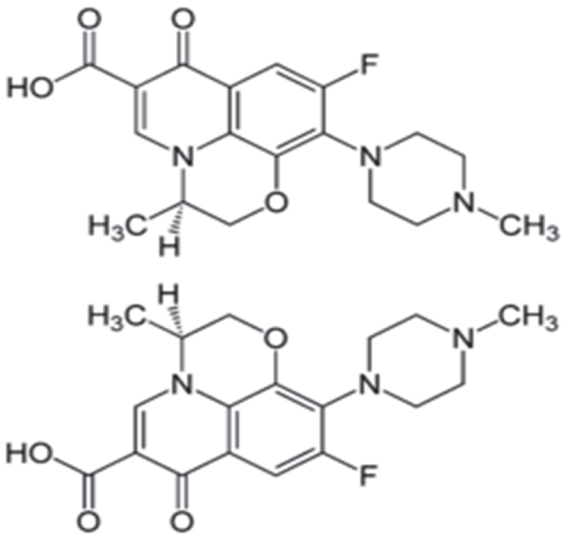
$C_{26}H_{47}ClN_2O$ М. м 693,911

Місцевий імуностимулюючий вплив забезпечується за допомогою активації функції фагоцитарних клітин (фагоцитів і макрофагів). Молекули препарату впливають на зовнішню оболонку мікробної клітини, що призводить до її руйнування та загибелі. Широкий спектр протимікробної дії, низька токсичність та алергізуюча дія, відсутність подразнюючої дії (на шкіру та слизові оболонки) дозволяють успішно застосовувати названу ЛР для профілактики та лікування інфекцій різної локації [5, 20, 182].

Офлоксацин (*Ofloxacin*) – *9-Фтор-2,3-дигідро-3-метил-10-(4-метил-1-піперазинил)-7-оксо-7Н- піридо[1,2,3,-de]-1,4-бензоксазин-6-карбонова кислота* (Ph. Eur.) [326].

Кристалічний порошок від білого до жовтого кольору, без запаху, гіркуватий на смак. Слабо гігроскопічний. Малорозчинний у воді та спирті.

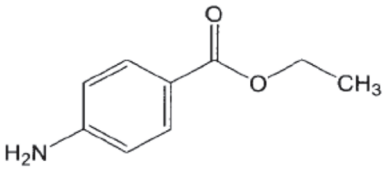
Офлоксацин є синтетичним антибіотиком із групи фторхінолонів II покоління. Діє бактерицидно, порушуючи синтез дезоксирибонуклеази у бактеріальній клітині.



$C_{18}H_{20}FN_3O_4$ М. м 361,4

Названу речовину можливо розглядати як альтернативу антибіотикам широкого спектру дії, що обумовлено її фармакокінетичними властивостями. Завдяки своїй структурі та механізму дії офлоксацин володіє високою антибактеріальною активністю, яку можливо співставити з такою у цефалоспоринів ІІІ покоління. Препарат активний по відношенню до Гр- і Гр+ мікроорганізмів, включаючи штами, що є резистентними до інших антибактеріальних препаратів, а також штами атипічних внутрішньоклітинних збудників [166]. Наприклад, це стафілококи, сальмонели, клебсієли, нейсерії, *Esherichia coli (E. coli)*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, єрсинії, *Campylobacter spp.*, *Garnnerella vaginalis*, *Vibrio spp.*, *Haemophilus spp.*, пневмококи, *Helicobacter pylori (H. pylori)*, *Brucella melitensis*, хламідії, мікоплазми, *Ureaplasma urealyticum*, туберкульозна паличка, мікобактерія лепри. Стрептококи мало чутливі до офлоксацину. Нечутливими до препарату є клостридії та інші анаероби, бліда спірохета. Особливості фармакодинаміки та фармакокінетики офлоксацину визначають його високу ефективність в лікуванні багатьох інфекційно-запальних захворювань [96].

Бензокаїн (*Benzocaine*) – *Етиловий ефір п-амінобензойної кислоти* (ДФУ. Доп. 2) [72].



$C_9H_{11}NO_2$ М. м. 165,19

Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Дуже мало розчинний у воді, легко розчинний у 96 % етанолі, ефірі, хлороформі, макроголах. Важко розчиняється в жирних оліях та розведеній соляній кислоті. Викликає на язику відчуття оніміння.

Бензокаїн відноситься до місцевих анестетиків естеру, які зазвичай використовуються як топічні засоби для знеболення (місцева анестезія слизової оболонки порожнини рота та глотки, зубний біль, отогенний біль, хірургічна або процедурна місцева анестезія) або в краплях від кашлю.

Бензокаїн використовується як ключовий інгредієнт у багатьох фармацевтичних препаратах. Наприклад, це складова безрецептурних анестезувальних мазей; поєднується з антипірином для утворення A/B протизапальних вушних крапель для зняття болю у вухах та видалення вушної сірки; мукоадгезивні пластирі бензокаїну використовують для зменшення ортодонтійного болю; в якості фармацевтичної сполуки разом з ментолом і оксидом цинку включено до складу рідкого порошку тощо [180].

CO_2 екстракт ромашки − (Chamomille CO_2 Extract) (МКЯ ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка») (ДФУ 1 вид., Доп. 3, С. 207-210 [72].

Представляє собою густу мазеподібну масу від світло-коричневого до темно-коричневого кольору з зеленим відтінком. На смак − гіркий, запах характерний для похідної сировини. Розчиняється в спиртах та оліях, не розчиняється у воді.

Ромашка лікарська (Matricaria recutita, Matricaria chamomilla або Chamomilla recutita) − вид з роду ромашка родини Айстрових. Терапевтична дія рослини обумовлена: терпеноїдами (α-бісаболол, α-бісабололу окис A і B, хамазулен, сесквитерпени); флавоноїдами (апігенін, лютеолін, кверцетин); кумаринами (умбеліферон); органічнми кислотами; кумаринами; мінеральними

солями; глікозидами; вітамінами (холін – вітамін групи В, α-токоферол – вітамін Е); іншими складовими – дубильні речовини, фітостерин, полісахариди, бісаболол – натуральний рослинний екстракт, матриксин – попередник хамазулену, що перевершує його за протизапальною активністю [230, 314].

Означений багатий хімічний склад цієї лікарської рослини обумовлює протизапальні, антисептичні, ранозагоювальні, епітелізуючі, бактерицидні, протиалергічні, тонізуючі, спазмолітичні, заспокійливі та регенеруючі властивості екстракту [29, 65].

Найбільш цінною складовою екстракту є ефірна олія рослини, що містить хамазулен, матрицин, сесквитерпеноїди (α- і β-фарнезен, оксибісаболол А і В, α-бісаболол, мирцен тощо), флавоноїди, лютеолін, кверцетин, кумарини, поліїнові сполуки, вільні органічні кислоти [64].

CO_2 екстракт ромашки використовується в медичній практиці як високоефективний засіб для нормалізації роботи кишківника. У складі інших екстрактів Matricaria chamomilla широко використовується в парфумерно-косметичній продукції, а також у засобах особистої гігієни та побутової хімії (зубні пасти, креми, шампуні проти лупи, масажні олії).

Характеристика допоміжних речовин

Поліетиленоксид 400 – *Polyethylene Oxide*; *ПЕО 400* [70].

Це неіонний гомополімерний етиленоксид, може мати до 3% діоксиду кремнію. Отримують шляхом полімеризації етиленоксиду з використанням відповідного каталізатора.

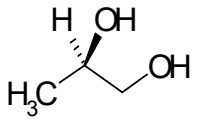
$$H\text{-}(OCH_2\text{-}CH_2)_n\text{-}OH$$

n (середнє число оксиетиленових груп) = 8-10 М. м. 375-450

Гігроскопічна, прозора, в’язка, безбарвна (майже безбарвна) рідина. Змішується з водою, легко розчинна в спирті, ацетоні і хлористому метилені. Практично нерозчинна в жирних оліях і мінеральних оліях. Густина 1,11-1,14 г/см^3 при 25 ^oC. pH 5,0-7,5 (5 % водний розчин, потенціометрично). Вміст води не більше 2 %. Має широке застосування у фармацевтичній індустрії як складова

основ для МЛФ, може служити матеріалом для розроблення складу гідрогелів та продуктів для оброблення ран. Співвідношення між здатністю до набухання і молекулярною масою полімерів поліетиленоксиду може служити показником вибору продуктів для використання в препаратах з проміжним або затримуючим вивільненням активної речовини матрицею [320].

Пропіленгліколь *(Propylenglycolum*) - *(RS)-пропан-1,2-діол, ПГ* [70].

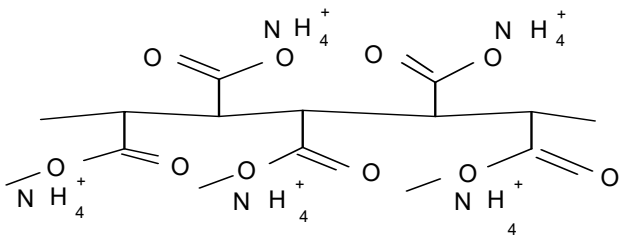


$C_3H_8O_2$ М. м. 76,1

Гігроскопічна, в’язка, прозора, безбарвна рідина, практично без запаху із слабким солодкуватим смаком. Змішується з водою і спиртом етиловим 96 %, ацетоном і хлороформом, не змішується з жирними оліями.

Аерозолі водних розчинів ПГ мають бактерицидні властивості, тому його застосовують для очищення повітря, а також у фармацевтичній та косметичній промисловості. Зокрема, ПГ служить однією з вихідних речовин для отримання лікарських препаратів (ефір ПГ і сульфаметилфенілкарбамінової кислоти). Складні ефіри ПГ і саліцилової кислоти (або її похідних) володіють протилихоманковою, протизапальною і аналгетичною дією. Він входить до протизапальних і бактерицидних композицій для лікування захворювань носової порожнини, свищів, сінної лихоманки та ін., а також до композицій для загоєння ран після глибоких опіків або дії хімічних продуктів [255]. Застосовується у виробництві як складова основ для МЛФ.

Карбопол 940Р. ***Карбомер 940Р.*** *− Етиловий ефір 4- (8-хлор-5,6-дигідро–11Н–)* [72].



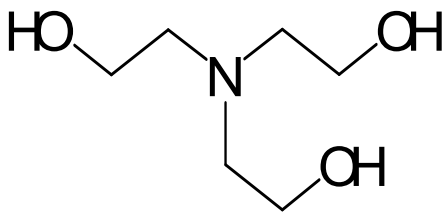
$C_{22}H_{23}N_2ClO_2$ М.м. 382,9

Білий, пухкий, гігроскопічний, рідкозшитий сополімер акрилової кислоти, містить від 56 до 68 % карбоксильних груп (COOH) у перерахунку на суху речовину. Добре розчиняється у воді, легко змішується з будь-якими активними інгредієнтами, не розшаровується, не здатний формувати грудки, не змінює колір. Показник pH водної дисперсії складає 2,5-3,0. Для одержання певного рівня в'язкості використовують нейтралізуючі агенти: гідроксиди лужних металів, розчини аміаку, органічні аміни тощо [215].

Це представник групи синтетичних високомолекулярних полімерів акрилової кислоти, зшитих аліловим етером сахарози або пентаеритриту.

На теперішній час відбувається активне вивчення властивостей гелевих полімерів (німецьких −Carbopol 940, Carbopol 941, Carbopol 2020 и Carbopol 2001; бельгійських −Ultrez 10; російських −Ареспол, мАРС) із метою впровадження до фармацевтичної практики низки МЛЗ на гелевій основі. Популярність карбомерів в складі означених засобів визначена мікробіологічною і колоїдною стабільністю гелів, а також відсутністю сенсибілізуючої та токсичної дії [248].

Триетаноламін *(Triethanolamine)* *−2,2',2''*-нітрилотриетанолу (ДФУ) [72].



$C_6H_{15}NO_3$ М.м. 149,2

В'язка, прозора (чиста) або блідо-жовта рідина, дуже гігроскопічна, зі слабким запахом аміаку. Змішується з водою, ацетоном, 96 % етанолом, гліцерином, метанолом. Водна дисперсія має виражені лужні властивості. При зберіганні на світлі та повітрі речовина може стати коричневою, при температурі 15 °С розшаровується на 85 %. При нагріванні та перемішуванні перед використанням знову стає однорідною. Триетаноламін необхідно зберігати в герметичному контейнері, в захищеному від світла, прохолодному сухому місці [249].

Використовується в косметичній і фармацевтичній промисловості для отримання триетаноламінових мил. Часто використовують при виготовленні

емульсій [334, 409]. Проявляє слабкий антимікробний ефект.

Віск емульсійний *(Cyclonette Wax)* (ТУ У 24.1-22942814.018-2001).

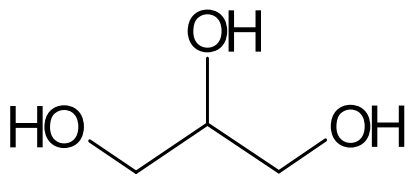
Є синтетичним емульгатором другого роду (в/о), що є сумішшю калієвих солей ефірів фосфорної кислоти з вищими жирними спиртами.

Одержують шляхом змішування розтопленого цитостеарилового спирту (95 °С) з натрію лаурилсульфатом або іншим аніонним ПАР і водою очищеною. Суміш нагрівають до 115 °С і ретельно перемішують до зникнення піни; одержаний сплав швидко охолоджують.

Твердий віск хімічно стабільний. Уявляє собою однорідну масу від білого до світло-кремового кольору у вигляді лусок, стружок або твердої однорідної маси без сторонніх домішок. При нагріванні стає пластичним, а потім прозорою або опалесціювальною рідиною з характерним запахом. Має такі властивості: густина 0,97 г/см^3, $T_{спал}$ >100 °С, $T_{пл}$ 52 °С, йодне число ≤3,0; число омилення ≤2. Розчинний у хлороформі, 95 % етиловому спирті, оліях (при нагріванні), нерозчинний у воді (утворює емульсії). Температура краплепадіння не менше 55 С, pH від 5,8 до 7,0 [249].

Віск емульсійний використовується в косметології та виробництві ліків, головним чином як емульгатор та ущільнювач. Його додають до жирних або парафінових основ для отримання нежирних емульсій типу в/о, які в концентрації до 2 % – рідкі емульсії, понад 2 % – в'язкі емульсійні системи [201, 380].

Гліцерин *(Glycerinum)* *–Пропан-1,2,3-тріол* (ДФУ) [72].



$C_3H_8O_3$ М. м. 92,1

Прозора, безбарвна (майже безбарвна), густа, в'язка рідина, липка на дотик. Запах відсутній, важча за воду і неотруйна солодкувата на смак. Змішується з водою і етанолом у будь-яких співвідношеннях. Поглинає вологу з

повітря (до 40 % за масою). Через це гліцеринова крапля на руці дає враження легкого нагріву [183]. Таку властивість речовини називають гігроскопічністю. Гліцерин слабко розчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі та жирних оліях. Має здатність розчиняти різні мінеральні солі, через що чистий гліцерин добувається, головним чином, шляхом перегонки.

Гліцерин виявляє пенетруючу та власне фармакологічну дію (проносну, дерматопротекторну, зволожувальну, пом'якшувальну, дегідратуючу, обволікаючу, в'яжучу) і використовується як АФІ (фармакологічна група D02A X, A06A G04 **–** проносні препарати) [249].

Широко застосовується у фармації як зволожуючий і пом'якшуючий компонент, а також для підвищення структурно-механічних показників в'язких систем та їх вологоутримуючих властивостей. Застосовується як емульгатор [114, 201].

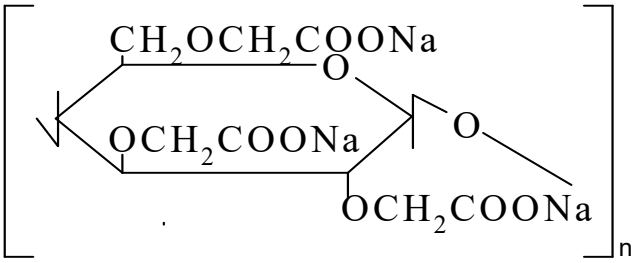
Етанол *(Spiritus aethylicus)* – етанол (96 %), безводний (ДФУ) [71].

C_2H_5OH $CH_3 – CH_2 – OH$ М.м. 46,07

Безбарвна, прозора, летка, гігроскопічна рідина, зі специфічним запахом. Змішується з водою і метиленхлоридом. Температура кипіння – 78 °С [93]. Органічна сполука, представник одноатомних спиртів. За фармакологічними властивостями належить до наркотичних речовин похідних жирного ряду.

Фармакологічно неіндиферентна речовина, яка проявляє снодійну, анестезуючу, седативну, антидотну (отруєння ПГ, метанолом) дію. При місцевому застосуванні чинить антисептичну, місцево подразнювальну, в'яжучу дію. Зовнішньо застосовується як антисептик (компреси, оброблення рук хірургів та операційного поля). У фармації найчастіше використовується як екстрагент при одержанні екстракційних фітозасобів та допоміжна речовина в технологічному процесі різних препаратів: для консервування деяких емульсій (у концентрації 10-12 % від водної фази) та сироваток і вакцин (у концентрації 25 %) [249, 334].

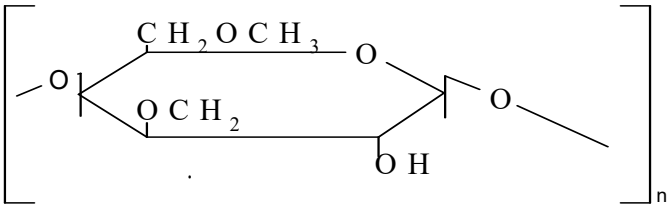
Натрій-карбоксиметилцелюлоза *(Na-КМЦ)* (Ph. Eur.) [199].



$[C_6H_7O_2(OH)_2OCH_2COONa]_n$ М.м. до 14000

Na-КМЦ – порошкоподібна речовина білого кольору без запаху і смаку. Гігроскопічна. З холодною та гарячою водою утворює в`язкі розчини. У водних розчинах є поліелектролітом. У водних розчинах Na-КМЦ виявляє поверхнево-активні властивості і в літературі є дані про можливість використання її як емульгатора [127, 152].

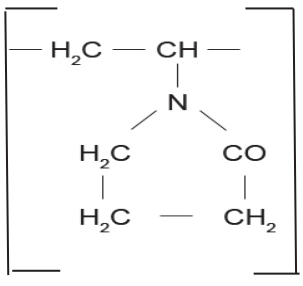
Метилцелюлоза *(МЦ)* [72].



Метилцелюлоза являє собою частково О-метильовану целюлозу.

МЦ – порошок або гранули білого (жовтувато-білого, сірувато-білого) кольору. Гігроскопічна. Розчиняється в холодній воді із утворенням колоїдного розчину.

Полівінілпіролідон. ПВП *(Povidonum)* *–полімер 1-вініл- 2-піролідону* (Ph. Eur.) [199].



$[H_2CCHNCO(CH_2)_3]_n$ М.м. 12600

Безбарвний (жовтувато-білий), сипкий, гігроскопічний порошок або пластівці, легко розчинний у гарячій воді, спирті, хлороформі, гліцерині та інших органічних розчинниках. Не розчиняється у вуглеводнях.

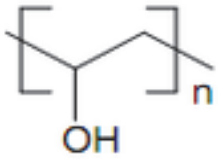
Фармакопея США описує ПВП як синтетичний полімер, що складається, головним чином, із лінійних 1-вініл-2-піролідонових груп, які відрізняються ступенем полімеризації, що впливає на молекулярну масу. Середня молекулярна маса від 10 000 до 700 000. Повідон характеризується певною в'язкістю водних розчинів, яка виражається коефіцієнтом в'язкості й знаходиться в межах від 10 до 120.

ПВП, що використовується для виробництва ліків, отримують за спеціальною технологією. В полімері не повинні бути фракції з молекулярною масою>70 000 (вони дуже повільно екскретуються з організму), а для внутрішньо венного введення важливим показником є молекулярно-масовий розподіл, тому водні розчини цієї речовини піддають ультрафільтрації крізь гідрофільні мембрани [52, 201].

ПВП має антисептичну, дезінфекційну, протигрибкову, антипротозойну, антимікробну дію (фармакологічна група D08A G02, G01A X11, R02A A15, D11A C06 – антисептичні препарати). У медичній практиці застосовують для лікування опіків, саден, різаних ран, трофічних виразок гомілки, пролежнів; а також для оброблення шкіри пацієнта перед та після операції, біопсії, пункцій, узяття крові, ін'єкції, перед- та післяопераційного оброблення рук медичного персоналу; обробки інструментів і предметів догляду за хворими; для запобігання інфікуванню ранових поверхонь [249, 334].

Використовується як допоміжна речовина (носій, стабілізатор, пролонгатор, солюбілізатор, диспергатор для отримання іммобілізованих продуктів (з антибіотиками, ферментами й іншими речовинами); як покриття для таблеток, для збільшення в'язкості фармацевтичних препаратів), в якості АФІ (плазмозамінник, дезінтоксикатор, антидот) та системах доставки ЛЗ за нанотехнологіями [192, 308, 318].

Полівініловий спирт. ПВС. (Polyvinil alcohol) *(ПВС) (—2— (ОН)—) n* (Ph. Eur.) [199].



$[—2— (OH)—)]_n$ М.м. 72000.

Водорозчинний, гігроскопічний термопластичний Кристалічний, сипкий, порошкоподібна речовина білого кольору зі слабким запахом. ПВС набухає в холодній і розчиняється в нагрітій до 90-100 °С воді. Не розчинний в органічних розчинниках, стійкий до дії розбавлених кислот та лугів.

Це синтетичний водорозчинний полімер належить до полімерів і співполімерів вінілацетату.

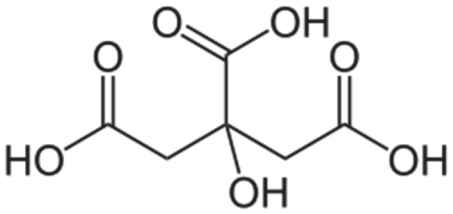
Полімерні матеріали займають особливе місце в фармацевтичній промисловості, зокрема для створення нових ЛЗ тощо [52]. ПВС у виробництві ліків використовують для стабілізації суспензії та як пролонгатор дії АФІ. Водні розчини цього полімеру у комбінації з антимікробними засобами забезпечують високу концентрацію та пенетрацію в тканини.

Незважаючи на давню практику використання в медицині, його фармакологічні та токсикологічні властивості представляють інтерес для широкого кола вчених [201, 249].

Емульгатор № 1 (ТФС 42У-209-1043-99).

До емульгаторів відносять речовини, які сприяють утворенню і підвищенню стійкості емульсії. Емульгатор № 1 – це суміш натрієвих солей сірчанокислих ефірів високомолекулярних спиртів (кашалотового жиру або синтетичних з числом атомів вуглецю 16-18) і вільних вищих спиртів (цетилового, октадецилового та інших цієї ж фракції) у співвідношенні 3:7. Тверда буруватого кольору маса зі специфічним запахом, масна на дотик. Практично не розчиняється у воді, розчиняється в органічних розчинниках. Температура плавлення 50-58 °С.

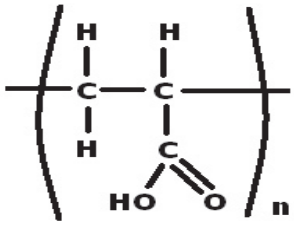
Кислота лимонна моногідрат Лимонна кислота. 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонова кислота. CAS -77-92-9. (Ph. Eur.) [199].



$C_6H_8O_7$ М.м. 192,1

Речовина білого кольору, кристалічна, розчинна у воді та етанолі, малорозчинна в ефірі. Є харчовою добавкою Е 330.

Flogel 700 (Ph. Eur.) [199].



$[—C_3H_4O_2—]_n$ М.м. 182000

Дрібний порошок білого кольору, добре розчинний у воді. Flogel 700 дозволяє отримувати прозорі, не липкі гелі, утворює захисну, зволожуючу плівку (без липкості). Flogel 700 біологічно неактивний, не вступає у взаємодію з іншими компонентами та з шкірою. Виступає як регулятор в'язкості у кремах і гелях, як стабілізатор емульсій. Речовина не токсична.

Хладон-134а (ТУ 24-018-00480689-94).

Тетрафторетан CF_3CFH_2, М.м. – 102,03. Температура кипіння 26,5 °С. температурі 20 °С та тиску 0,11 кПа – негорючий, вибухобезпечний, малотоксичний газ.

Масляна фаза

Вазелінове масло (Paraffinum liguidum) (ДФУ) [72].

Безбарвна олієподібна нефлуоресціююча в'язка рідина без запаху і смаку, при охолодженні та нагріванні має слабкий запах нафти. У хімічному відношенні подібна до вазеліну (суміш добре очищених рідких високомолекулярних

насичених аліфатичних (C_{14}–C_{18}) і циклічних вуглеводнів продуктів переробки нафти з $T_{кип} > 200$ °С).

Вазелінова олія розчинна в ацетоні, бензині, хлороформі, етиловому та петролейному ефірі; мало розчинна в етанолі, змішується з вуглеводнями. Практично не розчинна у воді, 95 % етанолі, гліцерині [93].

Застосовують, переважно, як допоміжну речовину (складова мазевих основ), що пом'якшує властивості дерматологічних препаратів; додатково використовують як диспергатор твердих речовин при виготовленні мазей на вазеліні, як розчинник (камфори, тимолу, ментолу) при розпилюванні (пульверизації) олійних сумішей [334].

Водна фаза

Вода очищена (Aqua purificata) (ДФУ) [73].

H_2O М.м 18,02

Безбарвна, прозора рідина без смаку та запаху. pH 5,0-7,0 (потенціометрично). Її хімічний склад, а також вид та концентрація домішок змінюються залежно від джерела видобування. Температура кипіння 100 °С.

Для потреб фармацевтичної промисловості використовують воду очищену та воду для ін'єкцій, які отримують безпосередньо на підприємстві з води питної методами дистиляції, іонного обміну та зворотного осмосу. Вода очищена є нетоксичною та неподразливою речовиною [184, 240, 381].

Усі використовувані допоміжні речовини задовольняли вимогам відповідної нормативно-технічної документації (НТД). Реактиви, що використовувались при проведенні фізико-хімічних досліджень, були приготовлені за методикою ДФУ [73].

2.4 Методи досліджень

У даному розділі наведені фармакотехнологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні, мікробіологічні та фармакологічні методи дослідження згідно ДФУ [69-73].

Випробування розроблених ЛЗ проводили згідно методик, наведених у ДФУ І вид., розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування», С. 507-511 [70] та у ДФУ І вид., Доп. 2, розділ «М'які лікарські засоби, що знаходяться під тиском», С. 311-312 [69].

Визначення і контроль зовнішнього вигляду та органолептичних властивостей зразків проводили візуальним і органолептичним методами згідно з ДФУ. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків ЛЗ (колір, запах, консистенцію тощо) [69, 72].

Визначення однорідності. Дослідження проводили за методикою за ДФУ І вид., С. 511 [71].

Визначення pH проводили за методикою згідно ДФУ І вид., 2.2.3 [71].

Визначення термо-колоїдної стабільності крему (гелю) проводили зідно з методикою Національного стандарту України «Креми косметичні. Загальні технічні умови: ДСТУ 4765:2007» [123]. Користувалися лабораторною центрифугою MPW-210 фірми «Mechanika precyzyjna» (Польща) з набором пробірок, ртутним термометром з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С, ціна поділки −1 °С, секундоміром і водяною банею.

Сталою вважали систему, яка при центрифугуванні упродовж 5 хв при швидкості 6000 об/хв не розшаровувалась.

При нагріванні 10,0 крему (гелю) у добре закритій пробірці у термостаті при 37±1ºС протягом доби (24 год) відшарування не повинні спостерігатися (відсутність коагуляції, ущільнення, помутніння, розрідження). При заморожуванні наважки крему (гелю) в пробірці до – 20 ºС і наступному поступовому відтаванні при кімнатній температурі також відшарування мають бути відсутніми.

Перевірка упаковки на герметичність проводили згідно вимогам ДФУ 1.2, С. 312, метод 1 [72].

Перевірка клапана і насадки проводилась згідно ДФУ 1.2, С. 312 [69]. Випробування проводили не менш, чим на трьох балонах від кожної серії. Клапан повинен відкриватися при натисканні пальцем на насадку, яка

встановлена на клапані і негайно герметично закриватися після припинення натискання на неї. Вміст балона повинен виходити тільки через отвір насадки, а клапан – герметично закривати балон у неробочому стані.

Кольоровість визначали згідно ДФУ 1.2, С. 312 [69]. Забарвлення препарату має бути не інтенсивніше за еталон.

Визначення середньої маси препарату в одній дозі проводили згідно ДФУ 1.2, С. 312 [69]. За допомогою розпилювача роблять перші п'ять натискань і балон з розпилювачем зважують з точністю до 0,01 г (m_2). Потім роблять 10 натискувань з інтервалом 10-15 с і зважують (m_3).

Середню масу однієї дози у грамах ($m_{сер}$) обчислюють за формулою 2.1:

$$m_{сер} = \frac{m_2 - m_3}{10}, \qquad (2.1)$$

де: 10 – число натискувань.

Середня маса однієї дози має бути від 200 до 300 мг.

Визначення відсотка виходу вмісту балона визначали згідно ДФУ 1.2, С. 312 [72]. Випробування проводили не менш чим на трьох балонах від кожної серії. Вихід повинен бути не менше 90 % від маси вмісту контейнера, що вказано на етикетці.

Маса вмісту контейнеру визначали згідно методик ДФУ І вид., Доп. 2. С. 312 [72] Маса вмісту кожного контейнера (крем, гель) має бути згідно від 28,8 г до 31,2 г та від 19,2 до 20,8 г для плівкоутворювального аерозолю.

Герметичність контейнера. *Крем, гель.* Тест на герметичність контейнеру проводили згідно методик ДФУ 1.2, С. 312, метод 1 [72].

Плівкоутворювальний аерозоль. Балон без насадки-розпилювача і ковпачка захисту поміщають перевертом до стакану із фільтрувальним папером на дні, та витримують протягом 5 хв.

Визначення маси вмісту упаковки проводили відповідно методики ДФУ 1.1, ст. 86 [70].

Дослідження осмотичних властивостей. Осмотичні властивості експериментальних основ вивчали за допомогою методу діалізу крізь напівпроникну мембрану. До нижнього отвору внутрішнього циліндру діалізної

камери прикріпляли напівпроникну мембрану (целофанова плівка марки В-8079 виробництва Черкаського заводу хімічного волокна, ГОСТ 7730-89). Схема діалізатора представлена на рис. 2.11.

Наважку досліджуваного МЛЗ (близько 1,0 г) рівномірним шаром наносили на поверхню напівпроникної мембрани, площа якої при діаметрі циліндру 50 мм складала близько 2 000 мм^2. Внутрішній циліндр разом зі зразком поміщали до діалізної камери, в яку заздалегідь наливали певну кількість води очищеної.

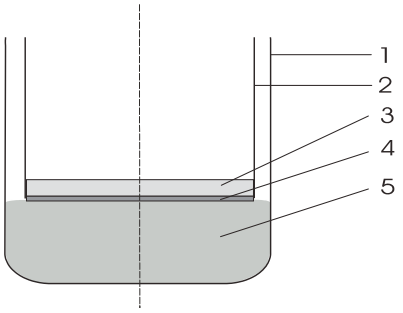


Рис. 2.11 Схема діалізатора:

1 – діалізна камера; 2 – внутрішній циліндр; 3 – наважка зразка;

4 – напівпроникна мембрана; 5 – вода очищена.

Вимірювання маси внутрішніх циліндрів проводили через кожні 60 хв до постійної маси на аналітичних терезах із точністю до 0,001 г, попередньо витерши його з зовнішнього боку. Випробування проводили при температурі 37,0 ± 1,0 °С за допомогою термостату ТС-80М-2. Періодично об’єм води очищеної в діалізній камері доводили до початкового рівня.

За різницею маси між двома зважуваннями визначали кількість рідини, що поглиналася.

Реологічні дослідження. Реологічні дослідження проводили за допомогою приладу «Rheotest-2» (Німеччина) [72].

Дотичну напругу зсуву обчислювали за допомогою формули 2.2:

$$\tau_r = z \cdot a \qquad (2.2)$$

де: τ_r – дотична напруга зсуву, Па·· с;

z – константа приладу (залежить від типу циліндра);

a – показання приладу.

Після обчислення напруги зсуву при визначених швидкостях зсуву, розраховували структурну в'язкість досліджуваних основ, користуючись формулою 2.3:

$$\eta = \frac{\tau_r}{D_r} \qquad (2.3)$$

де: D_r – швидкість зсуву, $с^{-1}$;

η – структурна в'язкість, Па·с.

Динамічну в`язкість розчинів плівкоутворювального аерозолю визначали при зміні температури 7- 37 °С [72] методом ротаційної віскозіметрії за допомогою віскозіметру Брукфільда DV2T (Brookfield engineering laboratories inc., США). Означений прилад мав вимірювальну чарунку типу коаксіальних циліндрів із використанням адаптеру для малих зразків і шпиндель SC4-16, який мав наступні геометричні параметри: діаметр – 6,99 мм, висота 20,7 мм. Зразок дослідження об'ємом 5 мл поміщали до вимірювальної чарунки і термостатували протягом 20 хв. Вимірювання проводились у діапазоні швидкостей зсуву від 0,28 $с^{-1}$ до 58,0 $с^{-1}$, які відповідали обертаючому моменту 10–90 %.

Визначення кінетичних параметрів ЛЗ проводили за методом діалізу через напівпроникну мембрану (знежирена кишка) з використанням камери (циліндри з діаметрами 50 та 70 мм).

Внутрішній циліндр із зразком (5 г) крему/гелю або плівкоутворювального аерозолю поміщали в діалізну камеру з визначеною кількістю води очищеної (100 мл) при температурі 36±1˚С. Після кожного відбору проб (10 мл) через 30, 60, 180, 360, 720, та 1440 хв об'єм води у камері доводили до початкового рівня – 100 мл [219].

Кількісне визначення АФІ у діалізаті проводили відповідно до ДФУ методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [72].

Концентрацію АФІ розраховували за формулою (2.4).

$$C_n = C'_n + \frac{V_{пр.}}{V_{об}} \cdot \sum_{s=1}^{n} C_s , \qquad (2.4)$$

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

C'_n – визначена концентрація АФІ (мг) у досліді;

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

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

C_s – загальна концентрація в (n –1) дослідах;

s – кількість дослідів;

$\sum_{s=1}^{n}$ - сума дослідів.

Антимікробна активність CO_2 екстракту ромашки. Визначення антимікробної активності CO_2 екстракту ромашки проводили мікробіологічним шляхом методом дифузії до агару на твердому поживному середовищі відповідно до вимог ДФУ [72], який базується на здатності антибактеріальної речовини пригнічувати ріст мікроорганізмів. Поживним середовищем обрано соєво-казеїновий агар (СКА) на різних тест-штамах мікроорганізмів. В якості тест-штамів нами використовувались стандартні типові культури мікроорганізмів, що рекомендовані для визначення антимікробної дії препаратів, отриманих із музею мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного Національної академії наук України: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus)* 6538, *Bacillus subtilis* (*B. subtilis)* АЕС 6633, *Pseudomonas aeruginosae* (*P. aeruginosae)* ATCC 9027, *Candida albicans* (*C. albicans)* ATCC 10231, *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae)* ATCC 9763. Виготовляли суспензії мікроорганізмів і визначали їх оптичну густину при 550 нм за допомогою денситометру «Densimat» в одиницях McFarlanda (табл. 2.8).

Отримані показники перераховували для визначення концентрації бактеріальної суспензії у колонієутворюючих одиницях (КУО). Штами культур вирощували при температурі 35-37 ^{0}С протягом 18-20 год у СКА, суспендували у фізіологічному розчині, доводили концентрацію клітин до10^9 КУО/мл.

Таблиця 2.8

Показники відповідності оптичної густини в одиницях McFarland концентрації мікроорганізмів

Стандарт McFarland (цифрове значення на екрані приладу)	Концентрація мікроорганізмів в суспензії, КУО×10^8/мл	Оптична густина при 550 нм
0,5	1,5	0,125
1,0	3,0	0,250
2,0	6,0	0,500
3,0	9,0	0,750
4,0	12,0	1,000
5,0	15,0	1,250
6,0	18,0	1,500
7,0	21,0	1,750

Готували ряд 10-кратних розведень до 10^3 КУО/мл, які у щойно виготовленому вигляді використовувались у роботі. В табл. 2.9 наведена характеристика СКА і фізіологічного розчину.

Таблиця 2.9

Перелік використаних поживних середовищ

№ з/п	Назва	Серія	Виробник
1	Соєво-казеїновий агар (Tryptic soy agar Casein-peptone soymeal-peptone agar for microbiology)	VM641058	Merck KGaA (Німеччина)
2	Фізіологічний розчин (0,9 % натрію хлорид)	3230914	ЗАТ «Інфузія» (Україна)

Кількість мікроорганізмів у суспензії паралельно підтверджували методом прямого посіву на чашки Петрі зі стерильним СКА, перераховуючи КУО/мл. Кожну партію готових поживних середовищ перевіряли на стерильність і ростові властивості.

Розплавлене агаризоване поживне середовище, охолоджене до 40-45 ^{0}C, інокулювали тест-штамом мікроорганізму до оптимальної концентрації КУО/мл і вносили по 20 мл до чашок Петрі. Чашки розміщали на поверхні обертового

столику для отримання рівномірного горизонтального шару агару до його повного застигання.

Кількість суспензії вегетативних клітин визначали експериментально на основі двох критеріїв: оптимального росту тест-штаму мікроорганізму та наявності зон пригнічення росту тест-штаму. У застиглому поживному середовищі за допомогою стерильного металевого пробійника з внутрішнім діаметром 6 мм і зовнішнім діаметром 8 мм формували лунки, до яких за допомогою дозатору вносили однакову кількість нативного зразка CO_2 екстракту ромашки. Після цього чашки Петрі витримували при кімнатній температурі протягом 1 год, після чого інкубували при 36 ±1 ^{0}С протягом 18-24 год.

Антимікробну активність мірамістину вивчали методом серійних розведень [147]. В якості поживного середовища використовували поживний бульйон (ПБ), а в якості тест-штамів − стандартні типові культури мікроорганізмів, отримані з фондів музею мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України: грампозитивні мікроорганізми (*S. aureus* ATCC 6538; *B. subtilis* ATCC 6633; *C. albicans* ATCC 10231) та грамнегативні мікроорганізми (*P. aeruginosae* ATCC 9027).

Таксономічна характеристика тест-штамів наведена у табл. 2.10.

Таблиця 2.10

Таксономічна характеристика тест-штамів

Родина	Рід	Вид	Тест-штам
Enterobacteriaceae	Escherichia	*E. coli*	*Escherichia coli* ATCC 8739
	Pseudomonas	*P. aeruginosae*	*Pseudomonas aeruginosae* ATCC 9027
Micrococcaceae	Staphylo-coccus	*S. aureus*	*Staphylococcus aureus* ATCC 6538
Saccharomycetaceae	Candida	*C. albicans*	*Candida albicans* ATCC 10231
Bacteriaceae	Bacillus	*B. subtilis*	*Bacillus subtilis* ATCC 6633

Тест-штами мікроорганізмів вирощували на відповідному поживному середовищі: бактерії (*E. coli, P. aeruginosae, S. aureus*) – на СКА, *B. subtilis* – у

трипказо-соєвому бульйоні при температурі 30-35 ºС протягом 18-24 год, *C. albicans* – на поверхні твердого поживного середовища Сабуро-декстрозний агар (СДА) при температурі 35-37 ºС протягом 24 год (добова культура).

Виготовлення інокулюму. Добову культуру вносили до API-ампули з 0,9 % фізіологічним розчином, суспендували до утворення гомогенної суспензії (інокулюму), що була еквівалентна за каламутністю 0,5 ОД за стандартом МакФарланду (відповідає $1,5\times10^8$ КУО/мл). Ступінь каламутності визначали за допомогою приладу «Densimat». Отриману суспензію розводили повторно поживним бульйоном у 100 разів. При цьому концентрація мікроорганізмів була на рівні 10^6 КУО /мл.

Виготовлення вихідного розчину мірамістину. При проведенні досліджень використовували субстанції мірамістину з відомою хімічною чистотою, на підставі чого розраховували наважки для виготовлення розчинів із певною концентрацією. Наважки, зважені на аналітичних терезах Mettler Toledo XS205DU з точністю до 5-го знаку, переносили до мірних колб об'ємом 5,0 мл. Додавали стерильну воду для ін'єкцій, перемішували до повного розчинення субстанцій та доводили до мітки відповідними розчинниками. Таким чином отримували вихідні розчини з концентрацією АФІ ~ 2048 мкг/мл.

Методика проведення випробування. Готували ряд пробірок для розведень вихідних розчинів і до кожної пробірки наливали по 0,5 мл поживного бульйону. Потім до першої пробірки стерильною мірною піпеткою вносили 0,5 мл вихідного розведення досліджуваної речовини, ретельно перемішували. Після цього стерильною піпеткою відбирали 0,5 мл отриманого розведення і переносили до наступної пробірки. Внаслідок проведених операції концентрація активної речовини у кожному наступному розчині вдвічі відрізнялась від попередньої. Таку процедуру повторювали до отримання розчину з кінцевою концентрацією ~ 1 мкг/мл. Із останньої пробірки 0,5 мл бульйону видаляли. Одночасно готували ряд розведень досліджуваної речовини на бульйоні для контролю стерильності виготовлених розчинів. Для кожного з мікроорганізмів готували окремий ряд послідовних розведень одного з досліджуваних розчинів.

Після виготовлення ряду послідовних розведень вносили до кожної з пробірок по 0,5 мл суспензії тест-штамів мікроорганізмів із концентрацією 10^6 КУО/мл (внесення суспензії проводилось протягом 15 хв після її виготовлення). Кінцева концентрація мікроорганізму у кожному розведенні складала ~ 5×10^5 КУО/мл.

Паралельно проводили контрольні спостерігання: позитивний контроль росту кожного тест-штаму мікроорганізму (0,5 мл поживного бульйону + 0,5 мл суспензії 10^6 КУО/мл), негативний – контроль стерильності поживного середовища (поживний бульйон без тест-штаму). Усі пробірки поміщали до термостату та інкубували при температурі 30-35 ^{0}С протягом 18-20 год.

Облік результатів проводили візуально за ступенем каламутності поживного середовища (наявність росту мікроорганізму) в досліджуваних пробах у порівнянні з ростом тест-штаму в позитивному контролі. Негативний контроль, а також контроль стерильності препаратів (поживне середовище без тест-штаму, але з додаванням препарату) всюди був негативний. Мінімальною пригнічуючою концентрацією (МПК) вважали останнє розведення розчину, в якому ріст мікроорганізмів був відсутнім.

Визначення антимікробної активності ЛЗ проводили методом дифузії до агарового гелю згідно ДФУ [73].

За рекомендаціями ДФУ як тест-культури використовували музейні штами (*E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 10031), так і штами тих самих мікроорганізмів, що були виділені у хворих із патологічними вогнищами запалення.

У дослідженні використовували стерильне поживне середовище з відповідними ростовими властивостями. Поживними середовищами слугували агар Гвинталя-Ведьміної (АГВ) для *E. coli*, а для *K. pneumoniae* – агар СКА. Поживні середовища перевіряли на стерильність та ростові властивості згідно вимог ДФУ.

При проведенні мікробіологічних досліджень важливим моментом є товщина агарового шару в чашці Петрі. Дотримання цих вимог необхідне в

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 живильне середовище того ж складу та інкубували в залежності від виду мікроорганізмів протягом 18-24 год або 24-48 год, відповідно для аеробних та анаеробних бактерій (табл. 2.11).

Таблиця 2.11

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 випробувані МЛЗ для досягнення густого газону мікроорганізмів в частину розплавленого поживного середовища при температурі 48 – 50 °С вносили суспензію мікроорганізмів до концентрації 10^7 КУО/мл. За допомогою обертового столика на попередньо застиглий стерильний агаровий шар наносили по 5 мл інокульованого поживного середовища і залишали при кімнатній температурі до застигання агару.

За допомогою стерильного стержня з внутрішнім діаметром 6 мм робили лунки в двошаровій товщі агаризованого поживного середовища. Після цього в лунки вносили зразки (по 50 мкл плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю; по 50 мкл препарату порівняння), інкубували в термостаті 18-24 год при температурі 30-35 °С. При вимірюванні (точність до 1мм) зон затримки росту

тест-культур орієнтувалися на зону повного пригнічення видимого росту тест-мікроорганізмів. Діаметри зон затримки росту тест-культур вимірювали з точністю до 1 мм штангенциркулем.

Визначення *мінімальної пригнічуючої концентрації* 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 „Biomerieux", Франція, №51019).

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

Вивчення місцевоанестезуючої активності ЛЗ проводили на моделі анестезії ока кроля (25 кролів-самців, 5 груп по 5 кролів у кожній).

Кролям 1-ої групи закладали за нижню повіку по 0,1 г плівкоутворювального аерозолю та по 0,1 г розм'якшеної при 37 ºС маси крему/ гелю з вмістом 1 % бензокаїну; піддослідним тваринам 2-ої групи закладали таку ж кількість випробуваних зразків з вмістом 3 % бензокаїну; 3-ої групи – 5 % бензокаїну; 4-ої групи – 7 % бензокаїну; 5-ої групи – 10 % бензокаїну. Через 30 с

після експозиції викликали подразнення кон'юнктиви кінським волосом по поверхні ока від зовнішнього кута в напрямку зіниці, що призводило до примружування ока. Подразнення повторювали через кожні 10 с. Швидкість появи дії анестезії розраховували за період від моменту закладання зразка до остаточного зникнення реакції подразнення ока. Тривалість дії анестезії визначали як час, за який відбувається відновлення реакції ока на подразнення.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA) згідно ДФУ 1 вид [71]. Результати обраховували статистично вірогідними при Р 95 %.

2.5 Методики технологічного контролю якості лікарських засобів

Ефективність ЛЗ залежить від показників якості, що відповідають вимогам НТД та дозволяють проводити визначення і виявлення АФІ у складі ЛЗ.

Розробка методик виявлення та визначення АФІ в опрацьованих ЛЗ (плівкоутворювальний аерозоль, крем, гель) проводились на базі кафедри судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти під керівництвом доц. Чубенко О. В.

Плівкоутворювальний аерозоль, крем, гель. *Ідентифікацію АФІ* проводили відповідно до вимог ДФУ п. 2.2.29 методом ВЕРХ [72].

Бензокаїн. Мірамістин. Офлоксацин. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піку бензокаїну (мірамістину, офлоксацину) має відповідати часу утримування основного піку досліджуваних зразків на хроматограмі розчину порівняння.

CO_2 екстракт ромашки. Випробування проводили відповідно до вимог ДФУ п. 2.2.28 методом газової хроматографії [72].

На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту.

Кількісне визначення АФІ проводили відповідно до вимог ДФУ п. 2.2.29 методом ВЕРХ [72]. Реактиви, титровані розчини та індикатори, наведені у нижченаведених методах контролю якості згідно методик ДФУ [72].

Бензокаїн. Розчинник: рухома фаза А та *рухома фаза В* у співвідношенні (1:1).

Розчин для перевірки придатності хроматографічної системи. По 5 мг кожного стандартного зразку (СЗ) бензокаїну, СЗ амінобензойної кислоти та СЗ етил 4-нітробензоату поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли у розчиннику, доводили об'єм розчину до позначки та перемішували. 1,0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, доводили об’єм розчину розчинником до позначки та перемішували.

Розчин порівняння. 10 мг (точна наважка) СЗ бензокаїну поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли у розчиннику, доводили об'єм розчину розчинником до позначки та перемішували.

Випробовуваний розчин (аерозоль). Близько 1,0 г (точна наважка) препарату, звільненого від хладону-134а, еквівалентного 50 мг бензокаїну, поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, доводили об'єм розчину розчинником до позначки та перемішували. 5,0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, доводили об’єм розчину розчинником до позначки та перемішували.

*Випробовуваний розчин (*крем, гель*).* Близько 1,0 г (точна наважка) препарату, еквівалентного 50 мг бензокаїну, поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли у 2 мл *тетрагідрофурану Р* та доводили об'єм розчину *розчинником* до позначки та перемішували.

2,0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 10 мл, доводили об’єм розчину *розчинником* до позначки та перемішували. Одержаний розчин фільтрували через мембранний фільтр розміром пор 0,45 мкм відкидаючи 2-3 мл фільтрату.

Хроматографування проводили на рідинному хроматографі з УФ-детектором за наступних умов:

- колонка розміром 250 мм х 4,6 мм, заповнена *силікагелем октилсилільним для хроматографії Р* з розміром часток 5 мкм, наприклад «XTerra® RP 8», або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;

- детектування за довжини хвилі – 280 нм;

- швидкість рухомої фази – 1,5 мл/хв;

- температура колонки – 30 ºС;

- об'єм інжекції – 20 мкл;

- рухома фаза А*:* 0,1 % *розчин трифтороцтової кислоти Р;*

- рухома фаза В*: ацетонітрил Р.*

Підбір умов хроматографування наведено в табл. 2.12.

Таблиця 2.12

Умови хроматографування

Час, хв	Рухома фаза А, в %	Рухома фаза В, в %
0	90	10
34	50	50
35	90	10
38	90	10

Хроматографували 20 мкл розчину порівняння, одержуючи таку кількість хроматограм, при якому виконується вимога до відносного стандартного відхилення (RSD) для площ піків бензокаїну.

Отримання паралельних хроматограм (n_0) припиняли при досягненні вимог до RSD, наведених у табл. 2.13 (ДФУ 2.2.46) [72].

Таблиця 2.13

Вимоги до RSD

Кількість паралельних інжекцій					
n_0	2	3	4	5	6
RSD_{max}, %	0,51	1,34	1,92	2,37	2,75

Хроматографували 20 мкл випробовуваного розчину, отримуючи таку ж кількість паралельних хроматограм, як для розчину порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована по піку бензокаїну, становить не менше 1000 теоретичних тарілок;

- коефіцієнт симетрії, розрахований для піку бензокаїну, становить не більше 1,5.

Вміст бензокаїну ($C_9H_{11}NO_2$) (X) в 1 г препарату, в мг, розраховували за формулою (2.5):

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

де: *S* – середнє значення площ піків бензокаїну, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків бензокаїну, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки стандартного зразку бензокаїну, мг;

m_1 – маса наважки препарату, г;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку бензокаїну, %.

Результати вважали достовірними, якщо для хроматограм розчину порівняння виконуються вимоги придатності хроматографічної системи.

Мірамістин. Розчин порівняння. 1,0 мг (точна наважка) стандартного зразку мірамістину (фармакопейний СЗ ДФУ) поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняли у воді, доводили об`єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішували. 2,0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 10 мл, доводили об’єм розчину розчинником до позначки та перемішували.

Випробовуваний розчин (плівкоутворювальний аерозоль). Близько 1,0 г (точна наважка) препарату, звільненого від хладону-134а, еквівалентного 0,1 мг мірамістину, поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, доводили об'єм розчину розчинником до позначки та перемішували. 5,0 мл одержаного розчину

поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, доводили об’єм розчину розчинником до позначки та перемішували.

Випробовуваний розчин (крем, гель). Близько 1,0 г (точна наважка) препарату, еквівалентного 1,0 мг мірамістину, поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли у 2 мл *тетрагідрофурану Р* та доводили об'єм розчину *розчинником* до позначки та перемішували.

2,0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 10 мл, доводили об’єм розчину *розчинником* до позначки та перемішували. Одержаний розчин фільтрують через мембранний фільтр розміром пор 0,45 мкм відкидаючи 2-3 мл фільтрату.

Хроматографування проводили на рідинному хроматографі з УФ-детектором за наступних умов:

- колонка розміром 150 мм х 4,6 мм, заповнена *силікагелем октилсилільним для хроматографії Р* з розміром часток 5 мкм, наприклад «XTerra® RP 8», або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;

- швидкість рухомої фази – 1,5 мл/хв;

- детектування за довжини хвилі – 220 нм;

- температура колонки – 30 °С;

- об’єм інжекції – 10 мкл;

- рухома фаза: розчин, що містить 6,12 г/л *калію дигідрофосфату Р – ацетонітрил Р* (44:56), дегазована будь яким зручним способом.

Хроматографували 10 мкл розчину порівняння, одержуючи таку кількість хроматограм, при якому виконується вимога до відносного RSD для площ піків мірамістину.

Отримання паралельних хроматограм (n_0) припиняли при досягненні вимог до RSD, наведених у табл. 2.6 (ДФУ 2.2.46) [72]:

Хроматографували 10 мкл випробовуваного розчину, отримуючи таку ж кількість паралельних хроматограм, як для розчину порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння:

– ефективність хроматографічної колонки, розрахована по піку мірамістину, становить не менше 1000 теоретичних тарілок;

– коефіцієнт симетрії, розрахований для піку мірамістину, становить не більше 2,0.

Вміст мірамістину ($C_{26}H_{47}ClN_2O$) (X) в 1 г препарату, в мг, розраховували за формулою (2.6):

$$X = \frac{S \times m_0 \times 2 \times 50 \times P}{S_0 \times 50 \times 10 \times m_1 \times 100}, \quad (2.6)$$

де: S – середнє значення площ піків мірамістину, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків мірамістину, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки стандартного зразку мірамістину, мг;

m_1 – маса наважки препарату, г;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку мірамістину, %.

Результати вважали достовірними, якщо для хроматограм розчину порівняння виконуються вимоги придатності хроматографічної системи.

Офлоксацин. Розчинник. Ацетонітрил Р – вода Р (10:60 об/об).

Розчин порівняння: 10,0 мг (точна наважка) стандартного зразку офлоксацину (фармакопейний СЗ ДФУ) поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняли у розчиннику, доводили об`єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішували. 5,0 мл одержаного розчину поміщали в мірну колбу місткістю 50 мл, доводили об`єм розчину розчинником до позначки та перемішували.

Випробовуваний розчин. Близько 1,0 г (точна наважка) препарату, звільненого від хладону-134а (плівкоутворювальний аерозоль) еквівалентного 1 мг офлоксацину, поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, доводили об'єм розчину розчинником до позначки та перемішували.

Хроматографування проводили на рідинному хроматографі з УФ-детектором за наступних умов:

- колонка розміром 150 мм х 4,6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р* з розміром часток 5 мкм, наприклад «YMC-Pack Pro C18», або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;

- швидкість рухомої фази – 1,2 мл/хв;

- детектування за довжини хвилі – 294 нм;

- температура колонки – 45 ºС;

- об'єм інжекції – 10 мкл;

- рухома фаза: 4,0 г *амонію ацетату Р* та *натрію перхлорату* Р розчиняли в 1300 мл *води Р*; доводили pH розчину до 2,2 *фосфорною кислотою Р* та додавали 240 мл *ацетонітрилу Р*.

Хроматографували 10 мкл розчину порівняння, одержуючи таку кількість хроматограм, при якому виконується вимога до відносного RSD для площ піків офлоксацину.

Отримання паралельних хроматограм (n_0) припиняли при досягненні вимог до RSD, наведених у табл. 2.6 (ДФУ 2.2.46):

Хроматографували 10 мкл випробовуваного розчину, отримуючи таку ж кількість паралельних хроматограм, як для розчину порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована по піку офлоксацину, становить не менше 1000 теоретичних тарілок;

- коефіцієнт симетрії, розрахований для піку офлоксацину, становить не більше 2,0.

Вміст офлоксацину ($C_{18}H_{20}FN_3O_4$) (X) в 1 г препарату, в міліграмах, розраховують за формулою (2.7):

$$X = \frac{S \times m_0 \times 5 \times 50 \times P}{S_0 \times 50 \times 50 \times m_1 \times 100}, \qquad (2.7)$$

де: S – середнє значення площ піків офлоксацину, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків офлоксацину, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки стандартного зразку офлоксацину, мг;

m_1 – маса наважки препарату, г;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку офлоксацину, %.

Результати вважаються достовірними, якщо для хроматограм розчину порівняння виконуються вимоги придатності хроматографічної системи.

Результати кількісного визначення бензокаїну, мірамістину та офлоксацину в плівкоутворювальному аерозолі наведено в табл. 2.14.

Таблиця 2.14

Кількісний вміст АФІ у плівкоутворювальному аерозолі (n=5; P 95 %)

Лікарська форма	Маса зразка, що взята на аналіз, мг	Визначена кількість, мг		
		Бензокаїн	Мірамістин	Офлоксацин
Плівкоутво-рювальний аерозоль	1016	49,53	0,098	0,98
	1017	50,55	0,096	1,01
	1005	48,28	0,097	1,03
	1014	51,16	1,099	0,99
	1041	51,22	0,098	1,02
$X \pm_{\Delta} X$	1019±13,4	51,15±1,26	0,098±0,001	1,01±0,08

Згідно результатів експериментальних досліджень щодо визначення бензокаїну, його вміст в 1 г плівкоутворювального аерозолю складає 51,15±1,26 мг (при нормі при випуску від 47,5 мг до 52,5 мг, протягом терміну зберігання – від 45 мг до 55 мг).

Щодо визначення мірамістину, – його вміст в 1 г плівкоутворювального аерозолю складає 0,098±0,001 (при нормі при випуску від 0,095 мг до 0,105 мг, протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг).

Щодо визначення офлоксацину, – його вміст в 1 г плівкоутворювального аерозолю складає 1,01±0,08 (при випуску від 0,95 мг до 1,05 мг, протягом терміну зберігання – від 0,9 мг до 1,1 мг).

Визначення *CO_2 екстракту ромашки* проводили відповідно до вимог ДФУ п. 2.2.28 методом газової хроматографії [72].

Розчин порівняння. 5,0 мг (точна наважка) *хамазулену Р* поміщали у мірну колбу місткістю 5,0 мл, розчиняли у *циклогексані Р*, доводили об'єм розчину *циклогексаном Р* до позначки та перемішували.

Випробовуваний розчин. Близько 2,0 г (точна наважка) препарату (крем, гель), поміщали у конічну колбу місткістю 25 мл, додавали 5,0 мл *циклогексану Р*, стушували до повного розчинення. Одержаний розчин фільтрували через мембранний фільтр розміром пор 0,45 мкм відкидаючи перші порції фільтрату.

Розчин екстракту. Близько 0,5 г (точна наважка) *CO_2 екстракту ромашки*, поміщали у мірну колбу місткістю 5,0 мл, розчиняли у *циклогексані Р*, доводили об'єм розчину *циклогексаном Р* до позначки та перемішували. Одержаний розчин фільтрували через мембранний фільтр розміром пор 0,45 мкм відкидаючи перші порції фільтрату.

Хроматографування проводили на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за наступних умов:

– колонка розміром 30 м х 0,32 мм, з нерухомою фазою *макрогол 20000 Р*, товщиною шару 0,5 мкм, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;

– початкова температура колонки `– 70 °С; лінійний градієнт температури до 230 °С зі швидкістю 4 °С/хв, утримування температури протягом 10 хв;

– температура інжектора: 250 °С;

-температура детектора – 250 °С;

– газ-носій – *гелій для хроматографії Р*;

– лінійна швидкість газу-носія – 1 мл/хв;

– поділ потоку – 1:100;

– об’єм інжекції – 1 мкл;

Час утримування піку хамазулену – близько 34,4 хв.

Хроматографували холостий розчин, розчин порівняння та випробовуваний розчин.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння:

– ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком хамазулену, становить не менше 3000 теоретичних тарілок;

– коефіцієнт симетрії, розрахований для піку хамазулену, становить не більше 2,0;

– відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків хамазулену з 5 паралельних хроматограм, становить не більше 2,0 %.

Вміст хамазулену (X_1) в 1 г CO_2 екстракту ромашки, у мг, розраховували за формулою (2.8):

$$X_1 = \frac{S_{ext} \times m_0 \times 5 \times P}{S_0 \times 5 \times m_{ext} \times 100}, \quad (2.8)$$

Вміст хамазулену (X_2) в 1 г препарату, у мг, розраховували за формулою (2.9):

$$X_2 = \frac{S_1 \times m_0 \times 5 \times P}{S_0 \times 5 \times m_1 \times 100}, \quad (2.9)$$

Вміст CO_2 екстракту ромашки (X) в 1 г препарату, у мг, розраховували за формулою (2.10):

$$X = \frac{X_2}{X_1}, \quad (2.10)$$

S_1 – середнє значення площ піків хамазулену, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків хамазулену, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

S_{ext} – середнє значення площ піків хамазулену, розраховане з хроматограм розчину екстракту;

m_0 – маса наважки стандартного зразку хамазулену, мг;

m_1 – маса наважки препарату, г;

m_{ext} – маса наважки CO_2 екстракту ромашки, г;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку хамазулену, %.

Результати вважаються достовірними, якщо для хроматограм розчину порівняння виконуються вимоги придатності хроматографічної системи.

Результати кількісного визначення бензокаїну, мірамістину та CO_2 екстракту ромашки у кремі та гелі наведено в табл. 2.15.

Таблиця 2.15

Кількісний вміст АФІ в кремі та гелі (n=5; P 95 %)

Лікарська форма	Маса зразка, що взята на аналіз, мг	Визначена кількість, мг		
		Бензокаїн	Мірамістин	CO_2 екстракт ромашки
Крем	1013	48,22	0,098	3,93
	1012	50,15	0,099	4,02
	1008	49,25	0,099	3,86
	1011	50,75	0,097	3,98
	1031	49,21	0,099	3,95
X±ΔX	1015±0,97	49,52±0,02	0,098±0,009	3,95±0,06
Гель	1010	48,55	0,099	4,08
	1018	51,24	0,096	4,02
	1022	48,88	0,097	3,95
	1013	52,03	0,100	4,04
	1021	49,99	0,099	4,01
X±ΔX	1018±1,97	50,14±1,49	0,098±0,002	4,02±0,05
Гель (без бензокаїну)	1032	-	0,096	3,92
	1031		0,099	3,95
	1026		0,098	3,85
	1026		0,098	4,07
	1038		0,099	4,11
X±ΔX	1032±4,98		0,098±0,001	3,98±1,11

Згідно результатів експериментальних досліджень щодо визначення бензокаїну, його вміст в 1 г крему складає 49,52±0,02 мг (при нормі при випуску від 47,5 мг до 52,5 мг, протягом терміну зберігання – від 45 мг до 55 мг).

Щодо визначення мірамістину – його вміст в 1 г крему складає 0,098±0,009 (при нормі при випуску від 0,095 мг до 0,105 мг, протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг).

Щодо визначення CO_2 екстракту ромашки – його вміст в 1 г крему складає 3,95±0,06 (при нормі при випуску від 3,8 мг до 4,2 мг, протягом терміну зберігання – від 3,6 мг до 4,4 мг).

Вміст бензокаїну, мірамістину та CO_2 екстракту ромашки в 1 г гелю складає 50,14±1,49 мг, 0,098±0,002 мг і 4,02±0,05 відповідно при нормах, що зазначені для крему.

Вміст мірамістину та CO_2 екстракту ромашки в 1 г гелю (без бензокаїну) складає 0,098±0,001 мг і 3,98±1,11 мг відповідно при нормах, що зазначені для крему.

Таким чином, дослідження кількісного вмісту АФІ показали, що вміст бензокаїну, мірамістину, офлоксацину та CO_2 екстракту ромашки у плівкоутворювальному аерозолі, гелі та кремі знаходиться у припустимих межах.

Супровідні домішки. *Бензокаїн.* Визначення проводили відповідно до вимог ДФУ п. 2.2.29 методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [41].

Розчинник. Рухома фаза А та *рухома фаза В* у співвідношенні (1:1).

Розчин порівняння. По 5 мг кожного СЗ бензокаїну, СЗ амінобензойної кислоти та СЗ етил 4-нітробензоату поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли у розчиннику, доводили об'єм розчину розчинником до позначки та перемішували. 1,0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, доводили об’єм розчину розчинником до позначки та перемішували.

Випробовуваний розчин. Близько 1,0 г (точна наважка) препарату (крем, гель) та близько 1,0 г (точна наважка) препарату звільненого від хладону-134а (плівкоутворювальний аерозоль), еквівалентного 50 мг бензокаїну, поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об'єм розчину розчинником до позначки та перемішували. Одержаний розчин фільтрували через мембранний фільтр розміром пор 0,45 мкм відкидаючи 2-3 мл фільтрату.

Розчин плацебо. Близько 1,0 г (точна наважка) препарату (крем, гель), та близько 1,0 г плацебо, звільненого від хладону-134а (плівкоутворювальний аерозоль), 5,0 мг СЗ мірамістину та 1,0 мг СЗ офлоксацину, поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об’єм розчину розчинником до позначки та перемішували.

Хроматографування проводили на рідинному хроматографі з УФ-детектором за наступних умов:

- колонка розміром 250 мм х 4,6 мм, заповнена *силікагелем октилсилільним для хроматографії Р* з розміром часток 5 мкм, наприклад «XTerra® RP 8», або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;

- детектування за довжини хвилі – 280 нм;

- швидкість рухомої фази – 1,5 мл/хв;

- температура колонки – 30 ºС;

- об'єм інжекції – 20 мкл;

- рухома фаза А*:* 0,1 % *розчин трифтороцтової кислоти Р;*

- рухома фаза В*: ацетонітрил Р.*

Підбір умов хроматографування наведено в табл. 2.16.

Таблиця 2.16

Умови хроматографування

Час, хв	Рухома фаза А, в %	Рухома фаза В, в %
0	90	10
34	50	50
35	90	10
38	90	10

Час хроматографування – в 2,5 рази більше часу утримування піку бензокаїну.

Відносний час утримування піків домішок відносно піку бензокаїну, становить – амінобензойна кислота – близько 0,3, етил 4-нітробензоат – близько 2,1.

У врівноважену хроматографічну систему вводили по 20 мкл розчину порівняння, одержуючи не менше 5 паралельних хроматограм.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння:

– ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком бензокаїну, становить не менше 1000 теоретичних тарілок;

– коефіцієнт симетрії, розрахований для піку бензокаїну, становить не більше 2,0;

– коефіцієнт розділення між амінобензойною кислотою і бензокаїном, та між бензокаїном і етил 4-нітробензоатом, становить не менше 6.

– відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків бензокаїну, амінобензойної кислоти та етил 4-нітробензоату, відповідно, становить не більше 3 %.

Хроматографували по 20 мкл випробовуваного розчину, розчину порівняння, розчинника та розчин плацебо.

Вміст амінобензойної кислоти та етил 4-нітробензоату (X) в препараті, у %, розраховували за формулою (2.11):

$$X = \frac{S_1 \times C_0 \times P \times 100}{S_0 \times C_1 \times 100}, \qquad (2.11)$$

де: S_1 – середнє значення площ піків амінобензойної кислоти або етил 4-нітробензоату, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину, відповідно;

S_0 – середнє значення площ піків амінобензойної кислоти або етил 4-нітробензоату, розраховане з хроматограм розчину порівняння, відповідно;

C_0 – концентрація стандартного зразку амінобензойної кислоти або етил 4-нітробензоату, в розчині порівняння, мг/г;

C_1 – номінальна концентрація бензокаїну, в випробовуваного розчині, мг/г;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку амінобензойної кислоти або етил 4-нітробензоату, відповідно, %.

Вміст будь якої індивідуальної домішки або невідомої домішки (X_1) в препараті, у %, розраховували за формулою (2.12):

$$X_1 = \frac{S_1 \times C_0 \times P \times 100}{S_0 \times C_1 \times 100}, \qquad (2.12)$$

де: S_1 – середнє значення площ піків будь якої індивідуальної домішки або невідомої домішки, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину, відповідно;

S_0 – середнє значення площ піків бензокаїну, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

C_0 – концентрація стандартного зразку бензокаїну, в розчині порівняння, мг/г;

C_1 – номінальна концентрація бензокаїну, в випробовуваного розчині, мг/г;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку бензокаїну, %.

На хроматограмі випробовуваного розчину не враховували піки, які відповідали пікам розчинника, плацебо, піки площа яких менше 0,05 % площі піку бензокаїну на хроматограмі розчину порівняння.

Затверджено методи контролю якості ЛЗ АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель (Додатки $Е_1$ та $Е_2$).

За матеріалами розділу опубліковані роботи [35, 129, 207, 238, 281].

Висновки до розділу 2

1. Розроблена загальна методологія проведення комплексного дисертаційного дослідження спрямована на обґрунтування складу, розробки технології виготовлення комбінованих лікарських ЛЗ із рослинними та синтетичними АФІ антимікробної, протизапальної анестезуючої дії для потреб ЗС України.

В основу методології покладено системний підхід до аналізу інформаційних зв’язків і структурних характеристик фармацевтичного ринку України. Методологічно викладено дослідницький комплекс критеріїв оцінки антимікробної, протизапальної та анестезуюючої дії лікарських засобів.

2. Визначено коло методів досліджень, необхідних для обгрунтування оптимального складу та розробки раціональної технології плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю для лікування усіх фаз ранового процесу, що забезпечить належний рівень надання медичної допомоги у як у

цивільній, так і у військовій системі охорони здоров'я та матиме позитивний вплив на загальний рівень безпеки держави.

3. Проведено маркетингові дослідження та визначено основні тенденції вітчизняного ринку ЛЗ для застосування у дерматології в цілому та в підгрупах D03, D04, D06, D08, які використовуються для місцевого лікування гнійних інфекцій.

Показано, що частка препаратів імпортного виробництва забезпечує більшу половину сегменту – 57,8 %, при цьому основними країнами-імпортерами є Німеччина (20,4 %), Індія (16,2 %), Польща (12,3 %), Хорватія (7,1 %), Швейцарія (6,3 %), Бельгія (5,2 %), Австрія (4,8 %) та Угорщина (4,2 %).

Визначено, що найбільш популярними формами випуску препаратів є мазі (38,4 %), креми (29,5 %), розчини для зовнішнього застосування (14,2 %), разом з тим потребує розширення номенклатура таких форм випуску, як гель (7,5 %) та аерозоль/спрей (4,2 %).

4. Наведені короткі дані про властивості АФІ і допоміжних речовин, що використовуються при розробці та дослідженні ЛЗ для лікування ранового процесу. Визначені методики технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень, необхідні для розробки оптимального складу та створення раціональної технології ЛЗ та перевірки їх якості.

Результати дослідження кількісного вмісту АФІ для крему та гелю мають наступні значення:

- вміст бензокаїну в 1 г крему складає 49,52±0,02 мг (при нормі при випуску від 47,5 мг до 52,5 мг, протягом терміну зберігання – від 45 мг до 55 мг).

- вміст мірамістину в 1 г крему складає 0,098±0,009 (при нормі при випуску від 0,095 мг до 0,105 мг, протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг).

- вміст CO_2 екстракту ромашки в 1 г крему складає 3,95±0,06 (при нормі при випуску від 3,8 мг до 4,2 мг, протягом терміну зберігання – від 3,6 мг до 4,4 мг).

- вміст бензокаїну, мірамістину та CO_2 екстракту ромашки в 1 г гелю складає 50,14±1,49 мг, 0,098±0,002 мг і 4,02±0,05 відповідно при нормах, що зазначені для крему.

- вміст мірамістину та CO_2 екстракту ромашки в 1 г гелю (без бензокаїну) складає 0,098±0,001 мг і 3,98±1,11 мг відповідно при нормах, що зазначені для крему.

Вміст офлоксацину в 1 г плівкоутворювального аерозолю складає 1,01±0,08 (при випуску від 0,95 мг до 1,05 мг, протягом терміну зберігання – від 0,9 мг до 1,1 мг).

РОЗДІЛ 3
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ПЛІВКОУТВОРЮВАЛЬНОГО АЕРОЗОЛЮ

Для вирішення поставленого завдання – відповідно до прийнятих методологічних підходів [16, 18] необхідно з'ясувати, насамперед, хімічну природу та фармакологічні аспекти місцевоанестезуючих засобів. Вони представлені препаратами різної хімічної будови: ефірами амінобензойної кислоти (прокаїн, бензокаїн, тетракаїн та ін.), амідами (бупівакаїн, лідокаїн, артикаїн, ропівакаїн, етидокаїн та ін.), препаратами різних груп (етилхлорид, диклонін, капсаїцин та ін.) [127]. Для поверхневої анестезії використовують лідокаїн, бензокаїн, прилокаїн, дикаїн. Інтенсивність анестезуючого ефекту лідокаїну та пиромекаїну однакова, але у лідокаїну анестезія розвивається помітно швидше. Названі ЛР використовують для анестезії рогівки ока, придаткових пазух носа, слизових оболонок ротової порожнини. При болях, викликаних ураженнями шкіри, слизових оболонок ротової порожнини та шлунку, геморої, перианальних тріщинах фахівцями перевага надається бензокаїну.

Вивчення побічних ефектів бензокаїну і лідокаїну на організм людини [59, 122] встановило відсутність впливу на діяльність центральної нервової системи (ЦНС), серцево-судинну систему при використанні бензокаїну. Для місцевого знеболення шкіри, слизових оболонок, різноманітних поверхонь (ранової, виразкової, опікової) використовують 5-20 % олійні розчини, мазі, присипки та аерозолі. Анестетичний профіль місцевого анестетика пов'язують з жиророзчинністю, конгломерацією протеїнів, константами дисоціації (кислотної іонізації або кислотності, pKa), вазоконстрикційною активністю. Жиророзчинність – важливий показник характерної анестезуючої ефективності ЛЗ [228]. Взаємозв'язок жиророзчинності з ефективністю анестетика, притаманні конкретному препарату, можливо пояснити ліпопротеїновим

складом мембрани нервової клітини. Майже на 90 % плазматична мембрана мієлінізованого аксона (аксолема) складається з жиру. Відповідно, місцевоанестезуючі агенти, які є високо жиророзчинними, краще проникають крізь клітинну мембрану нерву і мають значну ефективність. Константа дисоціації (рКа) хімічної суміші – це величина pH, при якій концентрація іонізованих і неіонізованих форм місцевого анестетика тотожна (vide supra). Більш низьке значення рКа співвідноситься з прискореним початком дії препарату, більш високе – з повільною дією внаслідок меншої ефективності препарату [19, 405].

Усі сучасні місцевоанестезуючі засоби відносяться до слабких основ. Відповідно, їх характерні властивості обумовлені наявністю первинної ароматичної аміногрупи, процеси гудролізу залежать від рКа препарату. Так, рКа лідокаїну складає 7,9; бензокаїну – 4,92. Оскільки саме незаряджені основи дифундують крізь оболонку нерву, то час настання ефекту анестезії пов’язано з певною кількістю препарату у формі основи. Відсоток місцевоанестезуючого засобу у формі основи при введенні його до тканин (pH складає 7,4) зворотньо пропорційний рКа цього агенту. За допомогою скринінг-аналізу [107] було встановлено, що мазі з анестетиками мають pH в межах 4,0-6,0, що відповідає кислотності поверхні шкіри (стійкості до факторів ураження).

Похідні ефірів (бензокаїн) руйнуються естеразами крові, похідні амідів (лідокаїн) метаболізуються за рахунок процесів дезалкілірування в печінці, тому їх ефект є більш тривалим. Проте, лідокаїн, як і інші похідні амідів, не застосовуються для лікування гнійних ран при наявності реакцій запалення (pH 5,0-6,0). Препарати можуть проявляти місцеву анестезуючу дію при проходженні їх гідролізу (вивільнення основ), такий гідроліз відбувається лише у лужному середовищі. Ефіри – похідні 4-амінобензойної кислоти – не можна застосовувати разом з іншими похідними означеної кислоти (сульфаніламіди), що може викликати конкурентне зниження дії [405].

Таким чином, комбінація АФІ, яка планується вводитись до складу основи, має містити бензокаїн в якості анестезуюючого компонента. У ході скринінг-

аналізу доведено, що усі вогнепальні рани первинно забруднені різноманітними мікробними асоціаціями, у тому числі й анаеробними [151, 242, 313]. Це стало підставою щодо необхідності введення до складу ЛЗ що розробляються, антимікробних агентів, зокрема мірамістин та офлоксацин.

При розробці складу та технології плівкоутворювального аерозолю в першу чергу необхідно обґрунтувати склад основи, а також спосіб введення АФІ до основи та їх кількості.

3.1 Обґрунтування вибору основи плівкоутворювального аерозолю

Для обґрунтування складу ЛФ проводили експериментальний вибір оптимального співвідношення допоміжних речовин, які забезпечували б її необхідні властивості: структурно-механічні характеристики, стабільність, біологічну доступність. З урахуванням нанесення лікарського препарату на уражені ділянки шкіри нами було обрано гідрофільну основу. Таку основу плівкоутворювального аерозолю, що розробляється, необхідно розглядати як активний компонент, що забезпечує адгезію ЛЗ із поверхнею ураженої шкіри та рівномірний розподіл упродовж певного часу. Кількості допоміжних речовин були обумовлені тими властивостями, якими повинна володіти ЛФ – в'язкість, однорідність розчину та однорідність розпорошення [59, 63, 81, 90].

З метою обґрунтування якісно-кількісних характеристик основи плівкоутворювального аерозолю нами використовувались допоміжні речовини, що широко використовуються в фармацевтичній промисловості (табл. 3.1). Склади основ були обрані на основі контент-аналізу електронних ресурсів, даних літературних джерел та Компендіуму.

Всі модельні рідини, що були закладені на дослідження стабільності при зберіганні протягом 1 місяця при кімнатній температурі були стабільними. З метою вибору оптимального складу основи плівкоутворювального аерозолю нами проведені дослідження щодо визначення динамічної в`язкості модельних зразків (розд. 2).

Таблиця 3.1

Якісно-кількісні характеристики експериментальних модельних зразків основи плівкоутворювального аерозолю

Компонент, г	**Номер складу**														
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**
ПЕО 400	10,0		5,0	10,0	2,5	2,5	10,0	10,0	2,5	2,5	2,5	10,0	10,0		
25 % спиртовий р-н Колідону F 90							15,0			15,0					
25 % спиртовий р-н Колідону F 30								15,0			15,0				
25 % спиртовий р-н Колідону F 25									15,0			15,0			
МЦ															2,0
Карбопол 940 Р													1,0		
Твін 80													3,0	3,0	3,0
ПВП														10,0	
ПГ		10,0	5,0	2,5	2,5	10,0	2,5	2,5	10,0	10,0	10,0	2,5			5,0
Гліцерин	5,0	5,0	5,0	2,5	10,0	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5			
Спирт етиловий	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Вода очищена	До 100, 0														

Продовження таблиці 3.1

Компонент, г	Номер складу														
	16	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**
ПЕО 400	20,0	10,0	30,0	40,0	50,0	60,0									
Твін 80			3,0	3,0	3,0	3,0									
ПВП															15,0
NaКМЦ										6,0	9,0				
ЕЦ												5,0			
Полоксомер 407							1,0	1,0	1,0				1,0	1,0	8,0
ПГ	3,0	3,0						2,0	3,0					2,0	
Гліцерин		10,0													
Поліоксиетилен 35 реценол	5,0														
Спирт етиловий			30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	50,0	75,0	50,0	25,0	25,0	25,0
Вода очищена	30,0														

Продовження таблиці 3.1

Компонент, г	Номер складу								
	31	**32**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**	**38**	**39**
Полоксомер 407						1,0			
ПВС							5,0	1,0	5,0
ПВП					7,5	5,0	5,0		3,0
NaКМЦ					9,0	6,0	1,0	1,0	3,0
МЦ								1,0	3,0
ЕЦ	1,0		12,0	1,0			2,0		
ПГ					5,0	5,0		2,5	5,0
ПЕО 400		10,0	30,0	5,0	5,0	10,0	20,0	5,0	5,0
Глицерин	5,0	10,0		5,0	5,0	5,0		2,5	5,0
Спирт етиловий	25,0	25,0	25,0	25,0	50,0	30,0	25,0	35,0	25,0
Вода очищенна	До 100,0								

Скринінг-аналіз дозволив встановити оптимальну динамічну в’язкість для концентратів плівкоутворювального аерозолю – на рівні 10-30 мПа·с.

Подані рис. 3.1 – 3.4 дають чітке уявлення стосовно залежності динамічної в’язкості 39 модельних зразків від температурного фактору.

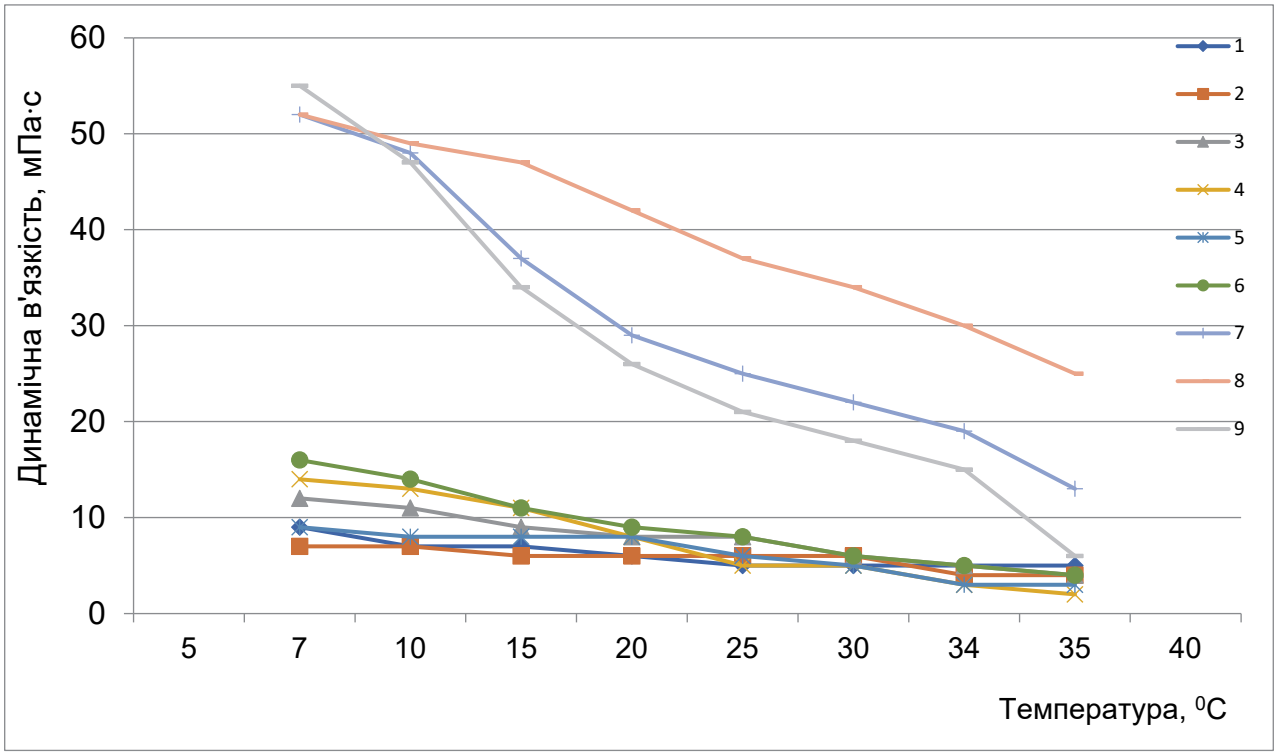


Рис. 3.1 Графічна залежність динамічної в’язкості модельних зразків №№ 1-9 від температури

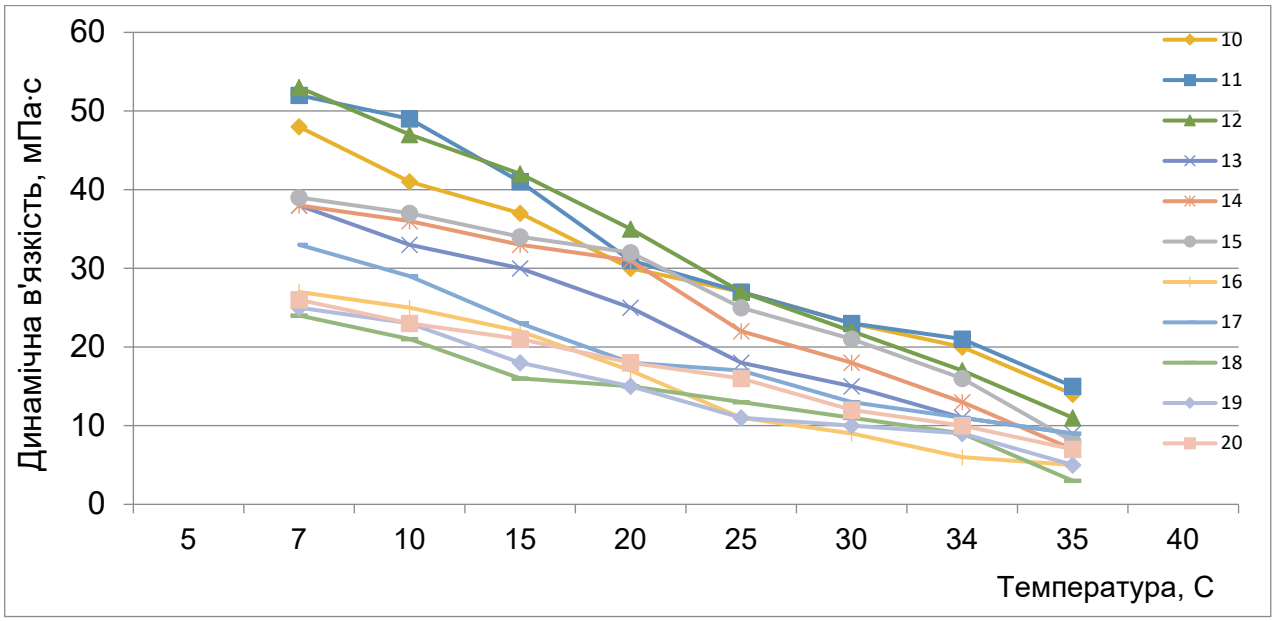


Рис. 3.2 Графічна залежність динамічної в’язкості модельних зразків №№ 10-20 від температури

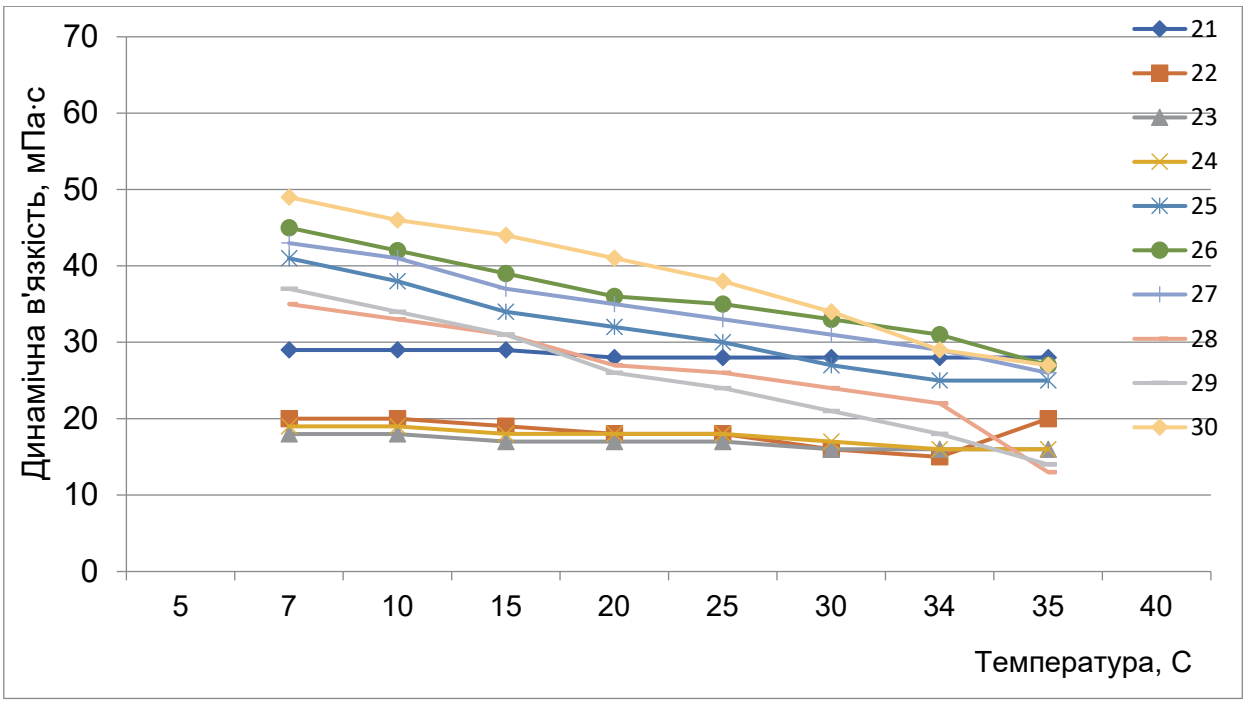


Рис. 3.3 Графічна залежність динамічної в’язкості модельних зразків №№ 21-30 від температури

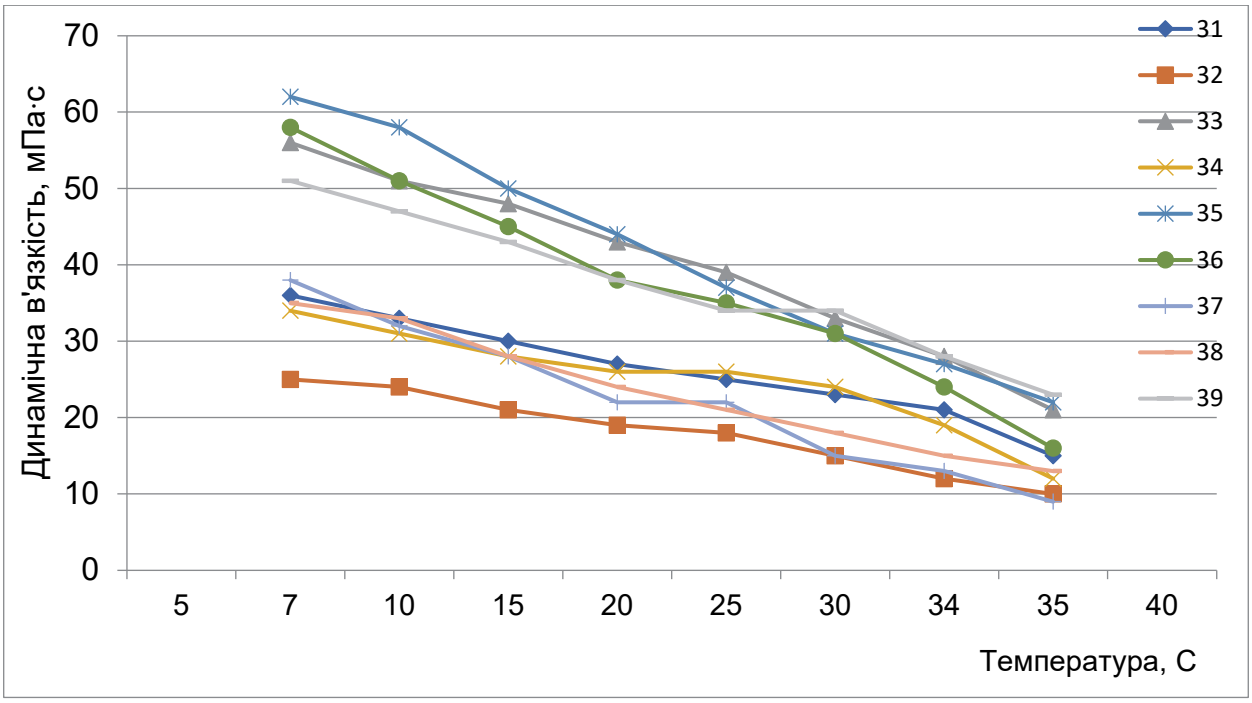


Рис. 3.4 Графік залежності динамічної в’язкості модельних зразків №№31-39 від температури

Враховуючи область застосування ЛЗ – ранова поверхня, нами було закладено певні медико-біологічні вимоги до препарату, що розробляється.

Зокрема, адгезивність, динамічна в`язкість (з 10 до 30 мПа с при температурі 20 ˚С), що зможе забезпечити утворення тонкої плівки, еластичність, пролонгованість дії АФІ, поетапність вивільнення активних речовин, низька осмотична активність, pH 3,5-5,5. Виходячи з закладених нами медико-біологічних вимог до препарату, для подальших досліджень були обрані модельні зразки №№7, 9, 16-24, 28, 29, 31, 32, 34, 37, 38.

Ефективність ЛЗ залежить від здатності основи вивільняти ЛР. Тому нами вивчалась кінетика вивільнення АФІ в залежності від основи. В Україні зареєстровані ЛЗ із офлоксацином (0,1 % мазь Офлокаїн, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), мірамістином (0,01 % спрей Целіста, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Тому до складу основ дані АФІ попередньо будуть введені в концентраціях, що відповідають референтним препаратам [114, 166].

До складу модельних зразків №№7, 9-12, 14, 18-21, 26, 33-39 нами було введено бензокаїн у кількості 5 %. Враховуючи розчинність бензокаїну в етанолі, цю речовину вводили до складу основ у формі розчину в етанолі. Усі модельні зразки підлягали проведенню біофармацевтичних досліджень in vitro методом діалізу крізь напівпроникну мембрану (розд. 2).

Результати досліджень представлено на рис. 3.5 – 3.6.

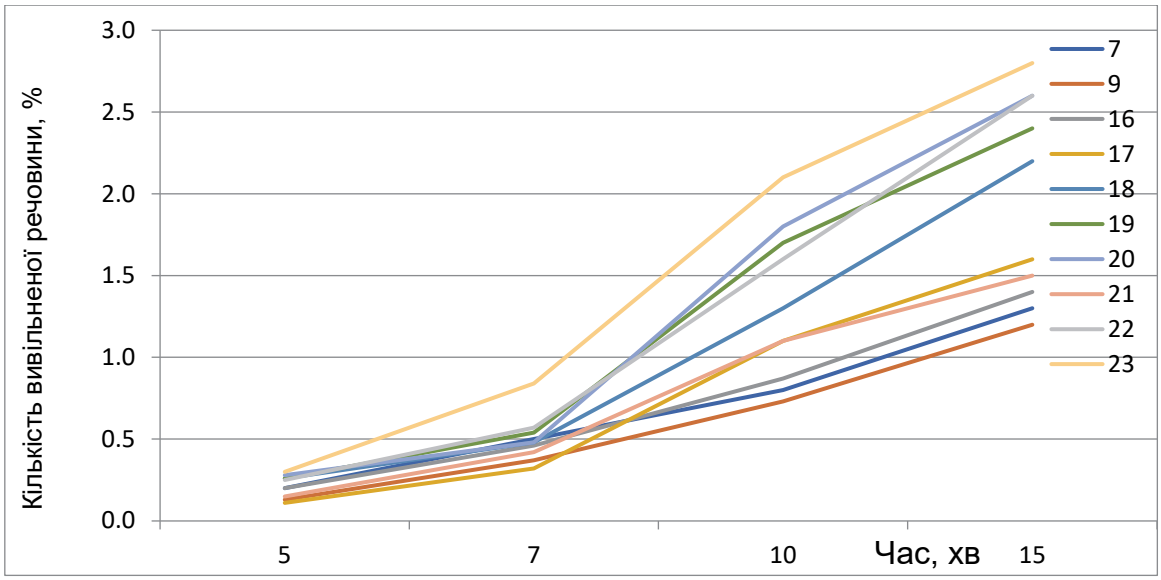


Рис. 3.5 Графік кінетики вивільнення бензокаїну в діалізат із модельних зразків

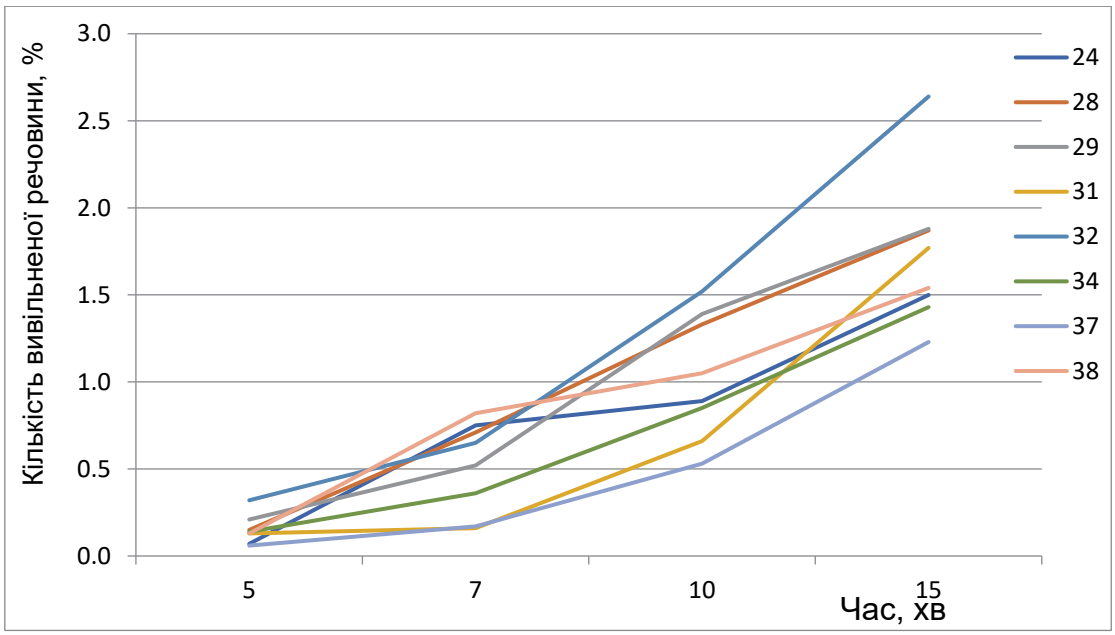


Рис. 3.6 Графік кінетики вивільнення бензокаїну в діалізат із модельних зразків

При розробці нового ЛЗ із вмістом анестетику необхідною умовою було програмування на активне вивільнення бензокаїну протягом перших 5-7 хв нанесення ЛЗ на поверхню рани з наступним переходом (з 7-10 хв) на більш повільне вивільнення бензокаїну. Виходячи з даної гіпотези, нами були виключені модельні композиції №№17-23 (рис. 3.5) і №№28, 29, 32 (рис. 3.6), що мали інтенсивне вивільнення, починаючи з 10 хв. Таким чином, для проведення подальшої дослідницької роботи нами обрано композиції №№7, 9, 16, 24, 34, 37, 38. Саме вони відповідають медико-біологічним вимогам, що закладені нами, зокрема, в першу чергу, вивільнення бензокаїну протягом 5-7 хв. З 7-ї хв активна фаза вивільнення переходить в повільну та продовжується до 10 хв, тобто процес вивільнення бензокаїну уповільнюється. Дана фаза продовжується до повного вивільнення бензокаїну (час експозиції експерименту 15 хв).

До складу модельних основ входять полімери та гідрофільно неводні розчинники (ГНР), що створюють основу препарату. Для швидкого і повного всмоктування АФІ препарат має бути осмотично активним, що є рушійною силою процесу пасивної дифузії крізь біологічні мембрани. Відомо, що осмотичною активністю володіють ГНР та полімери. Означена осмотична

активність є підставою для застосування відповідних допоміжних речовин у препаратах для місцевого лікування ран [138]. Допоміжні речовини з низькою молекулярною масою (ПВП, ПГ, етанол тощо) здатні проникати крізь біомембрани, приймаючи функції пенетратора. Полімери, розчинники з високою молекулярною масою створюють високу осмотичну активність, здатні проникати до тканин і уражати біомембрани [63, 66, 83, 86, 134, 171]. Контакт осмотично активного препарату з тканинами обумовлює проходження двох процесів: 1) дифузія ЛР і низькомолекулярних речовин до тканин; 2) дифузія води з тканини до препарату. За рахунок другого означеного процесу відбувається набухання полімеру, розрив міжмолекулярних зв'язків, та, як наслідок, поступове вивільнення активної речовини. Результат цього процесу – пролонгація дії препарату [66, 91, 138, 177, 324, 333, 345]. Висока осмотична активність препарату може викликати й осмотичний шоковий стан тканин. Напрацюваннями наукової школи проф. Л. Л. Давтян доведено, що ГНР у кількостях до 5 % помітно зволожують тканини [57, 60, 66]. Окрім того, ГНР із високою молекулярною масою можуть надавати місцево подразнюючу дію на тканини [97, 197].

За даними літератури [3, 4, 157, 197], осмотично активні препарати можуть бути нешкідливими для тканин, якщо комбінувати ГНР з низькою та високою молекулярними масами. Подібні комбінації будуть сприяти вивільненню активних речовин із препарату, не викликаючи осмотичного шоку та місцево подразнюючого ефекту тканин.

В роботах проф. Давтян Л. Л. [66, 83, 395] запропоновано розподіляти осмотичну активність на 3 групи – висока (від 240,4 до 389 %); середня (від 181 до 193,6 %) та мала осмотична активність (від 20,6 до 83,8 %). Тому нами проведені дослідження щодо вивчення осмотичної активності модельних зразків в залежності від природи та концентрації даних допоміжних речовин.

Вплив полімерів та ГНР на осмотичну активність композицій. З метою вивчення осмотичної активності модельних зразків нами вивчена графічна залежність кількості абсорбованої рідини зразками від часу експозиції (120 хв).

Протилежним процесом абсорбції рідини є її дифузія до камери зі зразками. При цьому відбувається збільшення маси зразка за рахунок осмотичного ефекту, що забезпечуються полімерами і ГНР.

Результати графічної залежності кінетики абсорбції води модельними зразками №№ 7, 9, 16, 24, 34, 37, 38 від часу експозиції представлено на рис. 3.7.

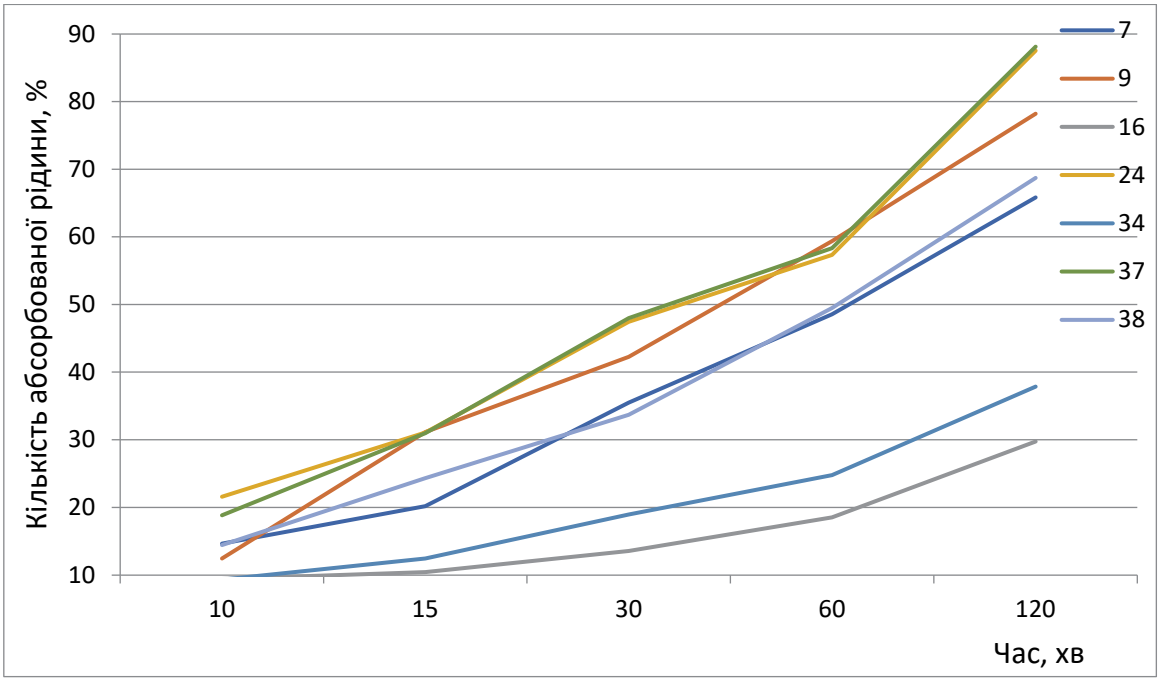


Рис. 3.7 Графічна залежність кінетики абсорбції рідини модельними зразками

У результаті експерименту нами встановлено, що всі модельні зразки мають малу осмотичну активність – до 90 %. Осмотична активність модельних зразків №№38 (68,72 %) і 7 (65,83 %) лежать в межах осмотичної активності зразків №№16; 34 (32,81 % і 37,86 %) і 9; 24; 37 (78,21 %; 87, 53 % і 88,13 % відповідно). Абсорбція рідини модельними зразками №№ 38 і 7 відбувається більш плавно. Різна здатність модельних зразків до абсорбції рідини обумовлено, на наш погляд, родом та кількістю полімеру і ГНР. Отже, для проведення подальших досліджень нами обрано модельні зразки №№7 і 38.

У подальшому нами проведені біофармацевтичні дослідження щодо обґрунтування концентрації та технологічного способу введення бензокаїну, мірамістину та офлоксацину до складу модельних зразків.

3.2 Біофармацевтичні дослідження обґрунтування концентрацій та способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до основи методом in vitro та in vivo

Вибір оптимальної концентрації бензокаїну у складі розчину концентрату плівкоутворювального аерозолю. В дослідженнях, що описані в розд. 3.1, нами вивчено кінетику вивільнення бензокаїну з модельних зразків. У даному випадку нами попередньо обрана концентрація бензокаїну 5 %. Результатом цього став відбір модельних зразків, що будуть досліджені в даному розділі.

Для обґрунтування оптимальної концентрації бензокаїну, нами до складу основ №№7 і 38 він введений в кількості від 1 до 5 % з кроком збільшення 1 %.

Враховуючи розчинність бензокаїну, його вводили до складу основи у формі розчину в етанолі [72]. Результати дослідження наведені на рис. 3.8.

Аналіз представлених даних показує, що збільшення концентрації бензокаїну в складі розчину концентрату плівкоутворювального аерозолю призводить до підвищення анестезуючої активності препарату. При збільшенні концентрації бензокаїну від 1 % до 5 % термін дії анестезії та швидкість її появи також підвищується зі 160 с до 265 с та з 143 с до 78 с відповідно для зразка №7 та з 180 с до 287 с та 128 с до 34 с відповідно для зразка № 38.

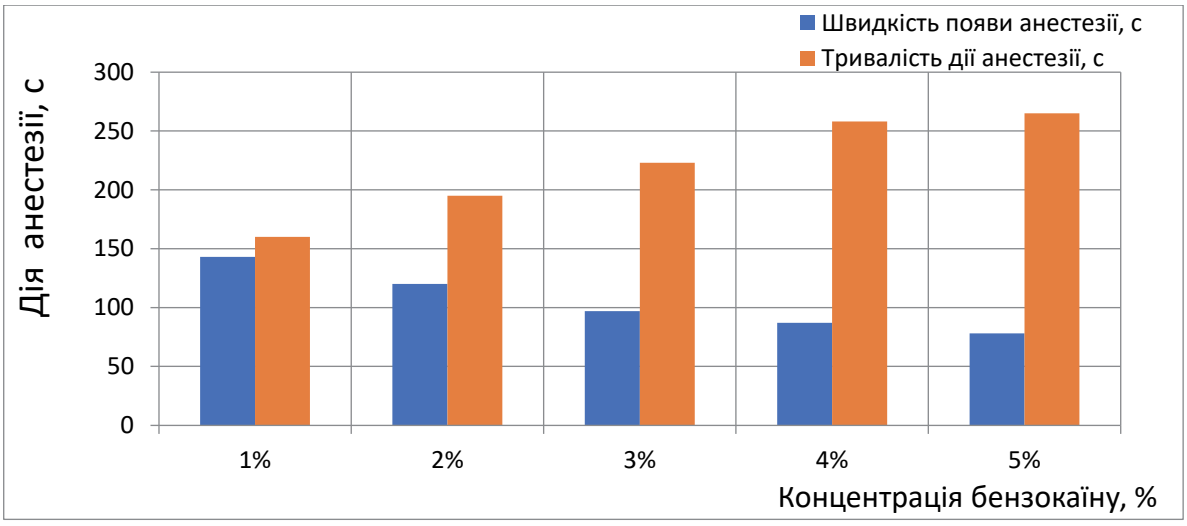


Рис. 3.8 Графічна залежність анестезуючої активності розчину концентрату плівкоутворювального аерозолю від концентрації бензокаїну модельного зразка № 7

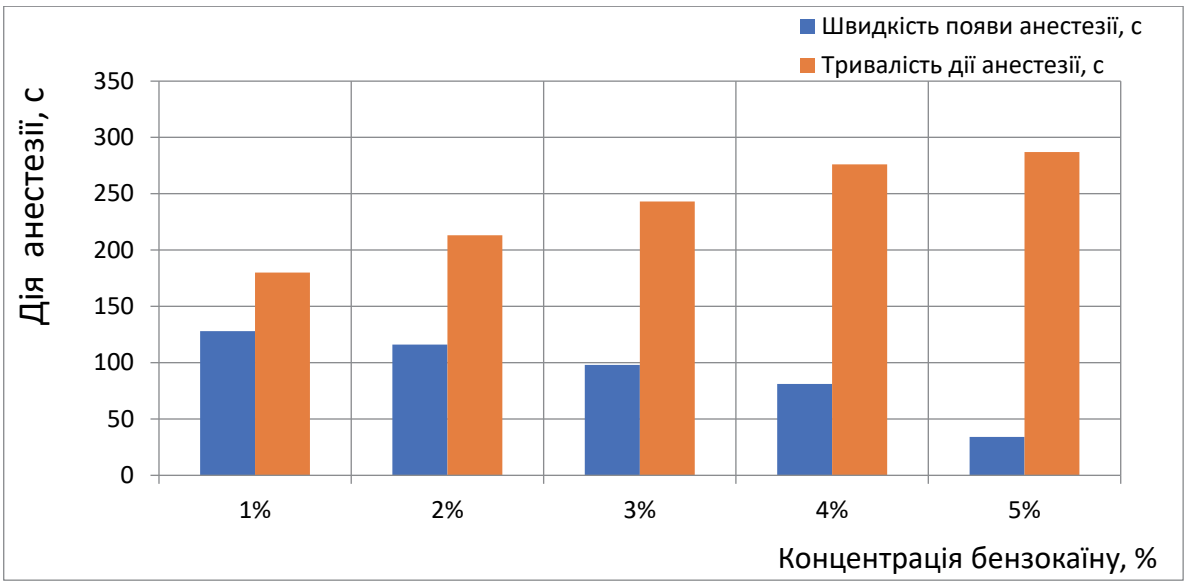


Рис. 3.9 Графічна залежність анестезуючої активності розчину концентрату плівкоутворювального аерозолю від концентрації бензокаїну модельного зразка № 38

Порівняльний аналіз представлених даних рис. 3.8 та 3.9 показує, що зразок № 38 за показниками появи анестезуючого ефекту та тривалості його дії перевершує анестезуючу активність зразка №7. Спостерігається аналогічна залежність анестезуючої активності від концентрації в модельних зразках №№7 і 38: тривалість анестезії складає 265 с для зразка №7 і 287 с – для зразка №38 (при концентрації бензокаїну 5 %). А швидкість анестезії при даній концентрації складає 78 с і 37 с відповідно. Отже для нас оптимальним є вибір модельного зразка №38, оскільки анестезія наступає раніше за зразок №7. Порівняльна характеристика даних показників (швидкість анестезії, тривалість анестезії) вказує на переваги модельного зразка №38.

Таким чином, на основі проведених досліджень нами обрана концентрація бензокаїну 5 % у складі модельного зразка №38.

В технології ліків фармацевтичні фактори відіграють важливу роль, оскільки від них залежить не тільки оптимальний спосіб введення активних речовин до складу основи, але і терапевтична ефективність ЛЗ [283, 385, 390, 399]. Тому нами проведені біофармацевтичні дослідження щодо обґрунтування вибору оптимального способу введення бензокаїну до складу модельного зразка

№38. Як розчинники вивчались допоміжні речовини, що входять до складу модельного зразка №38. Бензокаїн до складу основи концентрату введений у формі суспензії з ПЕО 400 (зразок 1), суспензії з гліцерином (зразок 2), суспензії з ПГ (зразок 3) у концентрації 5 %. Для порівняння наведені також дані зразку з рис. 3.7, де бензокаїн до складу основи був введений у формі розчину в етанолі (зразок 4). Результати експериментальних досліджень анестезуючої активності модельних зразків в залежності від способу введення наведено на рис. 3.10.

Аналіз даних рис. 3.10 показує, що за показником тривалість дії та появи анестезії всі модельні зразки за способом введення бензокаїну можна розташувати за такій послідовності: 4>3>1>2. Тобто оптимальним є спосіб введення бензокаїна у формі розчину в етанолі (зразок 4) [220].

Наступним етапом наших досліджень стало *обґрунтування вибору оптимальної концентрації офлоксацину у складі розчину концентрату для плівкоутворювального аерозолю на підставі* мікробіологічних досліджень (розд. 2).

При цьому кількість офлоксацину у складі модельного зразка №38 варіювала від 0,025 % до 0,1 % з кроком збільшення концентрації в 2 рази, при постійній концентрації бензокаїну 5 %.

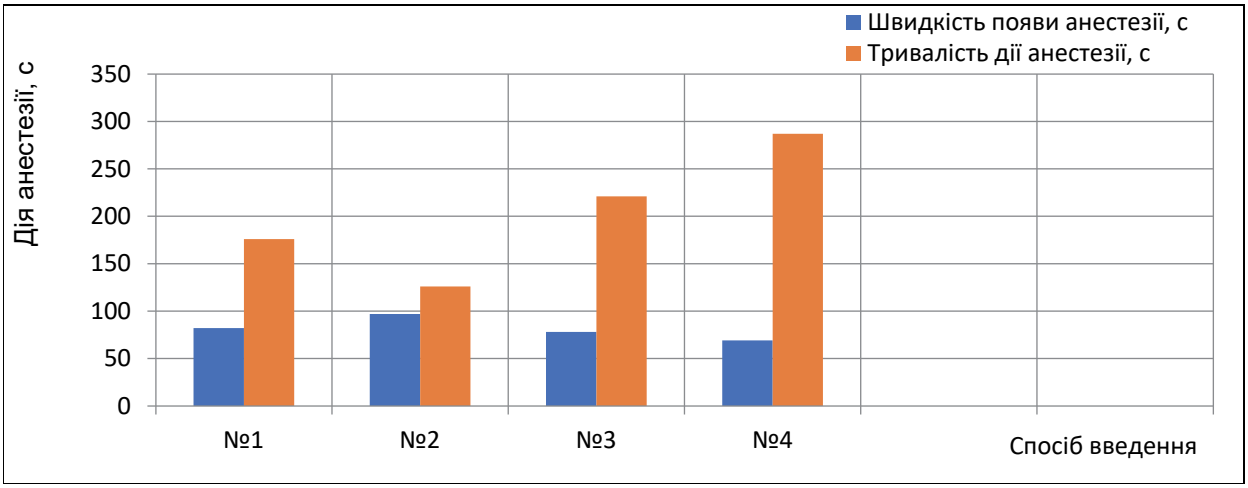


Рис. 3.10 Графічна залежність анестезуючої активності модельного зразка №38 від способу введення бензокаїну до основи аерозолю

Як препарат порівняння нами обрано Офлокаїн виробництва ПрАТ

«Фармацевтична фірма «Дарниця» з концентрацією офлоксацину 1 мг/г і лідокаїну гідрохлориду 30 мг/г.

Дослідження антимікробної активності зразків проводили на базі кафедри клінічної імунології та мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти під керівництвом проф. С. В. Бірюкової (Додаток И).

Нами до складу розчину концентрату офлоксацин був введений у формі суспензії з ПЕО 400. Результати досліджень з вивчення антимікробної активності модельного зразка № 38 наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

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

Концентрація офлоксацину, %	Діаметр зони пригнічення росту тест-штаму (мм)	
	10^7 КУО/мл у верхньому шарі поживного середовища	
	АГВ (*E. coli*)	СКА (*K. pneumoniae*)
0,025	19,3	19,8
	19,6	20,1
	19,1	20,8
	19,8	20,4
	19,5	20,7
X ±ΔX	19,46 ± 0,75	20,36 ± 0,52
0,05	20,3	20,5
	20,9	21,1
	21,1	21,5
	21,5	20,8
	21,7	21,2
X ±ΔX	21,10 ± 0,68	21,00 ± 0,46
0,1	24,3	24,5
	23,9	25,1
	24,1	24,8
	23,5	24,4
	23,7	24,7
X ±ΔX	23,90 ± 0,88	24,70 ± 0,34
Препарат порівняння	23,8	24,4
	23,6	24,5
	23,9	24,7
	23,5	24,8
	23,7	24,6
X ±ΔX	23,70 ± 0,19	24,60 ± 0,19

Аналіз отриманих даних показав, що збільшення концентрації офлоксацину від 0,025 до 0,1 % призводить до поступового збільшення зон пригнічення росту тест-культур. Так, при концентрації офлоксацину 0,025 % діаметр зон пригнічення складає 19,46 мм ± 0,75 (0,025 %) та 20,36 мм ± 0,52 для *E. coli та K. pneumoniae* відповідно. Збільшення концентрації офлоксацину вдвічі (від 0,025 до 0,05 %) призводить до збільшення зон пригнічення росту відповідно в 1,1 рази для *E. coli* та в 1,03 рази для *K. pneumoniae.* Подальше збільшення концентрації офлоксацину від 0,05 до 0,1 % призводить до збільшення антимікробної активності ЛЗ від 21,10 мм ± 0,68 до 23,90 мм ± 0,88 для *E. coli* та від 21,00 мм ± 0,46 до 24,70 мм ± 0,34 для *K. pneumoniae*. Отже зони пригнічення роста тест-культур навколо колодязів збільшуються в 1,13 і 1,18 рази для *E. coli* та *K. pneumoniae* відповідно. Тому, доцільним є вибір концентрації офлоксацину у кількості 0,1 % у складі модельного зразка.

Необхідно відмітити, що модельний зразок при концентрації офлоксацину 0,1% має значення антимікробної активності на рівні препарату порівняння. Так, зона пригнічення росту тест-культур складає 23,70 мм ± 0,19 для *E. coli* та 24,60 мм ± 0,19 для *K. pneumoniae*, що відповідає зонам пригнічення зразків з концентрацією офлоксацину 0,1 %.

З метою обґрунтування оптимальної концентрації мірамістину у складі розчину концентрату плівкоутворювального аерозолю та способу введення його до складу модельного зразку, нами проведені мікробіологічні дослідження (розд. 2). Кількість мірамістину у складі зразка варіювала від 0,0025 % до 0,02 % з кроком збільшення концентрації в 2 рази при постійній концентрації бензокаїну 5 % і офлоксацину 0,1 %. Результати досліджень наведено на рис. 3.11.

Експериментальними дослідженнями доведено, що збільшення концентрації мірамістину в 2 рази (від 0,0025 до 0,005 %) призводить до збільшення антимікробної активності від 9,72 мм до 14,13 мм; при концентрації від 0,005 % до 0,01 % – з 14,13 мм до 18,63 мм, а при діапазоні концентрацій від 0,01 % до 0,02 % –з 18,63 мм до 17,96 мм для тест-культур *S. aureus*.

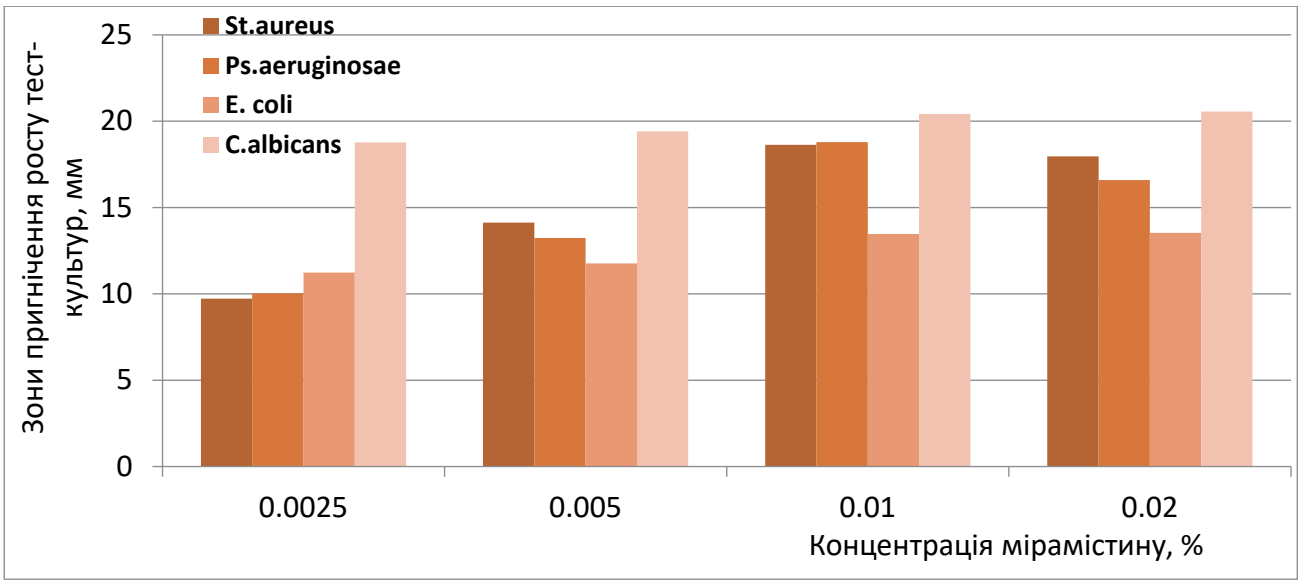


Рис. 3.11 Діаграма залежності антимікробної активності зразків від концентрації мірамістину

Тобто при збільшенні концентрації з 0,01 % до 0,02 % спостерігається зменшення антимікробної активності модельного зразка. Аналогічна картина спостерігається і у випадку з тест-культурами *P. aeruginosae, E. coli, C. albicans*. Отже, оптимальною є концентрація мірамістину 0,01 %. При цьому бензокаїн введено до складу плівкоутворювального аерозолю у формі розчину в етанолі, офлоксацин – у формі суспензії з ПЕО 400, мірамістин – у формі розчину в етанолі [397, 399].

Табл. 3.3 представляє результати наступного етапу досліджень −вивчення залежності антимікробної активності модельних зразків від допоміжних речовин (ПВС, ПВП, ГНР) та способу введення мірамістину. Мірамістин вводили до розчину концентрату у формі розчину в етанолі.

У модельних зразках бензокаїн і мірамістин до складу розчину концентрату введено у формі розчину в етанолі, а офлоксацин – у водному розчині з послідуючим додаванням до розчину Na-КМЦ і МЦ (зразок №1). Аналіз результатів досліджень показав, що антимікробна активність модельних зразків №1 і №3 (табл. 3.3) мають практично однакові значення.

Таблиця 3.3

Залежність антимікробної активності модельних зразків від полімерів

№ з/п	Модельний зразок/склад	Тест-мікроорганізми			
		S. aureus ATCC 6538	*P. aeruginosa* ATCC 9027	*E.coli* ATCC 10536	*C. albicans* ATCC 10231
		Діаметри зон затримки росту тест-культур, мм			
1	Мірамістин 0,01 Офлоксацин 0,1 Бензокаїн 5,0 Na-КМЦ (7MF) 1,5 МЦ 1,5 ПВС 2,0 ПВП 2,0 Гліцерин 2,5 ПГ 2,5 ПЕО 400 5,0 Спирт етиловий 35,0 Води очищеної до 100,0	18,98±1,31	18,85±2,17	13,56±2,43	20,57±2,19
2	Мірамістин 0,01 Офлоксацин 0,1 Бензокаїн 5,0 Na-КМЦ (7MF) 1,5 МЦ 1,5 ПВС 2,0 ПВП 2,0 Спирт етиловий 35,0 Води очищеної до 100,0	13,80±1,11	15,64±2,21	12,31±1,39	17,21±1,27
3	Мірамістин 0,01 Офлоксацин 0,1 Бензокаїн 5,0 ПГ 2,5 ПЕО 400 5,0 Спирт етиловий 35,0 Води очищеної до 100,0	18,58±1,18	18,71±1,21	13,33±1,34	20,33±1,27

Зразки №1 і №3 відрізняються між собою кількістю ГНР, зокрема гліцерином. Тобто гліцерин не впливає на антимікробну активність зразків. Антимікробна активність модельного зразка №2 поступається активності зразків №1 і №3. Це пояснюється, на наш погляд, відсутністю ГНР у складі зразку. Отже, на антимікробну активність впливають ГНР, зокрема ПЕО 400 та ПГ. Це є

підтвердженням того, що дані ГНР сприяють пенетрації АФІ, отже і підвищується антимікробна активність зразка.

На наступному етапі експериментальних досліджень нами вивчено вибір технологічного способу введення мірамістину до складу розчину концентрату (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Вплив способу введення мірамістину на антимікробну активність модельних зразків

№ з/п	Модельний зразок/склад	Тест-мікроорганізми			
		S. aureus АТСС 6538	*P. aeruginosa* АТСС 9027	*E.coli* АТСС 10536	*C. albicans* АТСС 10231
		Діаметри зон затримки росту тест-культур, мм			
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
1	Мірамістин * 0,01 Офлоксацин 0,1 Бензокаїн 5,0 Na-КМЦ (7MF) 1,5 МЦ 1,5 ПВС 1,0 ПВП 1,0 Гліцерин 2,5 ПГ* 2,5 ПЕО 400* 5,0 Спирт етиловий 35,0 Води очищеної до 100,0	18,18±1,13	18,69±2,01	13,43±1,19	20,21±2,04
2	Мірамістин* 0,01 Офлоксацин 0,1 Бензокаїн 5,0 Na-КМЦ (7MF) 1,5 МЦ 1,5 ПВС 2,0 ПВП 2,0 Гліцерин* 2,5 ПГ 2,5 ПЕО 400 5,0 Спирт етиловий 35,0 Води очищеної до 100,0	18,11±1,02	18,74±1,84	13,43±2,11	20,22±2,13

Продовження таблиці 3.3

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
3	Мірамістин * 0,01 Офлоксацин 0,1 Бензокаїн 5,0 Na-КМЦ (7MF) 1,5 МЦ 1,5 ПВС 2,0 ПВП 2,0 Гліцерин 2,5 ПГ 2,5 ПЕО 400 5,0 Спирт етиловий 35,0 Води очищеної* до 100,0	18,03±1,32	18,23±1,47	13,34±2,22	20,03±2,13
4	Мірамістин-Дарниця (препарат порівняння)	16,52	16,89	0	31,50

Примітка: * - введення мірамістину до допоміжної речовини

В даних дослідженнях бензокаїн до складу основи введено у формі розчину в етанолі, офлоксацин – у воді, а мірамістин у формі розчину в ПЕО 400 і ПГ (зразок №1); бензокаїн до складу основи введено у формі розчину в етанолі, офлоксацин – у воді, а мірамістин у формі суспензії з гліцерином (зразок №2); бензокаїн до складу основи введено у формі розчину в етанолі, офлоксацин – у воді, а мірамістин у формі розчину у воді (зразок №3).

Порівняльний аналіз результатів досліджень табл. 3.3 і 3.4 показав доцільність введення мірамістину до складу основи наступним чином: бензокаїн і мірамістин до складу основи введено у формі розчину в етанолі, а офлоксацин – у формі суспензії з ПЕО 400 з послідуючим додаванням до розчину Na-КМЦ і МЦ (зразок 1, табл. 3.3).

3.3 Вибір регулятора величини водневого показника розчину концентрату модельного зразка плівкоутворювального аерозолю

Процес загоєння рани забезпечують чисельні біохімічні реакції, в яких важливе значення має водневий показник (pH). Перебіг будь-якої хімічної

реакції пришвидшується за певного оптимального значення pH і залежить як від ендогенних, так і екзогенних причин [43, 110]. З літературних джерел відомо [383, 410], що pH відіграє ключову роль в процесі загоєння як гострих, так і хронічних ран. Кисле середовище у фазі запалення позитивно впливає на динаміку некрозу і утворення грануляцій, лужне середовище упродовж другої половини фази проліферації та в фазі епітелізації сприяє якнайшвидшому закриттю дефекту тканини [8].

Відомо, що свіжа отримана асептична рана має лужну реакцію середовища, гостра гнійна – кислу, а хронізація рани – pH понад 7,0. Оптимальна активність фібробластів виявлена при pH 6,9-7,8, а епітеліоцитів – у кислому середовищі (pH < 7,0) [251].

Оптимальне значення pH шкіри складає приблизно 5,5 (від 3,5 до 5,9). При цьому жирна шкіра має більш лужне середовище (5,7-6,0), а суха – кисле середовище (3,5-5,2). Виходячи з теоретичного матеріалу, нами за оптимальне значення ЛЗ, що розробляється, прийнято показник pH 3,5 – 5,5.

Водневий показник розчину концентрату модельного зразка №1 (табл. 3.3) складає 7,0 – 8,0. Тому для врегулювання водневого показника нами вивчена залежність pH розчину від кількості регулятора pH.

В технології ліків як регулятор pH найчастіше використовують кислоту хлористоводневу. Однак дана кислота у складі плівкоутворювального аерозолю може надавати корродуючу дію на пружини насосів. Тому нами в якості регулятора pH використовувалась кислота лимонна моногідрат.

Отримані результати дослідження щодо вибору концентрації кислоти лимонної моногідрату в залежності від pH середовища представлено на рис. 3.12.

Встановлено, що оптимальну величину pH 3,5 – 5,5 забезпечує концентрація розчину кислоти лимонної моногідрату від 0,02 % (pH 5,3) до 0,03 % (pH 4,1). Отже, для досягнення оптимального водневого показника зразка з pH 4,1 необхідна кількість зазначеної кислоти складає 0,03 %. Правильність обраної межі pH і регулятора кислотності (кислота лимонна моногідрат) підтверджена вивченням стабільності АФІ у препараті при зберіганні (Додаток $П_{13}$ – $П_{14}$).

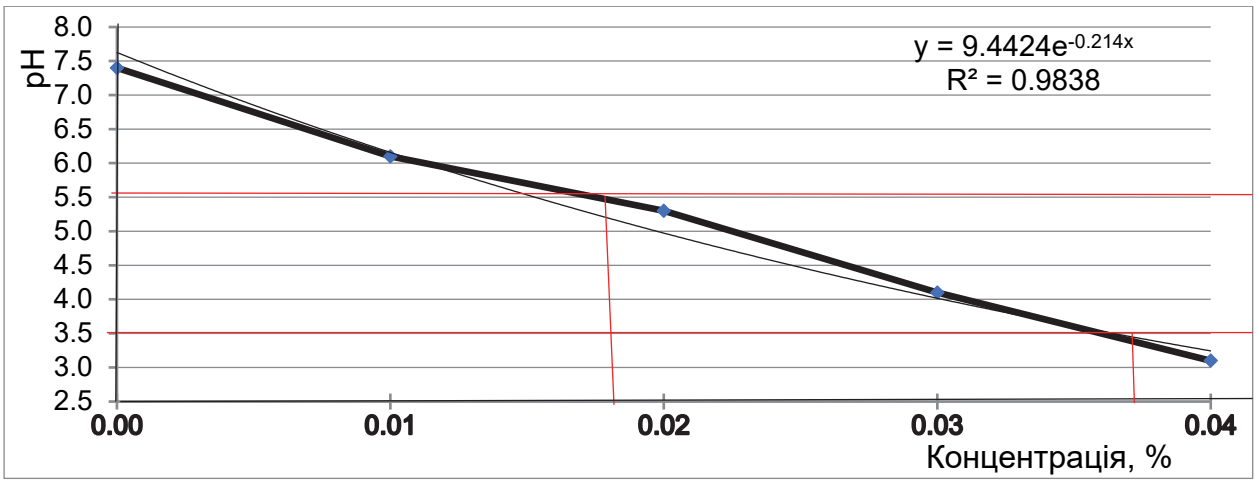


Рис. 3.12 Графічна залежність pH модельного зразка від вмісту лимонної кислоти моногідрату

Розроблений склад препарату не має токсичного впливу на загальний стан і поведінку лабораторних тварин, не виявляє місцевоподразнюючої дії. Це підтверджено доклінічними дослідженнями гострої токсичності (Додаток З).

3.4 Фізико-механічні властивості розчину концентрату плівкоутворювального аерозолю нерозфасованого

Визначення щільності розчину концентрату плівкоутворювального аерозолю. Істинне значення щільності розчину препарату відіграє важливу роль при фасуванні концентрату аерозолю до балонів, адже дозування відбувається за об'ємом, здатним змінюватися залежно від коливань температури (див. розділ 2). Нами була вивчена залежність щільності розчину від температурного фактору (табл. 3.5, рис. 3.13) [177, 399].

Таблиця 3.5

Залежність щільності (ρ) розчину концентрату плівкоутворювального аерозолю від температури

Температура, °С	ρ1, 10^{-3} г/см^3	ρ2, 10^{-3} г/ см^3	ρ3, 10^{-3} г/см^3	ρ3, 10^{-3} г/см^3	Δρ*, %
1	2	3	4	5	6
10	1,41104*	1,41103	1,41105	1,41104	+0,232
15	1,40953	1,40955	1,40954	1,40955	+0,125

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6
20	1,40778	1,40777	1,40779	1,40777	0
25	1,40627	1,40623	1,40625	1,40626	–0,108
30	1,40415	1,40413	1,40411	1,40413	–0,259

Примітка: Δρ – зміна щільності (%) по відношенню до щільності при температурі 20 °С відповідно до коливань температури

Як видно з представлених даних (рис. 3.13, табл. 3.5), щільність та температурний фактор знаходяться у обернено пропорційному співвідношенні: з підвищенням температури від 10 °С до 30 °С щільність лінійно зменшується.

Щільність розчину при температурі 20 °С складає у середньому $1,40778 \cdot 10^{-3}$ г/см^3. Якщо в ході технологічного процесу дозування препарату до балонів передбачається проводити при означеній температурі, то дозуючий циліндр для дозування 30,0 г препарату повинен бути налагоджений на об’єм 49,929 мл.

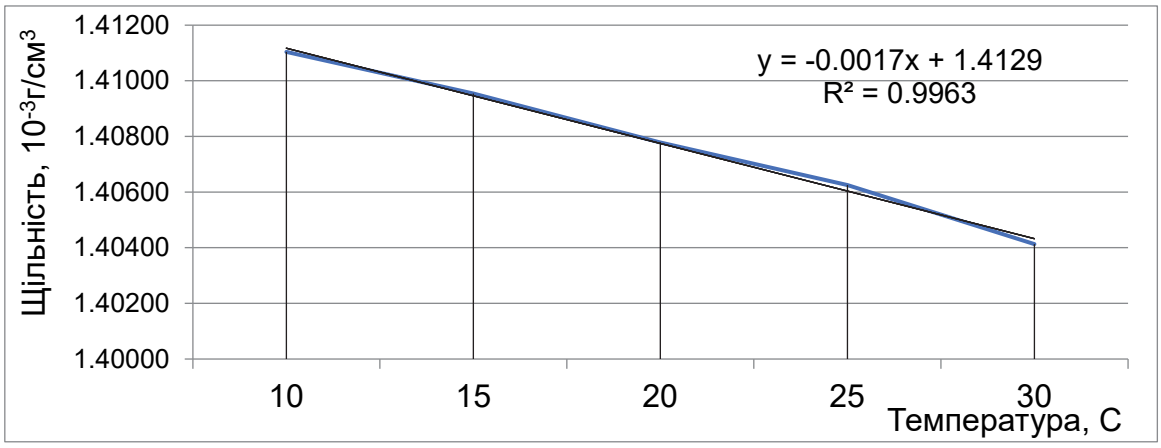


Рис. 3.13 Графічна залежність щільності концентрату плівкоутворювального аерозолю від температури

При зниженні температури до 15 °С і 10 °С до балону дозуватимуть, відповідно, 30,013 г і 30,023 г препарату (тобто більше на 0,13 % і 0,23 %). При збільшенні температури до 25 °С і 30 °С до балону будуть дозувати, відповідно, 29,945 г і 29,870 г препарату (тобто менше на 0,11 % і 0,26 %). Нормативний документ ОСТ 64-492-85 передбачає можливі відхилення при дозуванні рідких ЛФ за масою (від 5 г до 100 г) не більше 2 % для однієї упаковки и не більше 0,6 % для десяти упаковок. Таким чином, коливання температури в межах від 15 °С

до 30 °С несуттєво впливають на точність дозування препарату до балонів. Наявні відхилення від маси дози входять до встановлених меж і не перевищують маси однієї дози.

Реологічні властивості розчину концентрату аерозолю впливають на процес дозування [234, 402]. Якщо модельний розчин за типом течії близький до неньютонівських рідин, то можливим стає виникнення відхилень при наповненні балонів концентратом аерозолю. Методика визначення реологічних характеристик розчину концентрату представлена у розд.2.

Розчин має низьку кінематичну та динамічну в'язкість і зберігає свою консистенцію в межах температур від 15 °С до 30 °С, суттєвих при проведенні технологічного процесу (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Залежність кінематичної (ν) та динамічної в'язкості (η) препарату нерозфасованого від температурного фактору

Температура, °С	ν, мм^2·с$^{-1}$	η, мПа·с
10	19,13	27
15	16,32	23
20	13,49	19
25	10,67	15
30	9,26	13

Залежність кінематичної в'язкості препарату від температури наведено на рис. 3.14.

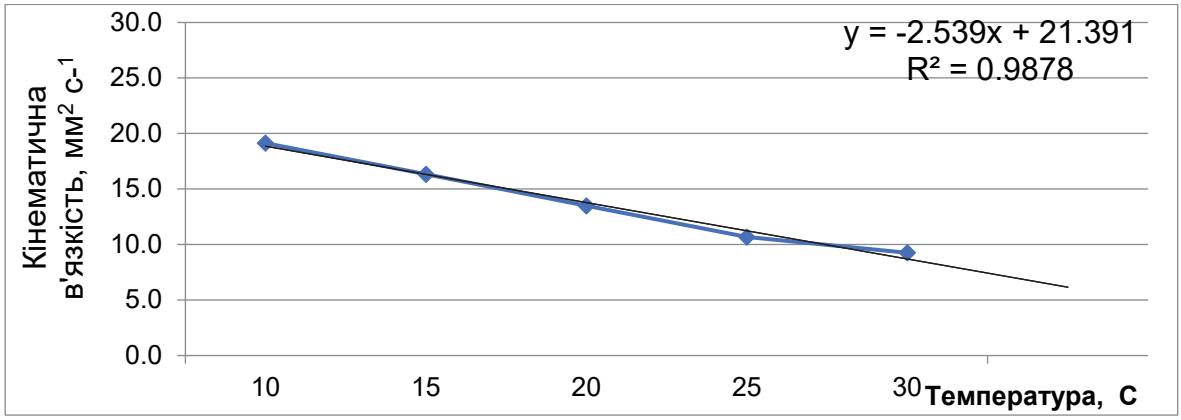


Рис. 3.14 Графічна залежність кінематичної в'язкості препарату нерозфасованого від температурного фактору

Реограма модельного зразку наведена на рис. 3.15.

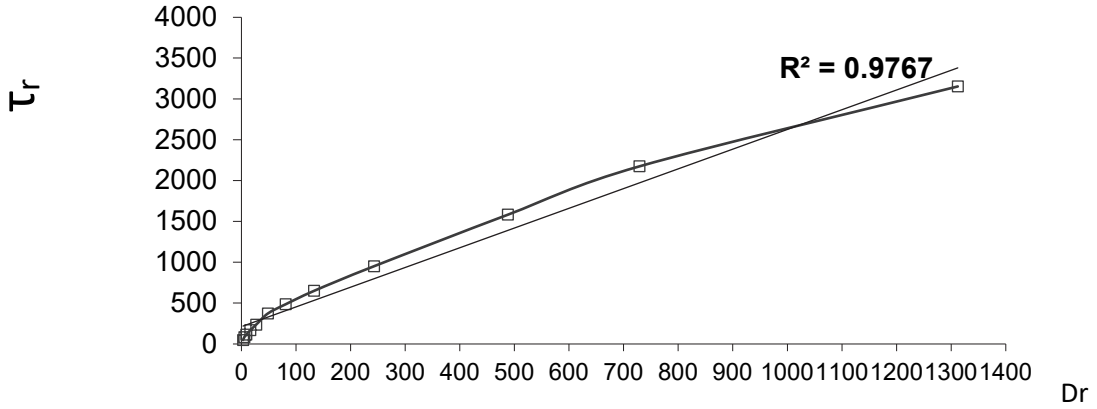


Рис. 3.15 Реограма плівкоутворювального аерозолю нерозфасованого при температурі 20 °С

Таким чином, означений тип течії препарату, показники його в'язкості (кінематична, динамічна) стають на перешкоді створенню факторів ризику в ході ведення технологічного процесу при дозуванні препарату до балонів. Крім того, низька в'язкість повинна дозволити клапанно-розпилювальній системі ефективно переводити рідину до струменю аерозолю.

3.5 Вплив пропеленту на технологічні якості плівкоутворювального аерозолю

Обґрунтування концентрації пропеленту. Пропеленти – інертні хімічні речовини, за допомогою яких в аерозольних упаковках створюється надлишковий тиск, що забезпечує витиснення з упаковки складу лікарської системи та її диспергування в навколишнє середовище [83, 90].

У зв'язку з тим, що концентрація та тип пропеленту у складі основи впливають на певні характеристики ЛЗ [86], нами проведені дослідження щодо обґрунтування концентрації обраного пропеленту – хладон-134а.

З літературних джерел [211, 86] відомо, що в залежності від кількості пропеленту в балоні, тип видачі розчину з балону буде варіювати –

розбризкування або плавне видалення. Крім того, від кількості пропеленту залежить зовнішній вид плівки (гладка, блискуча), а також на відсоток видачі концентрату з аерозольного балона.

До балонів аерозольних алюмінієвих ємністю 30 мл додавали попередньо виготовлений розчин концентрат у кількості 20 г, герметизували клапанами безперервної дії та додавали хладон-134а (хладон 11:12 (50:50), кількість якого становила від 5 % (1,25 г) до 35 % (8,75 г) на аерозольний балон. Крок збільшення концентрації складав 5 % [403].

З метою вибору оптимальної концентрації пропеленту нами досліджено його вплив на технологічні показники плівкоутворювального аерозолю: тип видачі; зовнішній вид; товщина; час висихання; відсоток видачі вмісту з балона. Результати наведені у табл. 3.7 і 3.8.

На основі проведених досліджень можна стверджувати, що вид та кількість пропеленту впливає на показники плівкоутворення. За типом видачі та зовнішнім видом плівки, що утворюється із зразків зі вмістом хладону-134а (кількість 10 %) – безбарвна з гладкою блискучою поверхнею і плавним типом видачі. Плівки, що утворюються із зразками з вмістом хладону 11:12 (50:50), утворює плівку аналогічної якості при концентрації пропеленту 30 %. Встановлено, що при збільшенні концентрації пропеленту від 5 до 15 % збільшується товщина плівки, що, на наш погляд, пов`язано з типом видачі аерозолю, зростанням відсотка газоподібної фази та зменшенням густини розчину. Однак із збільшенням товщини плівки збільшується й час висихання плівки. Останнє, у свою чергу, пов’язано з показником «відсоток виходу вмісту аерозольного балона».

Доведено, що збільшення кількості пропеленту від 15 до 30 % (табл. 3.7) приводить до зменшення відсотка видачі вмісту з балона до 72,29 ± 4,01 %. Подальше збільшення хладону-134а призводить до поступового зменшення даного показника.

Таблиця 3.7

Споживчі характеристики плівки в залежності від концентрації пропеленту (хладон-134а)

№ з/п	Вміст пропеленту, % у балоні/ Концентрація (г), пропеленту	Характеристика плівки				
		Тип видачі	Зовнішній вид плівки	Товщина, мкм	Час висихання, хв	Відсоток видачі, %
1	5/1,25	Різкий	Безбарвна плівка з матовою поверхнею	10 –50	5 – 7	90,21 ± 4,96
2	10/2,5	Плавний	Безбарвна плівка з гладкою блискучою поверхнею	100 – 200	10 – 15	97,78 ± 5,21
3	15/3,75	Плавний	Безбарвна плівка з блискучою поверхнею	100 – 200	8 – 12	93,29 ± 4,79
4	20,0/5,0	Шумний, перерив-частий	Безбарвна плівка з блискучою поверхнею	10 – 100	5 – 7	86,41 ± 3,51
5	25/6,25	Шумний, перерив-частий	Безбарвна плівка з блискучою поверхнею	10 – 100	8 – 12	78,39 ± 3,48
6	30/6,25	Шумний, перерив-частий	Безбарвна плівка з блискучою поверхнею	10 – 100	8– 12	72,29 ± 4,01

Збільшення концентрації хладону 11:12 (50:50) від 5 до 30 % приводить до збільшення відсотка видачі вмісту з балона – 98,24 ± 6,83 % (табл. 3.8).

Отже, в ході порівняльного аналізу табличних даних (табл. 3.7 і 3.8) встановлено, що оптимальним є використання пропеленту хладон-134а при концентрації 10 %.

Таблиця 3.8

Споживчі характеристики плівки в залежності від концентрації пропеленту (хладон-11:12 (50:50))

№ з/п	Вміст пропеленту, % у балоні/ Концентрація (г), пропеленту	Характеристика плівки				
		Тип видачі	Зовнішній вид плівки	Товщина, мкм	Час висихання, хв	Відсоток видачі, %
1	5/1,25	Різкий	Безбарвна плівка з матовою поверхнею	<10	5 – 7	22,14±2,51
2	10/2,5	Різкий	Безбарвна плівка з матовою поверхнею	10 – 50	5 – 7	74,89±7,35
3	15/3,75	Різкий	Безбарвна плівка з матовою поверхнею	10 – 50	10 – 12	85,17±6,14
4	20,0/5,0	Шумний, перерив-частий	Безбарвна плівка з нерівною поверхнею	10 – 100	10 – 15	88,21±6,48
5	25/6,25	Шумний, перерив-частий	Безбарвна плівка з гладкою поверхнею	100 – 150	10 – 15	93,85±7,11
6	30/6,25	Плавний	Безбарвна плівка з гладкою блискучою поверхнею	100 – 200	10 – 15	98,24 ±6,83

Це забезпечує високий відсоток виходу вмісту аерозольного балона та дозволяє отримати плівку з плавним типом видачі та задовільними характеристиками плівки, зокрема – за зовнішніми ознаками (безбарвна плівка з гладкою блискучою поверхнею); товщиною (100-200 мкм); часом висихання плівки (10-15 хв) та відсотком виходу вмісту аерозольного балона (98,24 ± 6,83 %).

На підставі проведених експериментальних досліджень нами запропоновано склад і технологія композиції з бензокаїном, мірамістином та

офлоксацином під умовною назвою АМО-золь (на один аерозольний балон ємністю 30 г):

Склад	Вміст, %	Вміст, г
Бензокаїн	5,0	1,25
Мірамістин	0,01	0,125
Офлоксацин	0,1	0,025
NaКМЦ	1,5	0,375
МЦ	1,5	0,375
ПВС	1,0	0,25
ПВП	1,0	0,25
ПГ	2,5	0,625
ПЕО 400	5,0	1,25
Гліцерин	2,5	0,625
Спирт етиловий	35,0	8,75
Кислота лимонна моногідрат	0,03	0,0075
Вода очищена	34,4	8,6
Вміст без хладону	**90**	**22,5**
Хладон-134а	10	2,5
Разом	**100**	**25**

Наукова новизна розробленого плівкоутворювального аерозолю під умовною назвою АМО-золь захищена патентом України 142295 А61К 9/12 «Лікарський засіб у формі плівкоутворювального аерозолю антимікробної та анестезуючої дії» Бюл. № 10 від 25.05.2020 р.) [171] (Додаток $А_2$).

3.6 Опис технологічного процесу виготовлення плівкоутворювального аерозолю під умовною назвою АМО-золь

На підставі проведених досліджень нами розроблено якісно-кількісний склад аерозолю АМО-золь. Технологічний процес виготовлення ЛЗ АМО-золь складається з наступних стадій. Проводиться санітарна підготовка виробництва (підготовка приміщення, обладнання, персоналу, повітря, технологічної води) – обладнання, що контактує з препаратом, знімають, миють водою ін’єкційної якості, загортають у пергаментний папір та стерилізують відповідним методом. Ті частини, які неможливо зняти, стерилізують гострою парою. Після

проведення процесу стерилізації з усіх частин обладнання беруть проби для контролю на стерильність.

Вхідний контроль якості сировини та матеріалів проводять згідно з вимогами нормативних документів. Технологічний процес проводять у приміщеннях класу чистоти В згідно з вимогами Настанови 42-4.0:2008 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [158]. При складанні опису технологічного процесу та технологічної схеми виробництва препарату АМО-золь керувалися вимогами Настанови 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація» [159]. В табл. 3.9 представлена рецептура на 1 промислову серію ЛЗ. Серія препарату формується на підставі 100 кг розчину, що виготовляється в одному виробничому циклі.

Таблиця 3.9

Склад на промислову серію при виробництві препарату

Компоненти	Склад на серію, 100 кг
АФІ	
Бензокаїн	5
Мірамістин	0,01
Офлоксацин	0,1
Допоміжні речовини	
Na-КМЦ	1,5
МЦ	1,5
ПВС	1,0
ПВП	1,0
ПГ	2,5
ПЕО 400	5,0
Гліцерин	2,5
Спирт етиловий	35,0
Кислота лимонна моногідрат	0,0075 (0,005-0,0075)
Вода очищена	34,4
Вміст без хладону	*90*
Хладон-134а	10
Разом	*100*

На рис. 3.16 наведена технологічна блок-схема виробництва плівкоутворювального аерозолю АМО-золь.

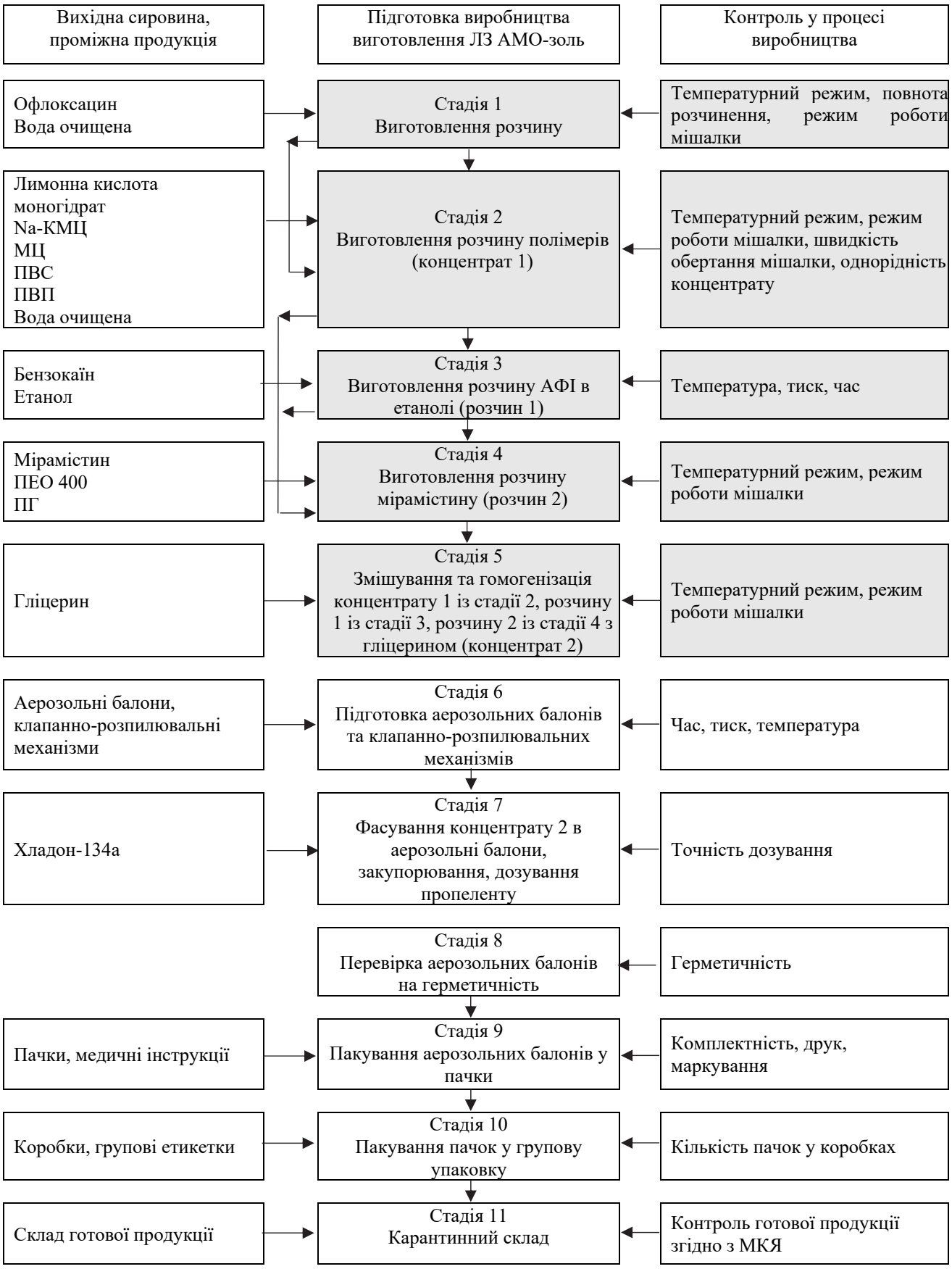


Рис. 3.16 Технологічна блок-схема виробництва плівкоутворювального аерозолю під умовною назвою АМО-золь

До вакуумного реактора з мішалкою відмірюють (за допомогою мірника) воду очищену; відважують на терезах і завантажують до реактора офлоксацин. Масу в реакторі перемішують до повного розчинення офлоксацину. Контролюють об’єм води очищеної, масу офлоксацину, час перемішування, повноту розчинення вищевказаної кислоти.

Повноту розчинення контролюють візуально через оглядове скло реактора, в розчині нерозчинні частки мають бути відсутніми.

Відважують до ємностей на терезах лимонну кислоту моногідрат, Na-КМЦ, МЦ, ПВС і ПВП і послідовно завантажують ці речовини до реактору. Залишають для набухання на 3-4 год. Потім створюють вакуум глибиною від – 0,05 мПа до – 0,07 мПа, включають мішалку і перемішують розчин протягом 15-20 хв до однорідності. Процес перемішування проводять під вакуумом для попередження утворення пухирів повітря. Контролюють час перемішування і глибину вакууму, повноту розчинення полімерів. Повноту розчинення контролюють візуально через оглядове скло реактора, в розчині нерозчинні частки мають бути відсутніми.

В реакторі створюють вакуум глибиною від – 0,05 мПа до – 0,07 мПа і витримують розчин без перемішування протягом 20-40 хв для деаерації; за потребою у випадку піноутворення періодично скидають вакуум для руйнування піни. Контролюють глибину вакууму і рівень піни в реакторі гомогенізатору до припинення піноутворення. Після деаерації контролюють pH розчину, який повинен знаходитися в межах від 3,5 до 5,5. Відважують до ємностей на терезах і послідовно завантажують до реактору розчин офлоксацину у воді. Створюють вакуум глибиною від – 0,05 мПа до – 0,07 мПа, вмикають мішалку і перемішують протягом 5-10 хв до однорідності. Контролюють час перемішування, глибину вакууму. Перевіряють розмір часток суспензії.

Концентрат 1 із збірника за допомогою вакууму передають в збірник з суспензією. Створюють вакуум глибиною від – 0,05 мПа до – 0,07 мПа, вмикають мішалку і перемішують протягом 15-20 хв до однорідності маси.

Відважують до ємностей на терезах і послідовно завантажують до реактору етанол, бензокаїн, мірамістин. Створюють вакуум глибиною від −0,05 мПа до −0,07 мПа, вмикають мішалку і перемішують розчин протягом 5-10 хв до однорідності (розчин 1). Процес перемішування проводять під вакуумом. Контролюють масу речовин, що відважували; повноту їх вивантаження з ємностей і завантаження до реактору, час перемішування і глибину вакууму, повноту розчинення бензокаїну та мірамістину. Повноту розчинення контролюють візуально крізь оглядове скло реактору, розчин має бути однорідним.

Розчин 1 за допомогою вакууму передають в збірник з концентратом 1. Створюють вакуум глибиною від −0,05 мПа до −0,07 мПа, вмикають мішалку і перемішують розчин протягом 10-15 хв до однорідності. Контролюють масу Розчину 1, повноту вивантаження і завантаження до реактору, час перемішування і глибину вакууму.

Відважують до ємностей на терезах і послідовно завантажують до реактору ПГ і гліцерин. Створюють вакуум глибиною від − 0,05 мПа до − 0,07 мПа, вмикають мішалку і перемішують розчин протягом 5-10 хв до однорідності. Процес перемішування проводять під вакуумом для попередження утворення газової емульсії. При відважуванні контролюють масу ПГ та гліцерину, повноту їх вивантаження з ємностей і завантаження до реактору, час перемішування і глибину вакууму, однорідність ПГ та гліцерину. Однорідність контролюють візуально крізь оглядове скло реактору, розчин має бути однорідним. Отриманий розчин за допомогою вакууму передають в збірник з розчином 1 і концентратом 1. Створюють вакуум глибиною від −0,05 мПа до −0,07 мПа, включають мішалку і перемішують суміш до утворення однорідної маси.

Після цього витримують розчин без перемішування упродовж 20-40 хв для деаерації; за потребою у випадку піноутворення періодично скидають вакуум для руйнування піни. Контролюють глибину вакууму та рівень піни в реакторі гомогенізатора до припинення піноутворення (концентрат 2).

З реактору відбирають пробу і контролюють pH; значення pH має бути 4,1 (від 3,5 до 5,5). За потребою проводять коректування pH, додаючи кислоту лимонну моногідрат і розчиняючи її при перемішуванні. Після отримання необхідного значення pH із реактора-гомогенізатора відбирають середню пробу розчину згідно з встановленою стандартною робочою методикою та контролюють на відповідність вимогам НТД на проміжну продукцію «аерозольний розчин нерозфасований». Після отримання позитивних результатів аналізу, розчин із реактору фільтрують крізь вакуумний фільтр до реактора-збірника. Контролюють повноту вивантаження розчину з реактору.

Аерозольні балони завантажують до апарату для миття та сушіння останніх. Вимиті та сухі балони завантажують до автоклава разом із клапанно-розпилювальними механізмами для стерилізації. Стерилізують протягом 10 хв за таких умов: тиск 0,11 ± 0,01 мПа, температура 121 ± 2 ºС. Після закінчення стерилізації в автоклаві створюють вакуум для сушіння простерилізованих компонентів. Простерилізовані аерозольні балони завантажують в автомат ГФ 13, в який з реактор-збірника за допомогою тиску подається концентрат 2. Автомат налаштовують на режим дозування 20,0 г концентрату 2. Періодично проводять контроль маси розфасованого концентрату. Балони з концентратом 2 герметично укупорюють клапаном безперервної дії та вводять у них по 5 г хладону-134а.

Заповнені та укупорені аерозольні балони перевіряють на герметичність шляхом занурення у водяну баню ГФ 14 при температурі 45 ± 5 °С протягом 15 – 30 хв. Товща шару води над штоком клапана має бути на менше 1 см. Не повинно спостерігатися виділення бульбашок газу. Негерметичні балони відправляють на утилізацію. Балони, які пройшли тест на герметичність, відправляють на стадію *пакування аерозольних балонів у пачки.* У пачки вкладають медичні інструкції.

Пачки пакують у групову упаковку. У кожну групову упаковку вкладають листок-вкладку. Перевіряють маркування на груповій етикетці. Готову продукцію відправляють на карантинний склад.

Карантинний склад готової продукції. Із серії готової продукції, сформованої з одного технологічного завантаження, відбирають середню пробу для аналізу за показниками МКЯ.

Після підтвердження відповідності серії препарату МКЯ готовий ЛЗ разом із сертифікатом якості передають на склад готової продукції, де вона повинна зберігатися в сухому місці без попадання прямих сонячних променів при температурі від 2,0 °С до 25,0 °С до відвантаження споживачу.

3.7 Фізико-хімічні дослідження плівкоутворювального аерозолю під умовною назвою АМО-золь

Опис. ЛЗ АМО-золь під час усього терміну зберігання є стабільним. Прозора, безбарвна або злегка жовтуватого кольору рідина зі специфічним запахом. Отримані органолептичні показники свідчать про високу якість ЛЗ АМО-золь.

Однорідність визначали за зовнішнім видом рідини, яка не повинна містити сторонніх домішок та видимих неозброєним оком часток. У результаті дослідження встановлено, що рідина є однорідною у всіх зразках, що контролювались. Результати досліджень фізико-хімічних показників ЛЗ під час зберігання при кімнатній температурі наведено в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Показники фізико-хімічних властивостей плівкоутворювального аерозолю під час зберігання (n = 5; P 95 %)

Показник	№ серії	Зберігання протягом, міс					Відповідність МКЯ
		3	**6**	**12**	**18**	**24**	
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
Товщина плівки 100 – 200 мкм	10.03.20	150 ±2,35	150 ±1,55	150 ±2,48	153 ±1,65	157 ±1,58	Відповідає
	10.04.20	163 ±2,49	165 ±2,52	165 ±2,47	166 ±2,51	166 ±2,53	Відповідає
	14.05.20	155 ±1,58	155 ±1,54	155 ±1,52	155 ±1,57	156 ±1,55	Відповідає

Продовження таблиці 3.10

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
Відносна густина $1,40000 \cdot 10^{-3}$ – $1,43000 \cdot 10^{-3}$ г/см^3	10.03.20	1,40773 ± 0,003	1,40773 ±0,001	1,40774 ±0,003	1,40774 ±0,002	1,40774 ±0,004	Відповідає
	10.04.20	1,40782 ±0,019	1,40782 ±0,015	1,40783 ±0,017	1,40783 0,023	1,40784 ± 0,021	Відповідає
	14.05.20	1,40778 ±0,017	1,40778 ±0,022	1,40778 ±0,019	1,40778 ±0,014	1,40778 ±0,021	Відповідає
Динамічна в`язкість 10 – 40 мПа · с	10.03.20	29,18 ±1,92	29,19 ±1,84	29,17 ±1,79	28,98 ±1,91	28,97 ±1,94	Відповідає
	10.04.20	29,37 ±1,89	29,37 ±1,081	29,36 ±1,83	29,36 ±1,78	29,36 ±1,85	Відповідає
	14.05.20	29,58 ±1,81	29,57 ± 1,86	29,57 ± 1,93	29,54 ± 1,85	29,54 ± 1,94	Відповідає
pH 3,5 – 5,5	14.05.20	4,17 ± 0,02	4,19 ± 0,03	4,18 ± 0,02	4,16 ± 0,01	4,17 ± 0,02	Відповідає
	10.04.20	4,15 ± 0,04	4,18 ± 0,01	4,18 ± 0,03	4,17 ± 0,01	4,18 ± 0,03	Відповідає
	14.05.20	4,11 ± 0,04	4,13 ± 0,01	4,12 ± 0,03	4,11 ± 0,05	4,11 ±0,02	Відповідає
Мікробіологічна чистота	10.03.20	загальне число аеробних бактерій не більш 10^2 в 1 г;					Відповідає
	10.04.20	грибів (сумарно) – не більш 10^1 в 1 г; відсутність *P. aeruginosa*, *S. aureus* в 1 г препарату					Відповідає
	14.05.20						Відповідає

Отриманні дані свідчать, що фізико-хімічні показники ЛЗ АМО-золь знаходяться в межах норми і відповідають вимогам МКЯ під час усього терміну зберігання.

Кольоровість. Тест на кольоровість проводили відповідно до методики ДФУ (метод 11) [69]. Забарвлення препарату відповідає тесту.

Перевірка клапана. Тест проводили відповідно до методики ДФУ (метод 1) [69]. Клапан відкривається при натисканні на розпилювач, надітий на шток клапана і відразу герметично закривається після припинення натискання. Виділення вмісту проходить тільки через отвір розпилювача. Витікання препарату при закритому клапані не відбувається.

Герметичність контейнера. Тест на герметичність проводили відповідно до методики ДФУ (метод 1) [69]. Результати визначення наведені у табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Герметичність контейнера (n=5, P 95 %)

Серія	Термін зберігання, міс						Відповідність МКЯ
	3	*6*	*12*	*18*	*24*	*27*	
10.03.20	+	+	+	+	+	+	Відповідає
10.04.20	+	+	+	+	+	+	Відповідає
14.05.20	+	+	+	+	+	+	Відповідає

Примітка: «+» – балон герметичний; «–» – балон негерметичний.

Тиск всередині контейнера. Тиск всередині *контейнера* вимірювали за допомогою манометра з верхньою межею вимірювання не менше 1 мПа. Контейнер витримували в термостаті протягом 1 год при температурі 20 ± 1 °С. Після цього клапан контейнера приєднували до манометра та вимірювали тиск всередині контейнера. Дослідженнями встановлено, що значення тиску всередині контейнера становить не менше 0,4 мПа протягом всього терміну зберігання – 27 міс (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Показники тиска всередині контейнера (n = 5, P = 95%)

Серія	Термін зберігання, міс						Відповідність МКЯ
	3	*6*	*12*	*18*	*24*	*27*	
10.03.20	0,42 ± 0,02	0,42 ± 0,01	0,42 ± 0,02	0,42 ± 0,01	0,43 ± 0,01	0,43 ± 0,02	Відповідає
10.04.20	0,44 ± 0,01	0,44 ± 0,02	0,43 ± 0,02	0,43 ± 0,01	0,43 ± 0,02	0,43 ± 0,01	Відповідає
14.05.20	0,41 ± 0,02	0,41 ± 0,01	0,42 ± 0,02	0,41 ± 0,01	0,41 ± 0,02	0,41 ± 0,01	Відповідає

Відсоток виходу вмісту контейнера. Визначення відсотка виходу вмісту контейнера контролювали відповідно до методики ДФУ [69]. Відсоток виходу вмісту контейнера має становити не менше 90 % (табл. 3.13).

На підставі проведених досліджень встановлено, що вихід вмісту контейнера відповідає вимогами МКЯ протягом всього терміну зберігання – не менше 90 %.

Таблиця 3.13

Відсоток виходу вмісту контейнера (n = 5, P 95 %)

Серія	Термін зберігання, міс						Відповідність МКЯ
	3	*6*	*12*	*18*	*24*	*27*	
10.03.20	97,43 ± 2,23	97,42 ± 3,31	97,45 ±3,62	97,43 ± 4,49	97,45 ± 3,34	97,48 ± 4,53	Відповідає
10.04.20	97,57 ± 3,64	97,48 ± 3,19	97,47 ± 2,12	97,44 ± 4,09	97,48 ± 4,17	97,45 ± 4,37	Відповідає
14.05.20	97,84 ± 3,18	97,83 ± 4,73	97,84 ± 3,38	97,84 ± 4,37	97,87 ± 4,16	97,85 ± 3,44	Відповідає

Визначення середньої маси препарату в одній дозі. Випробування проводили відповідно до вимог ДФУ [69]. Середня маса однієї дози повинна становить від 200 мг до 300 мг.

Отже, на основі проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень нами розроблено склад та технологію плівкоутворювального аерозолю під умовною назвою АМО-золь.

Показники якості плівкоутвоювального аерозолю наведено в табл. 3.14

Таблиця 3.14

Показники якості плівкоутвоюючого аерозолю

№ з/п	Найменування показника	Допустимі норми	Методи контролю
1	*2*	*3*	*4*
1	Опис	Прозора, безбарвна або злегка жовтуватого кольору рідина зі специфічним запахом	п.1 МКЯ, візуальний
2	Однорідність	Однорідний	п. 2 МКЯ, ДФУ, 2.2.29
3	pH	3,5 – 5,5	п. 3 МКЯ, ДФУ, 2.2.29
4	Ідентифікація - бензокаїн - мірамістин - офлоксацин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	п. 4.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, метод ВЕРХ
5	Кольоровість	Забарвлення препарату має бути не інтенсивніше за еталон Y_6	п. 5 МКЯ, ДФУ,*2.2.2, метод II*

Продовження таблиці 3.14

1	*2*	*3*	*4*
6	Товщина плівки, мкм	100 – 200 мкм	п. 6 МКЯ, ДФУ, 2.2.29
7	Відносна густина, г/см^3	1,40000·10^{-3} –1,43000·10^{-3}	п. 7 МКЯ, ДФУ, 2.2.29
8	Динамічна в`язкість, мПа с	20 – 40	п. 8 МКЯ, ДФУ, 2.2.29
9	Випробування аерозольної упаковки: - перевірка балона на герметичність	Повинен бути герметичним	п. 9.1 МКЯ, ДФУ, «Лікарські засоби, що
	-перевірка клапана	Клапан повинен відкриватися при натисканні на розпилювач, надітий на шток клапана і відразу герметично закриватися після припинення натискання. Виділення вмісту повинно проходити тільки через отвір розпилювача. Витікання препарату при закритому клапані не допускається.	знаходяться під тиском», *метод І*»
10	Визначення середньої маси препарату в одній дозі	Середня маса однієї дози має бути від 200 мг до 300 мг	п. 10 МКЯ, ДФУ, «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском»
11	Визначення відсотку виходу вмісту балона	Не менше 90 % від маси вмісту балону	п. 11 МКЯ, ДФУ, «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском»
12	Мікробіологіч-на чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) − не більше 10^{2}КУО/мл; загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС)−не більше 10^{1}КУО/мл. Не допускається наявність *S. aureus та P. aeruginosa* в 1 мл.	п. 12 МКЯ, ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4.

Продовження таблиці 3.14

1	*2*	*3*		*4*
13	Кількісне визначення - бензокаїн - мірамістин - офлоксацин	*При випуску:* Від 47,5 мг до 52,5 мг в 1 г. Від 4,75 мг до 5,25 мг в 1 г. Від 0,95 мг до 1,05 мг в 1 г.	*Протягом терміну зберігання:* Від 45,0 мг до 55,0 мг в 1 г. Від 4,50 мг до 5,50 мг в 1 г. Від 0,90 мг до 1,10 мг в 1 г.	п. 13.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, метод ВЕРХ п. 14.2 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, метод ВЕРХ п. 14.3 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, метод ВЕРХ
14	Супровідні домішки: бензокаїн	амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь яка індивідуальна домішка – не більше 0,1 %; будь яка невідома домішка – не більше 0,1 %. Сума домішок – не більше 1,0 %		п. 15 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, метод ВЕРХ
15	Тиск всередині контейнера	0,4 мПа		п. 2 МКЯ, ДФУ, 2.2.29
16	Герметичність контейнеру	Повинен бути герметичним		п. 2 МКЯ, ДФУ, 2.2.29
17	Упакування	аерозольні балони		п. 18 МКЯ
18	Термін і умови зберігання	2 роки при температурі + 2 – + 25 °С		п. 19 МКЯ, ДФУ, 2.2.29

Технологія виробництва плівкоутворювального аерозолю під умовною назвою АМО-золь апробована на базі АО «Стома» (м. Харків).

Результати наукових положень викладені у методичних рекомендаціях «Основа для плівкоутворювального аерозолю» (узгоджені Департаментом реалізації політик МОЗ України від 25.11.2019 р.) (Додаток М).

Результати досліджень цього розділу висвітлено у таких публікаціях [59, 63, 134, 171, 177, 220, 395, 397, 399, 402, 403].

Висновки до розділу 3

1. На основі фізико-хімічних, біофармацевтичних та фізико-механічних досліджень обґрунтовано склад та технологію плівкоутворювального аерозолю з анестезуючою та антимікробною дією.

2. Проведені фармакотехнологічні дослідження щодо обґрунтування якісно-кількісних характеристик основи плівкоутворювального аерозолю на основі визначення динамічної в`язкості (10-40 мПа·с) та осмотичної активності: Na-КМЦ (1,5 %); МЦ (1,5 %); ПВС (1,5 %); ПВП (1,5 %); етанол (35 %), ПГ (2,5 %); ПЕО 400 (5,0 %).

3. Біофармацевтичними дослідженнями in vitro та in vivo обґрунтовано концентрацію та спосіб введення АФІ до складу плівкоутворювального аерозолю: бензокаїн (5 %) у формі розчину в етанолі, мірамістин (0,01 %) – розчин в ПЕО 400 і ПГ, а офлоксацин – (0,1 %) у формі розчину в воді з послідуючим додаванням до розчину Na-КМЦ і МЦ.

4. Як регулятор величини pH розчину концентрату модельного обґрунтована концентрація кислоти лимонної моногідрату (0,03 %).

5. Встановлена оборнено пропорційна залежність температури ведення технологічного процесу від щільності розчину концентрату: з підвищенням температури від 10 ºС до 30 ºС щільність лінійно зменшується.

Реологічними дослідженнями доведено низьку кінематичну (16,32 – 9,26 $мм^2 \cdot с^{-1}$) та динамічну в’язкість (10 – 40 мПа·с) розчину концентрату в межах температур від 15 ºС до 30 ºС, що стає на перешкоді створенню факторів ризику в ході ведення технологічного процесу при дозуванні препарату до балонів.

Показано, що низька в’язкість дозволить клапанно-розпилювальній системі ефективно переводити рідину до струменю аерозолю.

6. Технологічними дослідженнями встановлено оптимальну концентрацію пропеленту хладон-134а у кількості 10 %. Це забезпечує найвищий відсоток виходу вмісту аерозольного балона (98,24 ± 6,83 %) та дозволяє отримати плівку з плавним типом видачі та задовільними

характеристиками плівки: безбарвна плівка з гладкою блискучою поверхнею; товщина 100 – 200 мкм; час висихання плівки (10-15 хв).

7. Визначені фізико-хімічні показники плівкоутворювального аерозолю під умовною назвою АМО-золь, що дозволило встановити їх специфікаційні характеристики фармакотехнологічної якості: товщина плівки – 153±1,65 мкм (при нормі 100 – 200 мкм); відносна густина – 1,40774±0,003·10^{-3} г/$см^3$ (при нормі 1,40000·10^{-3} –1,43000 ·10^{-3} г/$см^3$); динамічна в`язкість – 30 мПа·с (при нормі 10–40 мПа·с); pH – 4,18± 0,03 (при нормі 3,5-5,5).

8. Технологію плівкоутворювального аерозолю під умовною назвою АМО-золь апробовано на АО «Стома» (м. Харків). Наукова новизна захищена патентом України 142295 А61К 9/12 «Лікарський засіб у формі плівкоутворювального аерозолю антимікробної та анестезуючої дії».

РОЗДІЛ 4
ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТВОРЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АНЕСТЕЗУЮЧОЇ, АНТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

Мета наших досліджень полягає у виборі оптимального поєднання АФІ та допоміжних речовин для створення комплексних препаратів місцевої дії у формі м'яких ЛЗ із анестезуючою, антимікробною та протизапальною активністю для лікування поранених на різних етапах медичної евакуації.

4.1 Обґрунтування складу допоміжних речовин при створенні м'яких лікарських засобів

При виборі основи враховували фізико-хімічні властивості АФІ, стабільність, здатність до вивільнення із мазевої основи.

Враховуючи медико-біологічні вимоги до МЛЗ для лікування ран нами для розробки ЛФ застосовані гідрофільні та гідрофільно-ліпофільні основи з певною осмотичною активністю (в залежності від стадії ран). Як гідрофільні допоміжні речовини застосовували поліетиленгліколі з різною молекулярною масою (400; 1500; 6000); високо молекулярні сполуки (полімери) – ксантанову та гуарову камеді, похідні целюлози, ПВП, ПВС, пластифікатори – ГНР (гліцерин, ПГ, ПЕО 400) [47, 48, 93]. Для конструювання гідрофільно-ліпофільної основи нами використано ПАР (емульгатори першого та другого роду), масло (мінеральне), вазелін (табл. 4.1).

З метою вибору оптимального (з точки зору медико-біологічних вимог) складу основ для МЛФ нами на першому етапі проведені дослідження щодо їх термо-колоїдної стабільності (розд. 2), що дозволить прогнозувати стійкість у процесі виробництва та зберігання (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Якісно-кількісні характеристики експериментальних модельних зразків основ для розробки крему та гелю

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

Результати досліджень представлені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Випробування стабільності модельних зразків

№ з/п	Термостабільність		Колоїдна стабільність
	Витримування в термостаті	Заморожування	
1, 2, 4, 9, 13	+	+	-
5, 6, 7	–	+	+
14, 18, 19	+	–	+
3, 8, 10, 11, 12, 15, 16, 17	+	+	+

Експериментально доведено, що зразки 3, 8, 10-12, 15-17 проявляють термо-колоїдну стабільність. Тому вони будуть використані для подальших досліджень [172, 177, 178].

Важливим етапом розробки МЛЗ для зовнішнього застосування є дослідження реологічних, структурно-механічних властивостей основ-носіїв (табл. 4.3 – 4.5, рис. 4.1 – 4.3).

Таблиця 4.3

Реологічні властивості зразків №3 і №8

Швидкість зсуву, Dr, $с^{-1}$	Напруга зсуву, Па		Ефективна в'язкість, Па·с		Швидкість зсуву, Dr, $с^{-1}$	Напруга зсуву, Па		Ефективна в'язкість, Па·с	
	Зразок №					Зразок №			
	3	*8*	*3*	*8*		*3*	*8*	*3*	*8*
3	56,8	34,1	18,9	11,4	1312	426,4	377,8	0,3	0,3
5,4	75,8	64,5	14,0	11,9	729	385,4	364,5	0,5	0,5
9	95,7	90,6	10,6	10,1	437,4	321,3	289,3	0,7	0,7
16,2	113,2	114,6	6,9	7,1	243	300,8	241,2	1,24	1,0
27	198,6	143,5	7,4	5,3	145,8	286,7	203,5	1,9	1,4
48,6	268,5	169,8	5,5	3,5	81	258,7	179,4	3,2	2,2
81	321,1	236,7	3,9	2,9	48,6	224,1	139,1	4,6	2,9
145,8	335,6	265,1	2,3	1,8	27	200,0	100,4	7,4	3,7
243	364,7	285,8	1,5	1,2	16,2	174,2	88,9	10,8	5,5
437,4	382,4	321,4	0,9	0,7	9	125,5	74,5	13,9	8,3
729	401,7	398,7	0,6	0,5	5,4	101,3	58,2	18,8	10,8
1312	426,4	383,2	0,2	0,3	3	84,5	31,2	28,2	10,4

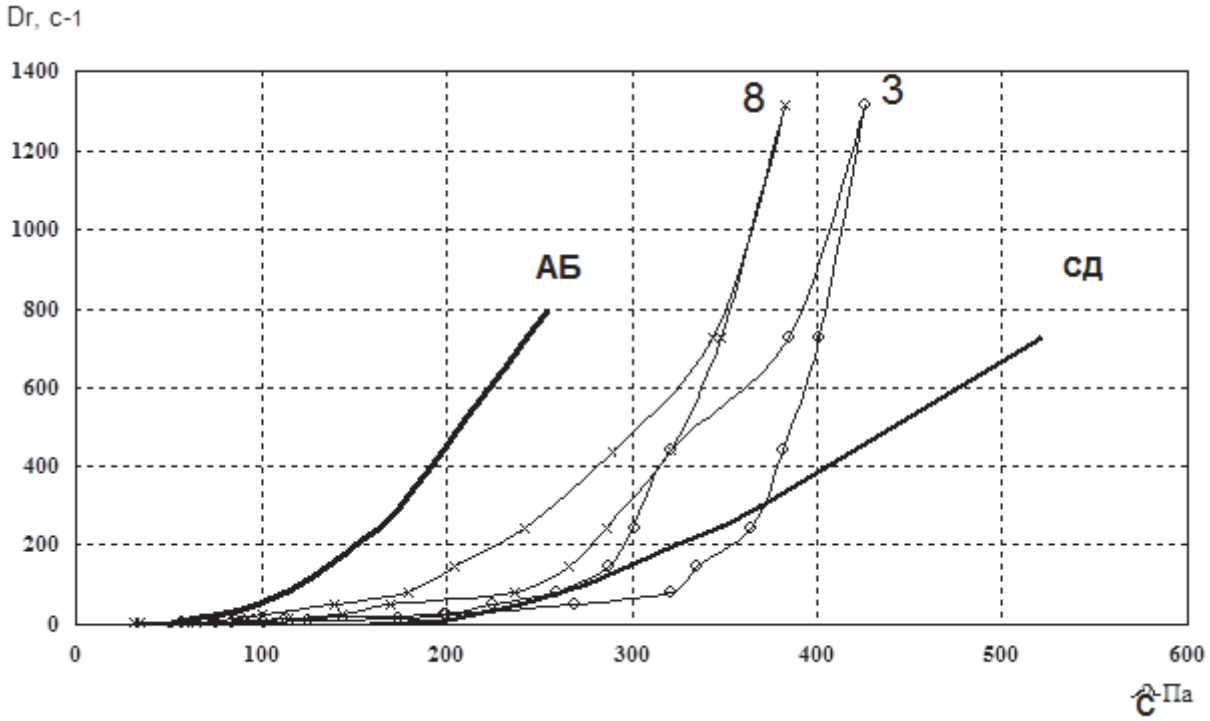


Рис. 4.1 Реограма зразків № 3 і № 8

Таблиця 4.4

Реологічні властивості зразків №№10, 11, 12

Швид-кість зсуву, Dr, $с^{-1}$	Напруга зсуву, Па			Ефективна в'язкість, Па·с			Швид-кість зсуву, Dr, $с^{-1}$	Напруга зсуву, Па			Ефективна в'язкість, Па·с		
	Зразок №			Зразок №				Зразок №			Зразок №		
	10	*11*	*12*	*10*	*11*	*12*		*10*	*11*	*12*	*10*	*11*	*12*
3	75	79	103	25	26	34	1312	321	341	341	0,2	0,3	0,3
5,4	98	85	128	18,1	15,7	23,7	729	259	244	314	0,4	0,3	0,4
9	113	114	138	12,5	12,7	15,3	437	239	203	265	0,5	0,5	0,6
16,2	136	137	156	8,4	8,5	9,6	243	213	173	214	0,9	0,7	0,9
27	159	168	184	5,9	6,2	6,8	145,8	185	132	201	1,3	0,9	1,4
48,6	183	191	191	3,8	3,9	3,9	81	158	96	183	1,9	1,9	2,3
81	201	226	217	2,5	2,8	2,7	48,6	102	84	165	2,1	1,7	3,4
145,8	224	248	235	1,5	1,7	1,6	27	95	72	147	3,5	2,7	3,0
243	248	263	254	1,0	1,1	1,0	16,2	78	65	121	4,8	4,0	7,5
437,4	271	297	287	0,6	0,7	0,7	9	62	52	102	6,9	5,8	11,3
729	299	321	332	0,4	0,4	0,5	5,4	42	48	83	7,8	8,9	15,4
1312	322	366	356	0,2	0,2	0,2	3	27	31	67	9	10,3	23

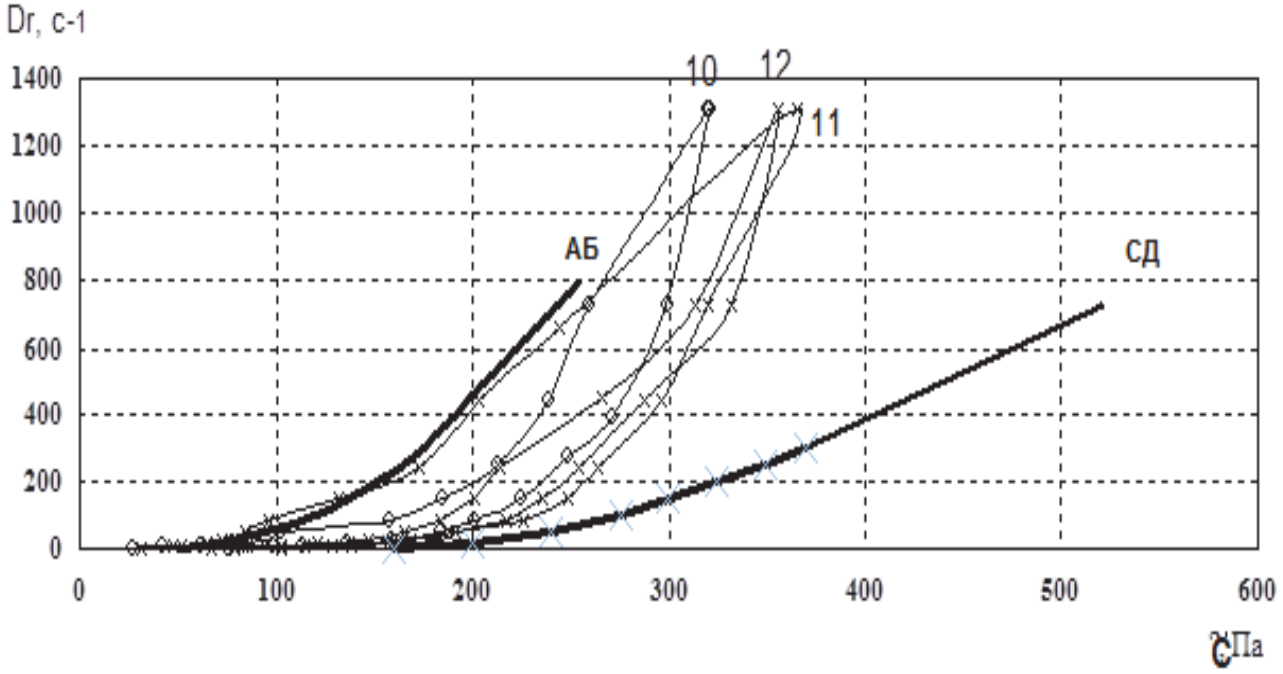


Рис. 4.2 Реограма зразків №№10 – 12

Таблиця 4.5

Реологічні властивості зразків №№15, 16, 17

Швид-кість зсуву, Dr, c^{-1}	Напруга зсуву, Па			Ефективна в'язкість, Па·с			Швид-кість зсуву, Dr, c^{-1}	Напруга зсуву, Па			Ефективна в'язкість, Па·с		
	Зразок №			Зразок №				Зразок №			Зразок №		
	15	*16*	*17*	*15*	*16*	*17*		*15*	*16*	*17*	*15*	*16*	*17*
3	134	98	87	44,7	32,7	29	1312	563	302	324	0,4	0,2	0,2
5,4	149	125	95	27,6	23,1	17,6	729	421	287	289	0,6	0,4	0,4
9	165	134	121	18,3	48,9	13,4	437	332	265	243	0,8	0,6	0,6
16,2	189	144	143	11,7	8,9	8,8	243	278	223	197	0,8	0,6	0,6
27	214	176	178	7,9	6,5	6,6	145,8	204	204	186	1,1	1,1	0,8
48,6	243	183	201	5	3,7	4,1	81	106	179	167	1,3	2,2	2,1
81	287	204	132	3,5	2,5	1,6	48,6	89	156	132	1,8	3,2	2,7
145,8	331	211	266	2,3	1,4	1,8	27	84	138	114	3,1	5,1	4,2
243	386	236	276	1,6	0,9	1,1	16,2	64	115	97	3,9	7,1	5,9
437,4	452	276	302	1,0	0,6	0,7	9	44	102	69	4,9	11,3	7,7
729	527	298	331	0,7	0,4	0,5	5,4	34	81	58	6,3	15	10,7
1312	579	321	378	0,4	0,2	0,3	3	23	72	45	7,8	24	15

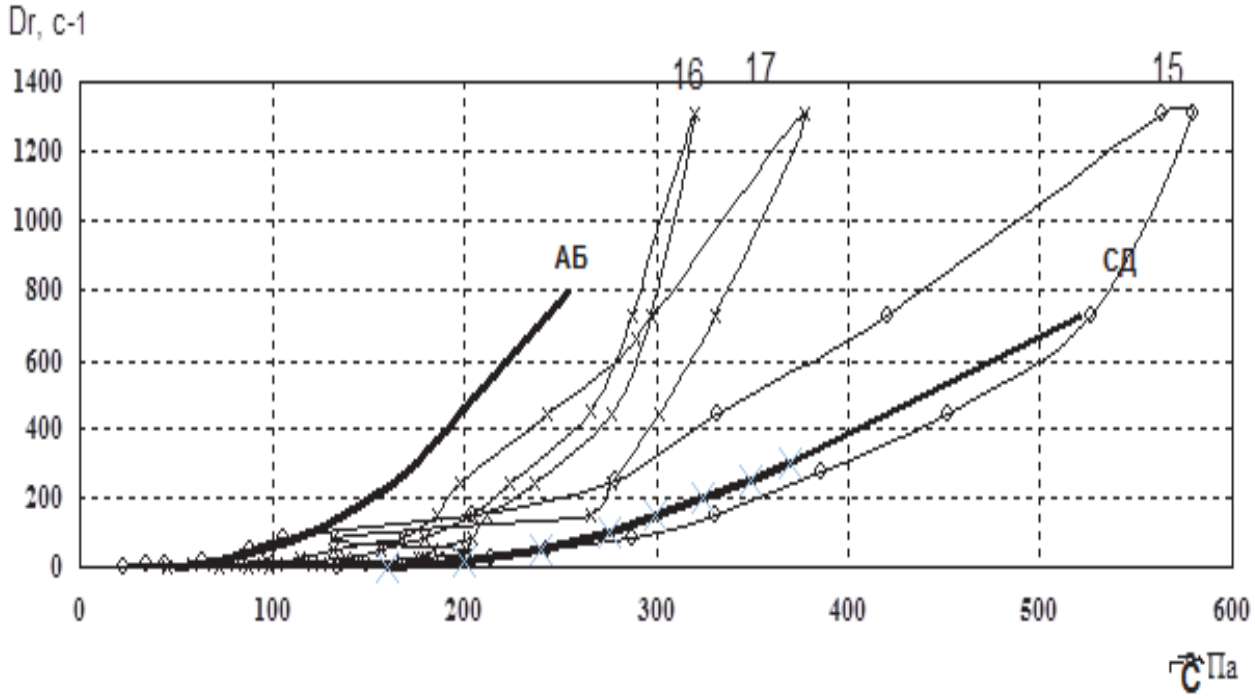


Рис. 4.3 Реограма зразків №№15 – 17

Аналіз даних рис. 4.1 – 4.3 показав, що криві зразків № 3 і № 15 виходять за межи реологічного оптимуму. Тому дані зразки були виключені з наших подальших досліджень.

На наступному етапі досліджень нами вивчено осмотичні властивості зразків №№8, 10, 11, 12, 16 і 17 (рис. 4.4).

Порівняльний аналіз отриманих даних показує, що найвищою осмотичною активністю володіє зразок №8 (194 % через 120 хв), що обумовлено наявністю високомолекулярного і низькомолекулярного ПЕГ [222, 233, 484].

Модельні зразки № №10 – 12 характерні для крему. Осмотична активність через 120 хв для зразка №10 складає 121 %, для зразка №11 – 115 % і 94 % для зразка №12. Осмотична активність 121 % обумовлено наявністю у складі зразка №10 ПАР у загальної кількості 12 % та ГНР (15 %). Зразок №11 відзрізняється від складу зразка №10 наявністю вазеліну, що приводить до деякого зменшення осмотичної активності зразка.

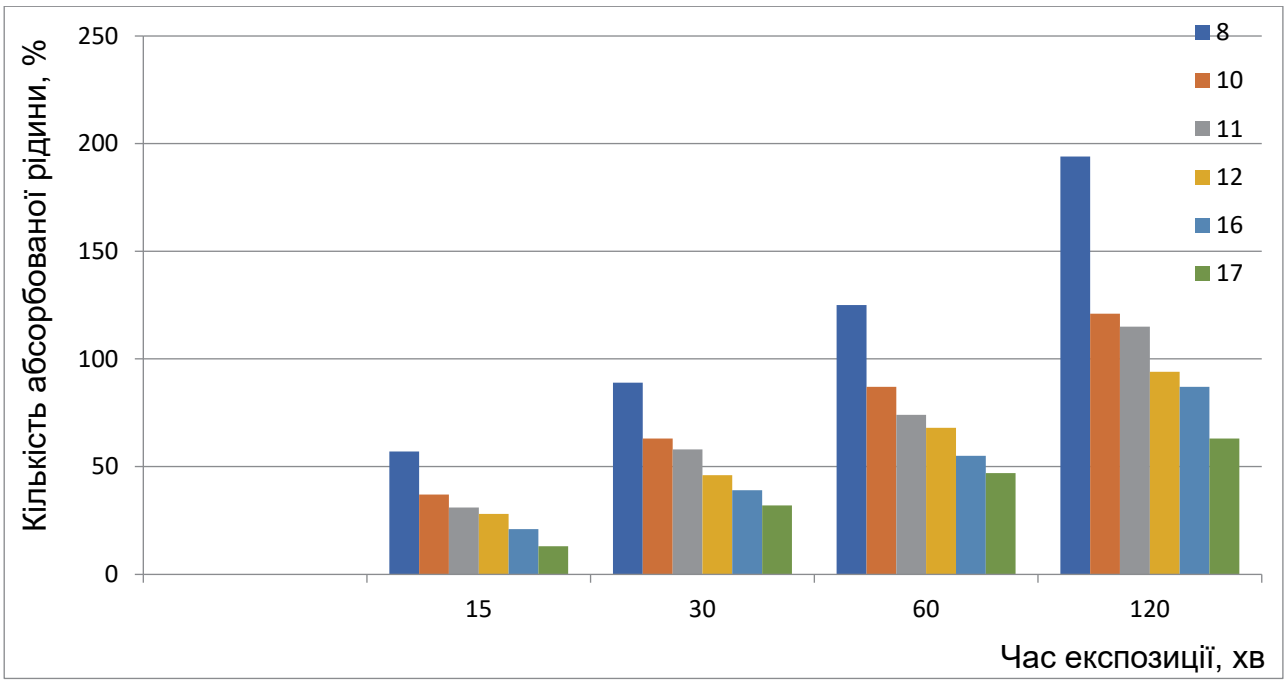


Рис 4.4 Осмотична активність модельних зразків № №8, 10 – 12, 16, 17.

Кількість ПАР у модельному зразку №12 складає 5 %. До складу також введено гель карбопол (1 %). Завдяки чому кількість абсорбованої рідини менше на 1,3 рази в порівнянні з зразком №10. Тобто осмотична активність залежить від типу та кількості допоміжних речовин, що входять до складу модельних зразків.

Модельні зразки №16 і №17 мають гелеподібну структуру з осмотичною активністю 87 % (гель карбополу 1 % і флогель 700 0,45 %) і 63 % (гель Flocare ET58 2 % і флогель 700 0,45 %) відповідно.

Виходячи з медико-біологічних вимог до лікування ран 2 та 3 стадії, нами виключено модельний зразок 8 (через можливий осмотичний шок тканин). Нами обрано зразки №10 і №11, які за консистенцією та реограмами відповідають крему. Однак, враховуючи кількість абсорбованої рідини і стадію рани – 2 стадія, нами для подальших досліджень буде обраний модельний зразок №10.

Для лікування ран 3 стадії оптимальною є використання гелю. Порівняльна оцінка осмотичної активності зразків №16 і №17 показав доцільність вибору зразка №16 з осмотичною активністю 87 %.

Таким чином нами для подальших досліджень обрано модельні зразки №10 і №16, які за фізико-механічним властивостям відповідають крему та гелю.

У подальшому нами обґрунтовано спосіб введення АФІ до складу основи м’яких ЛЗ (крем, гель). Для цього нами вивчено розчинність АФІ в допоміжних речовинах, що входять до складу основи крему та гелю [233, 246, 276].

Враховуючи клінічний та фармацевтичний досвід лікування ран різних стадій нами було прийняті рішення до складу крему ввести такі АФІ: мірамістин (антимікробний засіб), бензокаїн (анестезуючий засіб) і CO_2 екстракт ромашки (протизапальний, ранозагоювальний та антимікробний засіб).

Крем пропонується для лікування II фази, а гель – для лікування ран у III фазі ранового процесу.

До складу основи гелю планується введення CO_2 екстракту ромашки та мірамістину.

При виготовленні ЛЗ необхідною умовою є вивчення фармацевтичних факторів, які впливають на якість готового препарату. Обґрунтований вибір складу і технології ЛФ залежить від раціонального підходу до способу введення АФІ в основу із врахуванням їх фізико-хімічних властивостей. Тому, метою нашого дослідження стало проведення дисперсійного аналізу АФІ розроблених МЛЗ, зокрема – мірамістину, бензокаїну і CO_2 екстракту ромашки.

4.2 Обґрунтування способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу основ м’яких лікарських засобів

Трансдермальний шлях введення АФІ для забезпечення топічної дії має важливу перевагу – безпосередньо доставку їх до хворого органу. Велика кількість ліків, які вводяться через шлунково-кишковий тракт або парентерально, не мають здатності накопичуватися в досить високих концентраціях у дермі шкіри та не є дерматотропними. Спроби підвищення фармакотерапевтичних концентрацій лікарських речовин у шкірі ведуть до появи побічних ефектів внаслідок збільшення доз рідких або твердих ЛФ. Тоді як аплікаційне застосування лікарських речовин, навпаки, не має багатьох з перелічених факторів та недоліків [276].

Шляхом аплікаційного нанесення лікарських препаратів можна вирішити наступні завдання: ввести АФІ до епідермісу, дерми, в роговий шар, волосяних фолікулів, сальних залоз, зберегти лікарську речовину без проникнення вглиб шкіри, або, не затримуючи речовини в шкірі, ввести її до організму з метою надання системної терапевтичної дії. Шкіра представляє собою комплексну систему розташованих один за одним шарів з різними функціональними, структурними та фізико-хімічними властивостями [134, 276]. Механізм проникнення екзогенних речовин скрізь шкіру є складним багатофакторним різноманітним процесом, що пов'язаний зі складною морфологією шкіри. Шкіра є поліфункціональною мембраною. В ролі депо виступає неушкоджений кератиновий шар, через який лікарські препарати проникають у глибокі шари дерми шкіри. У роговому шарі, крім того, присутні полярні й неполярні шари. Будь-яка ЛР, перш ніж пенетрувати через ці функціональні бар’єри, має вступити в контакт з водно-ліпідною мантією та роговим шаром клітин [276].

Є багато факторів, які впливають на проникність діючих речовин: стан водно-ліпідного шару шкіри; відмінності генетичного та гуморального характеру; якість речовин, які контактують, застосування пенетраторів, товщина стінок клітин та їх реакція, чинники зовнішнього середовища, наявність ушкоджень шкіри [276].

Важливо розуміти, що під проникністю шкіри мають на увазі поєднання різних за своїми механізмами процесів. Пенетрація (із зовнішнього середовища до шкіри і навпаки) буде різною для водо- та жиророзчинних речовин, також для низько та високо молекулярних сполук, що або прискорює, або гальмує процес проникнення. Також мають значення локалізація ділянки шкіри, ступінь її зволоження, бар’єрність рогового шару та його товщина. Особливий вплив на проникність активних речовин в шкіру має ліпідний шар. Ці фактори важливі для практики, тому що від цих особливостей при розробці ЛФ, залежить вибір неводних розчинників. [276].

Тому проведення мікроскопічного аналізу активних речовин та вивчення їх розчинності є необхідним для визначення властивостей об’єктів дослідження.

Ступінь дисперсності та визначення лінійних розмірів часток (ДФУ, І вид. доп. 2 п. 2.9.37 с. 162) проводили за допомогою електронного мікроскопа «Conus Academy» із вбудованою фотокамерою ScopeTek. Наважку порошку розводили нерозчинною рідиною, наносили на предметне скло та випаровували розчинник. Отримання та обробку фотографій проводили за допомогою програмного забезпечення Scope Photo (version 3.0.12.498) [276].

Дослідження проводили на п’яти серіях (по 5 зразків у кожній) [276]. Результати визначення розчинності АФІ наведені в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Розчинність активних фармацевтичних інгредієнтів

№ зразка	Розчинник	Бензокаїн	Мірамістин	CO_2 екстракт ромашки
1	Вода очищена	дуже малорозчинний	розчинний	не розчинний
2	Етанол 96 %	розчинний	розчинний	малорозчинний
3	ПГ	малорозчинний	малорозчинний	малорозчинний
4	ПЕО 400	малорозчинний	малорозчинний	розчинний

Результатами досліджень встановлено, що розчинність АФІ (при температурі $20 \pm 5\ ^0$C) залежить від виду розчинника. З даних табл. 4.6 видно, що бензокаїн дуже мало розчинний у воді, а CO_2 екстракт ромашки – не розчинний у воді. Мікрофотозйомки показали збереження розмірів і форм часток АФІ в одержаних суспензіях.

Вивчення фізико-хімічних властивостей бензокаїну показало, що він легкорозчинний у етанолі, малорозчинний в ПЕО 400 і ПГ, дуже мало – у воді.

В залежності від розчинника спостерігається зміна розміру часток в ряду вода – ПЕО 400 – ПГ – етанол від 5 мкм (у воді) до 0,01 мкм (у ПГ). Результати досліджень наведено на рис. 4.5.

Розчинність мірамістину змінювалася в ряді вода – етанол – ПГ – ПЕО 400 із зміною розміру частинок від 0,8 (у воді) до 0,01 (у ПЕО 400) мкм. Аналіз даних рис 4.6 показав, що суспензія мірамістину у ПГ представлена у формі

кристалічної, дрібнодисперсної субстанції з частками пластинчастої форми, білого кольору.

Рис. 4.5 Суспензії бензокаїну в різних розчинниках: 1 – вода, 2 – ПЕО 400, 3 – ПГ, 4 – етанол 96 %

Найменший розмір часток мірамістину спостерігався в суспензії з ПЕО 400 і становив 0,01 мкм (рис. 4.6).

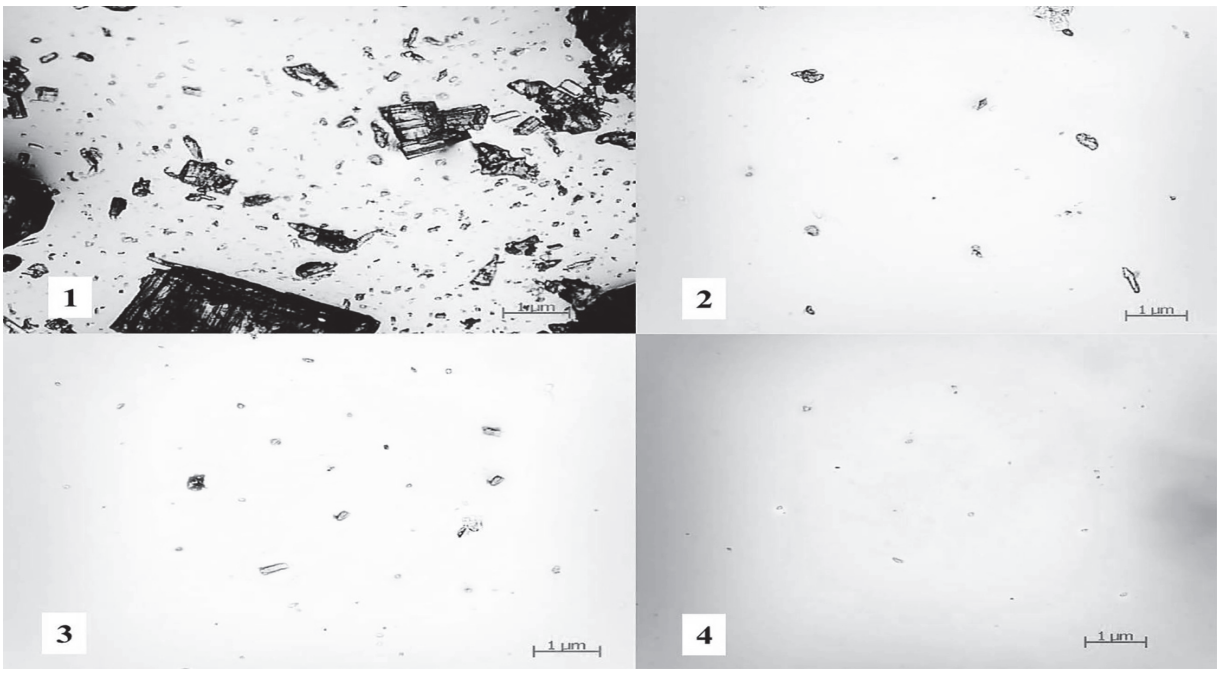


Рис. 4.6 Суспензії мірамістину в різних розчинниках: 1 – ПГ, 2– ПЕО 400; 3 – вода, 3 – етанол 96 %

CO_2 екстракт ромашки у воді являє собою завись бурого кольору з частинками невизначеної форми і розміром від 1,5 мкм до 0,001 мкм. Найменший розмір часток (0,001 мкм) і рівномірний розподіл спостерігався в ПЕО 400 (рис. 4.7).

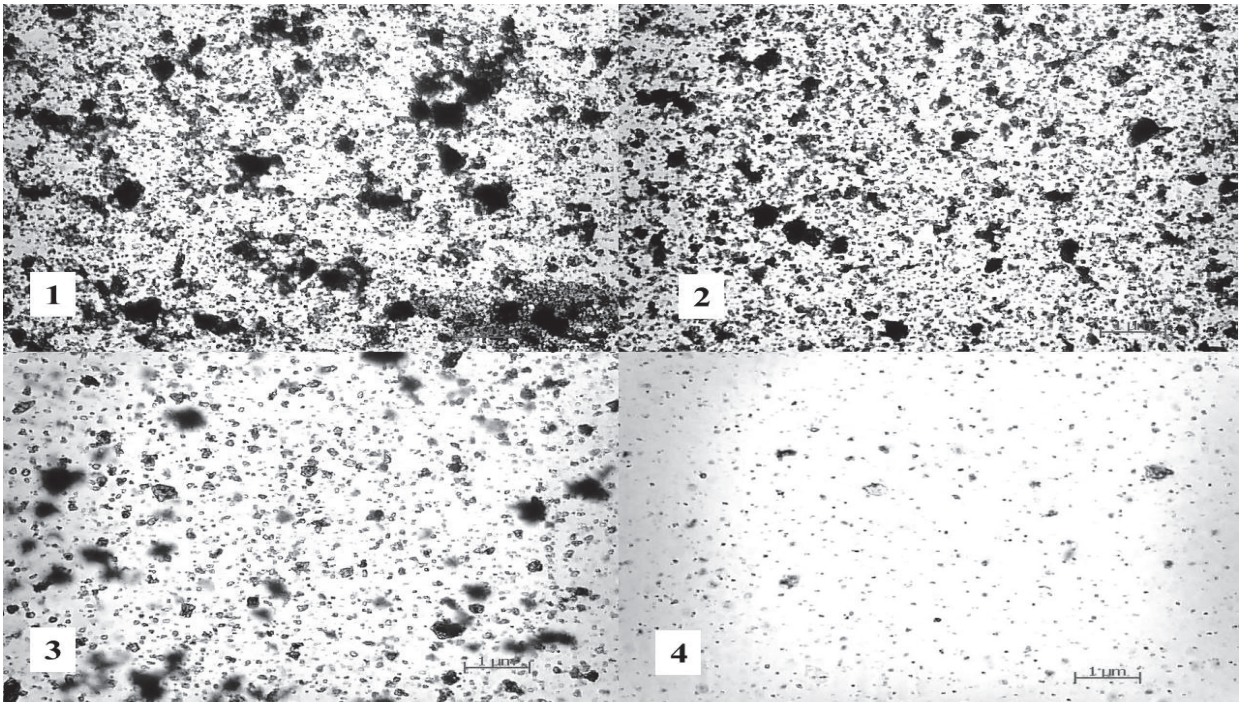


Рис. 4.7 Суспензії CO_2 екстракту ромашки в різних розчинниках: 1 – вода, 2 – етанол 96 %, 3 – ПГ, 4 – ПЕО 400

Таким чином, результатами досліджень показано, що мірамістин і CO_2 екстракт ромашки мають найменший розмір часток і рівномірний розподіл в ПЕО 400, а бензокаїн – в етанолі.

Використання бензокаїну у формі спиртового розчину у складі крему для лікування ранового процесу може спричинити подразнення шкіри, тому нами обраний спосіб введення бензокаїну до складу крему у формі суспензії з ПГ.

Важливим моментом обгрунтування складу емульсійної основи є визначення кількісного вмісту ГНР тому, подальшим завданням було провести дослідження з визначення максимальної розчинності АФІ в обраних розчинниках за сухим залишком на фільтрі. Суспензійні зразки активних компонентів з зазначеними концентраціями у зазначених розчинниках в

співвідношеннях АФІ до розчинника 1:1, 1:2, 1:3, 1:4. Встановлення розчинності проводили методом визначення залишкової маси на фільтрі. Для дослідження готували суспензію, яка складалася з CO_2 екстракту ромашки з мірамістином та ПЕО 400, дослідження бензокаїну проводилися окремо у формі суспензії з ПГ. Суспензії, що отримали фільтрували під вакуумом через паперовий фільтр, змочений розчинником, після чого фільтр висушували. Для визначення розчинності розраховували величину як різницю між початковою її масою та кількістю залишкової речовини на фільтрі. Результати досліджень наведені в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Визначення максимальної розчинності активних компонентів (n=5, P 95 %)

АФІ/розчинник	Співвідношення	Початкова маса, г	Маса на фільтрі, г	Результати, г
Бензокаїн/ПГ	1:1	5,0	4,00±0,02	0,99±0,01
	1:2		2,80±0,02	2,10±0,02
	1:3		2,86±0,04	2,10±0,06
	1:4		2,82±0,05	2,10±0,05
Суміш CO_2 екстракту ромашки та мірамістину/ПЕО400	1:1	3,5	3,20±0,05	0,20±0,03
	1:2		2,90±0,06	0,50±0,01
	1:3		2,48±0,08	0,86 ±0,01
	1:4		2,52±0,08	0,90±0,02

З табличних даних видно, що максимальну розчинність бензокаїн має з ПГ при співвідношенні 1:2. Подальше збільшення концентрації рідини не призводить до збільшення кількості бензокаїну у фільтраті.

Найвищий ступінь розчинності суміші CO_2 екстракту ромашки та мірамістину спостерігається при співвідношенні з ПЕО 400 як 1:3 (3,5 г суміші активних речовин до 10,5 г ПЕО 400).

Так як оптимальний температурний режим для отримання емульсійного крему складає від 70 до 80 ^{0}С, тому наступним етапом було вивчення розчинності АФІ при даній температурі. Дослідження показали, що підвищення температури призводить до певного (до 5 %) збільшення розчинності часток мірамістину в усіх розчинниках. Це дозволить знизити необхідну кількість розчинника до 10,0

г. Розчинність бензокаїну та CO_2 екстракту ромашки при підвищенні температури не змінилася.

Отже, нами визначено, що фізико-хімічні властивості АФІ впливають на раціональний вибір складу і технології ЛФ. Для отримання препарату належної якості необхідний раціональний підхід до способу введення АФІ до основи [228, 234].

За результатами мікроскопічних досліджень доведено, що мірамістин і бензокаїн є полідисперсними кристалічними субстанціями, що мають частинки в різних розчинниках розміром від 0,01 до 0,8 мкм (мірамістин), від 0,01 до 5 мкм (бензокаїн), та CO_2 екстракт ромашки характеризується розміром часток від 0,001 мкм до 1,5 мкм.

Таким чином, нами обґрунтовано оптимальний спосіб ведення АФІ до складу крему та гелю: CO_2 екстракт ромашки та мірамістин раціонально вводити у формі суспензії з ПЕО 400, бензокаїн – з ПГ [284].

4.3 Встановлення оптимальної концентрації CO_2 екстракту ромашки, мірамістину та бензокаїну у складі опрацьованих м'яких лікарських засобів

CO_2 екстракт ромашки. Активною фарамацевтичною субстанцією суцвіть ромашки є ефірна олія у кількості до 1 %. Цей показник у зверхкричному CO_2 естракті (Chamomilla Extract) складає 16 %. Склад ефірної частини представлений у більшій кількості хамазуленом (15 %), а також іншими сесквитерпенами і монотерпенами (лактони, сесквитерпенові оксиди, спирти), ефірами. Більше того, до складу входять токофероли, фітостероли, кислоти, жирні спирти та багато інших БАР [3, 6, 11, 400]. Варто зазначити, що такий хімічний склад забезпечує досить широку фармакотерапевтичну дію препаратів, виготовлених на основі обраної рослинної сировини. Найбільшу цінність мають антимікробні та бактерицидні властивості ромашки, виявлені в ході багатьох досліджень (розд. 1).

Поєднання антимікробних компонентів синтетичного походження з рослинними компонентами у складі ЛЗ виправдано з точки зору пришвидшення терапевтичного ефекту і скорочення терміну лікування. Тому, розробка нових комбінованих ЛЗ антимікробної дії [5, 8 228] на основі компонентів синтетичного походження та БАР рослинного походження є актуальною задачею фармацевтичної науки.

Дослідження антимікробної активності зразків проводили на базі кафедри клінічної імунології та мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти під керівництвом проф. С. В. Бірюкової (Додаток И).

При вимірюванні (з точністю до 1 мм) зон пригнічення росту тест-культур орієнтувались на зону повного пригнічення видимого росту тест-мікроорганізмів.

Кількість мікроорганізмів в суспензії одночасно підтверджували методом прямого висівання на чашки Петрі зі стерильним поживним середовищем СКА, перераховуючи КУО/мл. Кожну партію готових поживних середовищ перевіряли на стерильність і ростові властивості.

Відповідне розплавлене агаризоване поживне середовище, що було охолоджене до температури 40-45 $^{\circ}$С, інокулювали тест-культурою мікроорганізму (в оптимальній концентрації КУО/мл) та по 20 мл вносили до чашок Петрі, розміщених на поверхні столика, що обертається, з метою отримання рівномірного шару, і залишали на горизонтальній рівній поверхні до застигання агару.

Кількість суспензії вегетативних клітин визначали на основі таких критеріїв: оптимальний ріст тест-культур; наявність зон пригнічення росту мікроорганізмів. В застиглому поживному середовищі за допомогою стерильного металевого пробійника (внутрішній діаметр 6 мм, зовнішній діаметр 8 мм) формували лунки, в які за допомогою дозатора вносили однакову кількість нативного зразку CO_2 екстракту ромашки. Після чого витримували при кімнатній температурі протягом 1 год. Час інкубації 18-24 год при температурі 36 ±1 ^{0}С.

Результати антимікробної активності CO_2 екстракту ромашки методом дифузії в агар приведено в табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Результати антимікробної активності нативного CO_2 екстракту ромашки методом дифузії в агар (п = 5; Р 95 %)

Тест-штами мікроорганізмів	Діаметри зон пригнічення росту тест-штамів мікроорганізмів, мм	
	Серія 1	Серія 2
S. aureus ATCC 6538	11,03 10,57 10,75 10,44 11,05	11,44 10,48 10,82 10,65 10,60
X ±ΔX	10,77±0,27	10,80±0,40
B. subtilis AEC 6633	12,33 12,15 12,14 12,20 12,02	12,55 12,33 12,12 12,35 12,13
X ±ΔX	12,17±0,11	12,30±0,19
C. albicans ATCC 10231	-	-
S. cerevisiae ATCC 9763	-	-

Результати отриманих даних свідчать, що тест-штами *B. subtilis* і *S. aureus* найбільш чутливі до дії вказаного фітоекстракту і мають зони затримки росту від 10 до 15 мм. По відношенню до тест-штамів *P. aeruginosae*, *C. albicans* і *S. cerevisiae* зон затримка росту не виявлено.

Таким чином, на основі проведених експериментальних досліджень in vitro встановлено, що CO_2 екстракт ромашки проявляє антимікробну активність у відношенні тест-штамів *B. subtilis* AEC 6633 и *S. aureus* ATCC 6538.

Дослідженнями проф. Давтян Л. Л. і її учнями [28, 29, 58, 64-66, 134, 399, 411] доведено, що оптимальною є концентрація CO_2 фітоекстракту ромашки 0,4 %. Тому, для подальших досліджень нами буде обрана дана концентрація.

Мірамістин. Результати експериментальних досліджень показали, що мірамістин проявляє антимікробну активність у відношенні до *E. coli*, *C. albicans*, *B. subtilis* при МПК 32 мкг/мл, а при концентрації 128 мкг/мл мірамістин проявляє антимікробну активність до тест-культур, що досліджуються (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Результати дослідження антимікробної активності мірамістину у відношенні до тест-штамів (n=5, P 95%)

Тест-штами мікроорганізмів	Концентрація мірамістину у розчині, мкг/мл									
	512	256	128	64	32	16	8	4	2	1
	Мірамістин									
E. coli ATCC 8739	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
P. aeruginosae ATCC 9027	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
S. aureus ATCC 6538	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
C. albicans TC 10231	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
B. subtilis ATCC 6633	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

Примітка: – відсутність росту тест-культур;
+ ріст тест-культур.

Отже, виходячи з проведених досліджень, оптимальною є концентрація мірамістину 0,01 %.

Бензокаїн. Вибір оптимальної концентрації бензокаїну (in vivo) у складі МЛЗ проводили за методикою, що наведена в розд. 2.

Бензокаїн до складу основ №№10 (крем) і 16 (гель) вводили у кількості від 1 до 5 % з кроком збільшення 1 % у формі суспензії з ПГ (рис. 3.8; розд. 3.2) в концентрації 5 % (табл. 4.1). Результати дослідження наведені на рис. 4.8 і 4.9.

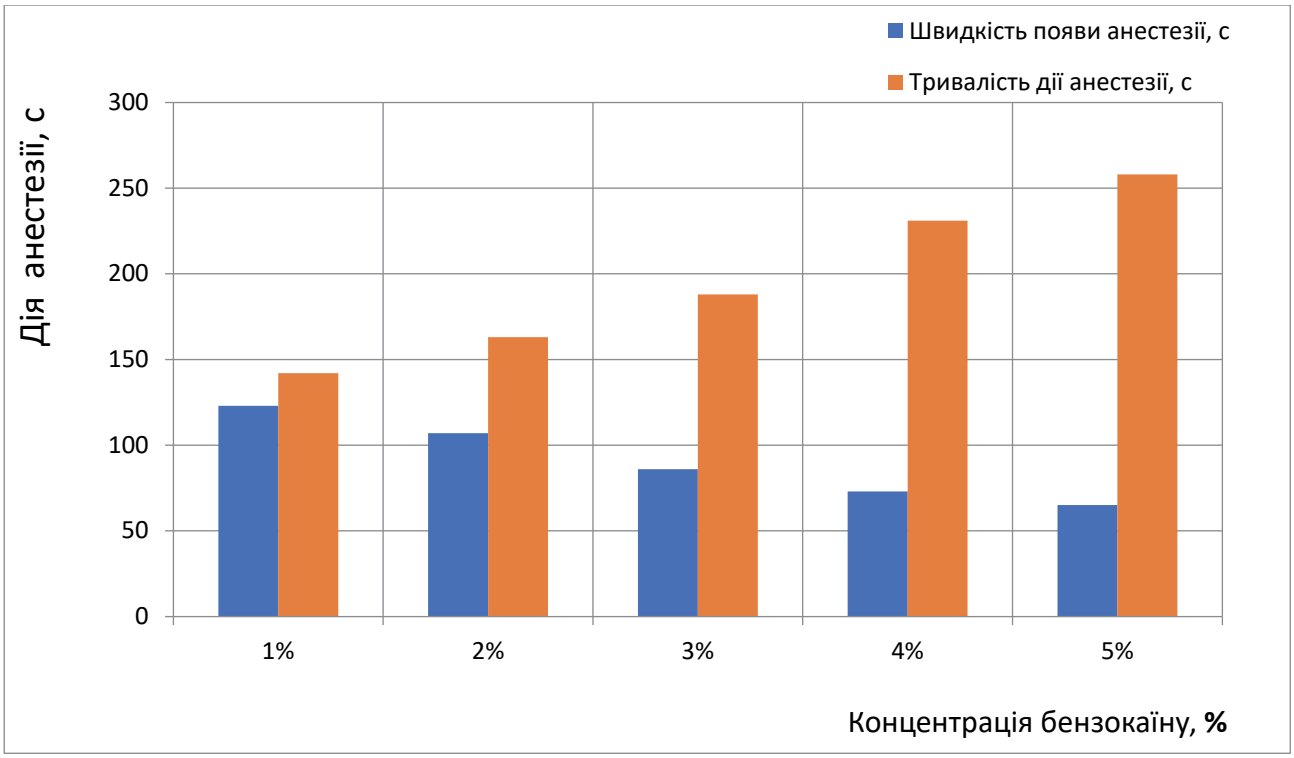


Рис. 4.8 Анестезуюча активність модельного зразка №10

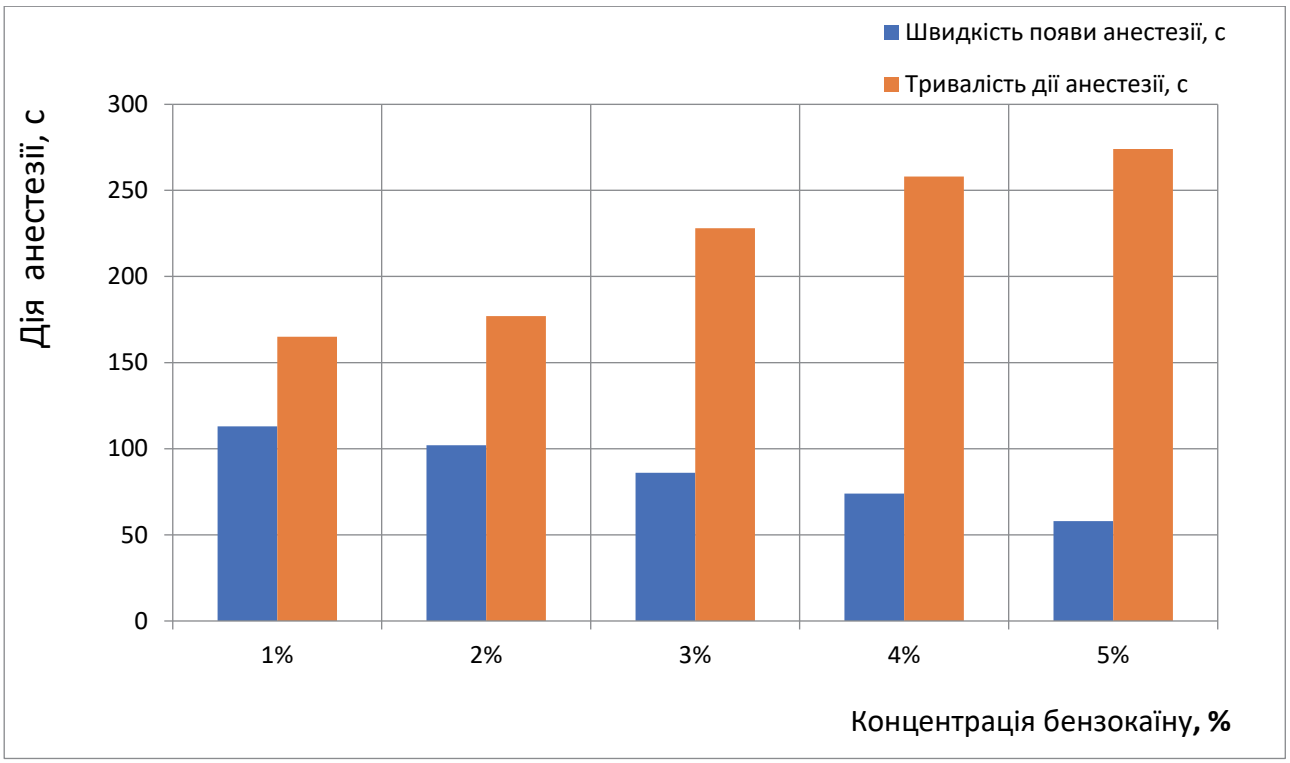


Рис. 4.9 Анестезуюча активність модельного зразка №16

Аналіз отриманих даних, наведених на рис. 4.8 і 4.9 показує, що збільшення концентрації бензокаїну призводить до підвищення анестезуючої активності препарату.

При підвищенні концентрації бензокаїну від 1 % до 5 % швидкість появи анестезії та термін її існування підвищується з 123 с до 65 с та з 142 с до 258 с відповідно для зразка №10 та з 113 с до 58 с та 165 с до 274 с відповідно для зразка №16. Порівняльний аналіз представлених рисунків показує, що зразок №16 за показниками появи анестезії та терміну її дії переважає зразок №10. Це обумовлено біофармацевтичними факторами, зокрема видом ЛФ/допоміжними речовинами. Біодоступність гелю вища за біодоступність крему, тому й швидкість появи та термін існування анестезії гелю вища за відповідні показники для крему. Для зразків №№10 і 16 концентрація бензокаїну 5 % є оптимальною [283, 398].

Порівняльний аналіз анестезуючої активності опрацьованих ЛФ плівкоутворювального аерозолю, гелю та крему (рис. 4.10) доводить зменшення біодоступності у ряді: аерозоль > гель > крем.

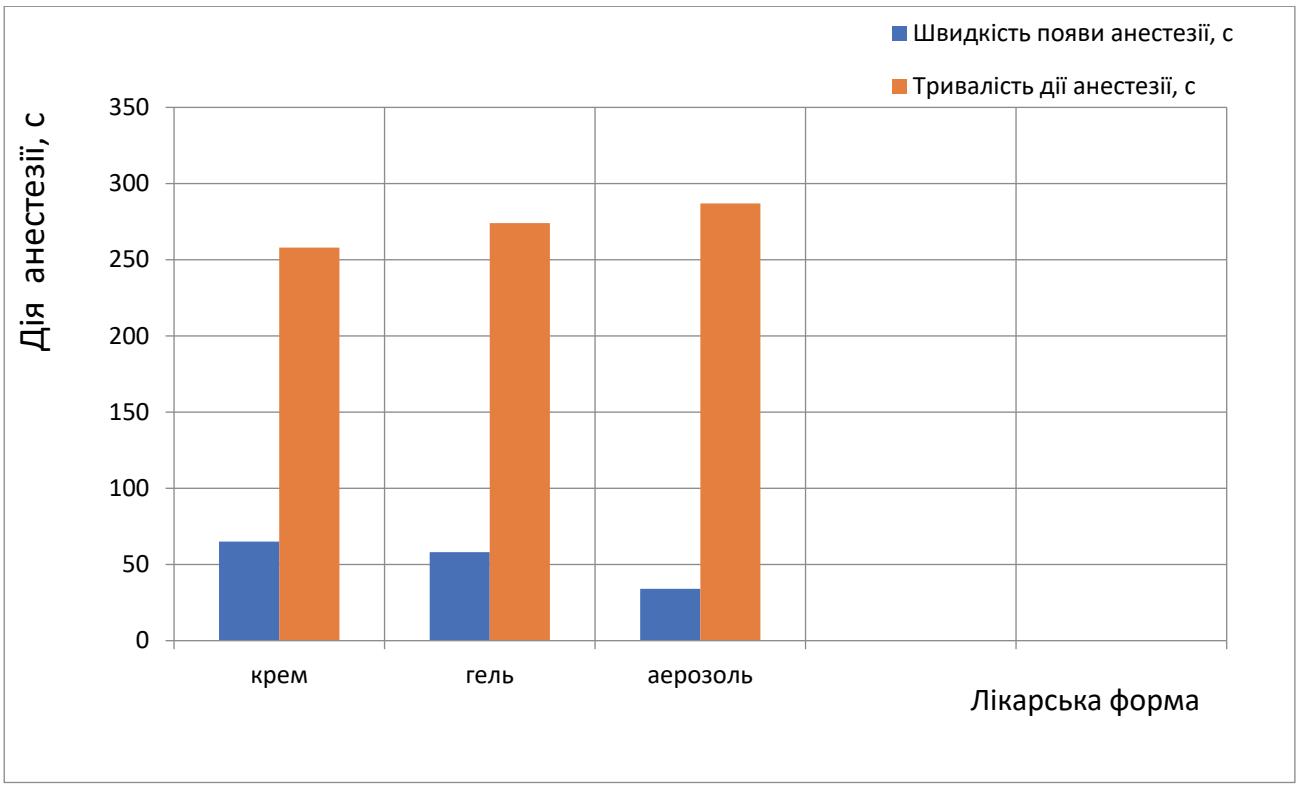


Рис. 4.10 Порівняльний аналіз анестезуючої активності лікарських засобів із бензокаїном

Отже, на основі проведених досліджень нами встановлено, що плівкоутворювальний аерозоль (розд. 3) можна використовувати пораненими безпосередньо після отримання ушкоджень на етапі евакуації до госпіталю. Гель можна використовувати як для лікування ран у II фазі, так і в III фазі ранового процесу. Це обумовлено тим, що завдяки допоміжним речовинам на поверхні утворюється мікроплівка, яка буде захищати ранову поверхню з одного боку, а з іншого – дана ЛФ здатна зволожувати рану, що є необхідною умовою для лікування ран II і III стадій. Враховуючий дані властивості гелю нами буде запропоновано гель з вмістом бензокаїну (II стадія РП) і гель без бензокаїну (III стадія ран РП).

Крем, що відноситься до емульсійних систем м/в, нами рекомендовано для лікування ран II стадії. Завдяки емульсійній системі м/в крем буде забезпечувати газообмін тканин та проявляти охолоджуючий ефект.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення вивільнення АФІ з основ в залежності від ЛФ і способу введення активних речовин до складу основ.

Попередніми дослідженнями нами доведено, що оптимальний спосіб введення CO_2 екстракту ромашки (0,4 %) та мірамістину (0,01 %) до складу основи крему і гелю є суспензії з ПЕО 400, а бензокаїну (5 %) – з ПГ (розд. 4.2).

З метою підтвердження наших експериментальних даних нами до складу основ CO_2 екстракт ромашки введено у формі розчину в ПЕО 400, суспензії з ПГ. Мірамістин вводили у формі розчину у воді, суспензії з ПГ та ПЕО 400, а бензокаїн – у формі суспензії з ПЕО 400 та ПГ.

Дослідження проводили за методикою, що наведено в розд. 2 – вивільнення АФІ через напівпроникну мембрану в діалізат.

Кількісне визначення АФІ в діалізаті проводили методом ВЕРХ згідно методики, яка наведена в розд. 2.

Динаміку вивільнення АФІ в залежності від способу введення їх до основи наведено на графіку залежності кількості АФІ, що перейшли у розчин, від тривалості експерименту (рис. 4.11 – 4.13).

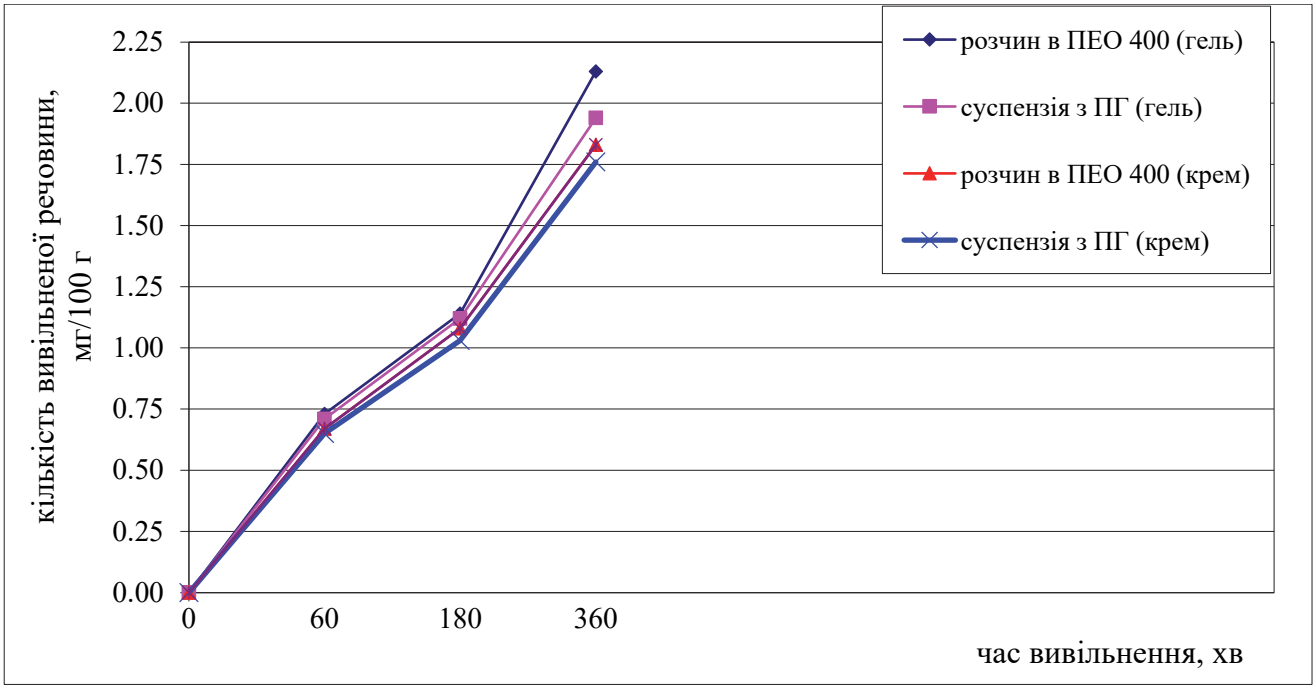


Рис. 4.11 Вивільнення хамазулену (CO_2 екстракту ромашки) в залежності від використаної для суспендування рідини і лікарської форми

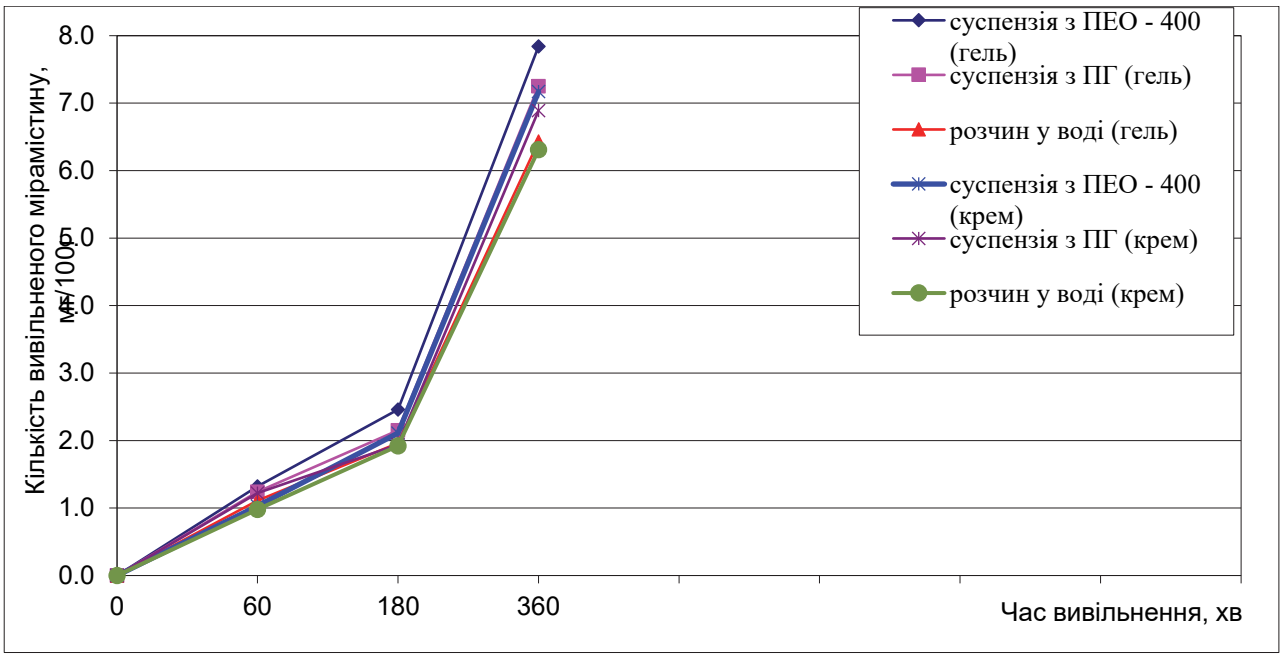


Рис. 4.12 Вивільнення мірамістину в залежності від використаної для суспендування рідини і лікарської форми

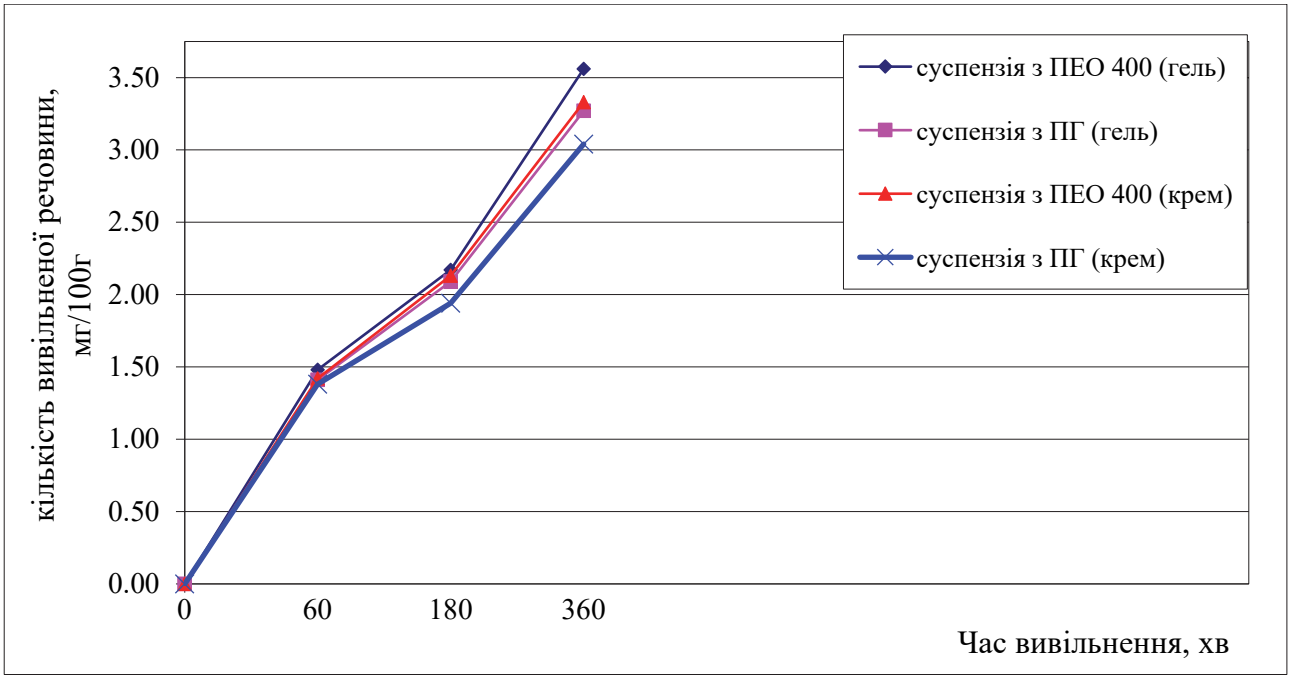


Рис. 4.13 Вивільнення бензокаїну в залежності від використаної для суспендування рідини і лікарської форми

Аналіз отриманих експериментальних даних показує, що незалежно від виду допоміжних речовин, що використовувалися для суспендування/розчинення активних речовин, кількість АФІ, що перейшли у

розчин, поступово збільшується у часі. Встановлено, що вивільнення АФІ із гелю відбувається швидше ніж з крему. Допоміжні речовини, що використовуються для суспендування/розчинення АФІ, хоча і впливають на його вивільнення, але суттєвих відмінностей у показниках вивільнення не спостерігається. Криві, які характеризують вивільнення в залежності від виду допоміжної речовини, з якими суспендували АФІ, майже однакові. Динаміка вивільнення АФІ не зменшується протягом усього часу експерименту, що пояснюється присутністю у складі МЛЗ ГНР (ПЕО 400, ПГ) та полімерів.

У подальших дослідженнях вивчали залежність антимікробної активності крему та гелю від способу введення АФІ (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

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

№ зразка	ЛФ	Міраміс-тин	CO_2 екстракт ромашки	Діаметр зони пригнічення росту тест-культур (мм)				
		Спосіб введення		*S. aureus*	*P. aerugi-nosae*	*E. coli*	*C. albi-cans*	*B. subtilis*
1	Гель	Суспензія з ПЕО 400	Розчин в ПЕО 400	26,64 ±0,53	23,87 ±0,47	16,07 ±0,52	20,87 ±0,63	12,14 ±0,49
2	Крем			25,82 ±0,50	23,66 ±0,52	15,83 ±0,37	20,68 ±0,43	11,83 ±0,53
3	Гель	Суспензія з ПГ		25,17 ±0,55	21,84 ±0,53	15,00 ±0,47	20,08 ±0,63	12,11 ±0,39
4	Крем			24,91 ±0,51	21,38 ±0,53	14,69 ±0,55	19,86 ±0,48	11,55 ±0,55
5	Гель	Суспензія з ПЕО 400	Суспензія з ПГ	25,61 ±0,55	21,39 ±0,50	14,87 ±0,53	20,33 ±0,57	12,15 ±0,50
6	Крем			24,49 ±0,62	21,23 ±0,35	14,47 ±0,43	20,32 ±0,32	12,01 ±0,33
7	Гель	Розчин у воді	Розчин у ПЕО 400	25,11 ±0,33	22,21 ±0,28	14,24 ±0,23	20,29 ±0,33	12,00 ±0,33
8	Крем			25,04 ±0,55	22,12 ±0,50	14,18 ±0,57	20,25 ±0,56	11,95 ±0,57

Дослідження антимікробної активності експериментальних зразків показали, що суттєвих відмінностей діаметрів зон пригнічення росту тест-культур не спостерігається.

Але зразки 1 і 2 за показниками антимікробної активності в 1,1 рази перевищують активність інших зразків. Тому, для подальших досліджень нами обрано спосіб введення до складу основи крему і гелю CO_2 екстракту ромашки (0,4 %) у формі розчину в ПЕО 400, мірамістину (0,01 %) у формі суспензії з ПЕО 400, а бензокаїну (5 %) – суспензії з ПГ.

4.4 Вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей крему та гелю

Структурно-механічні і фізико-хімічні дослідження ЛЗ є гарантією їх терапевтичної ефективності та споживчих властивостей. МЛЗ відносяться до структурованих дисперсних систем, які характеризуються низкою реопараметрів (пластичність, еластичність, структурна в'язкість, ступінь тиксотропності і т.д.). При розробці специфікаційних характеристик МЛЗ нами акцентована увага на їх постійні реологічні характеристики, адже останні показують терапевтичні та споживчі властивості готових ЛЗ [233, 246, 276]. Дана вимога пов'язана з отриманням лікарського складу з оптимальними структурно-механічними (реологічними) властивостями при його конструюванні, відтворюванні і збереженні цих властивостей в процесі технологічної обробки складових компонентів і виробництва ліків, а також при зберіганні і вживанні готового ЛЗ споживачем. Але необхідно враховувати взаємовплив як зовнішніх чинників (температури, способу і тривалості обробки, умов і часу зберігання, транспортування і т.д.), так і складових компонентів, що впливають на якість готового продукту [60, 61, 172].

Вивчення структурно-механічних властивостей розроблених крему та гелю проводили на базі кафедри технології фармацевтичних препаратів

Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. Є. В. Гладуха за методикою, наведеною у розд. 2.

Обмежені реограми плину крему та гелю наведено на рис. 4.14, з якого видно, що намащуваність досліджуваних зразків крему та гелю задовільна: криві плинності не виходять за межі реологічного оптимуму.

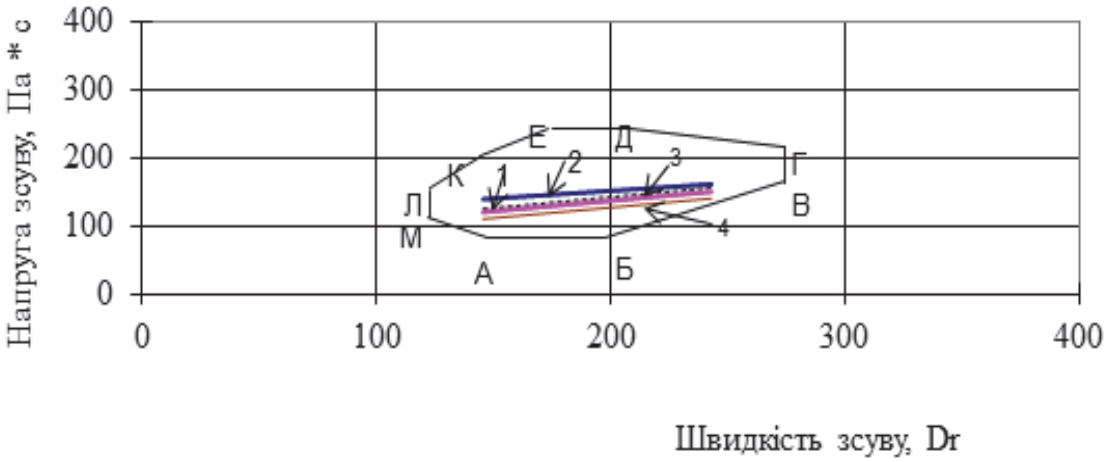


Рис. 4.14. Обмежена реограма плину крему і гелю при температурі 34 ^{0}C:

1- через 2-3 с; 2-через 15 с для гелю;

3- через 2-3 с; 4-через 15 с для крему

Одним із показників споживчих властивостей крему та гелю є їх екструзійна здатність, яку встановлювали за величиною напруги зсуву. Будували реограми плину залежності напруги зсуву від швидкості зсуву (рис. 4.15).

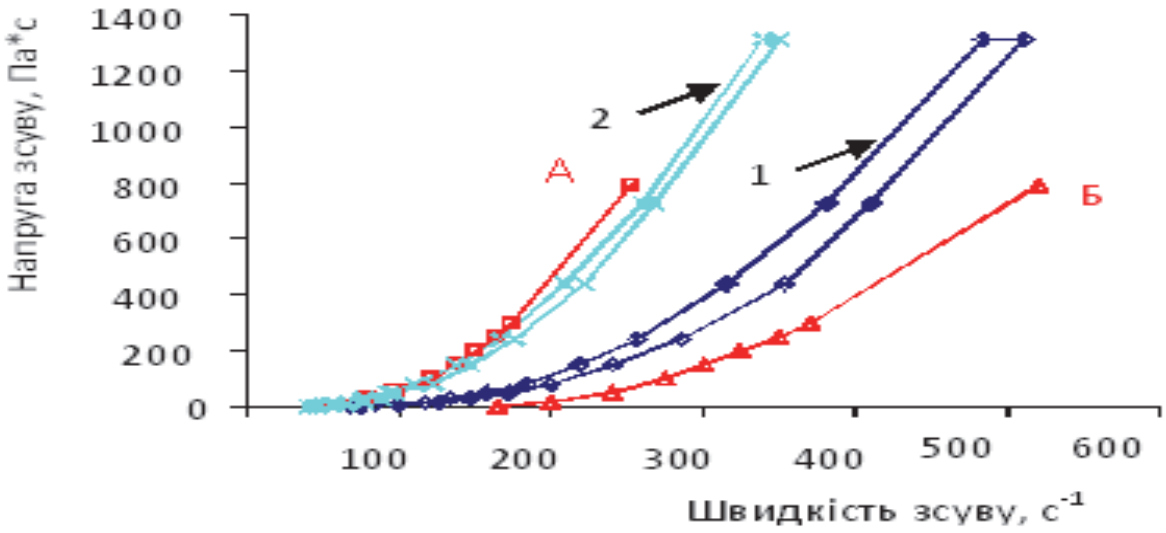


Рис. 4.15 Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву:

1 – крем; 2 – гель

Як видно з рис. 4.15, реограма плину крему та гелю не виходять за межі реологічного оптимуму. Отже опрацьовані крем та гель мають добру консистенцію. Тиксотропність досліджуваного крему вище за гель. Така закономірність характерна для крему та гелю [224, 270, 271, 284].

Криві залежності нелінійні, що характерно для неньютонівських рідин. Збільшення швидкості зсуву приводять до зростання напруги зсуву. При швидкості зсуву 420 $с^{-1}$ криві переходять у прямі лінії, що є результатом руйнування структури.

Дані реограми є підтвердженням того, що крем та гель відносяться до в`язко-пластичних тіл з певною структурою.

З метою встановлення температурного режиму введення технологічного процесу нами вивчена ефективна в’язкість опрацьованих крему та гелю (рис. 4.16, 4.17).

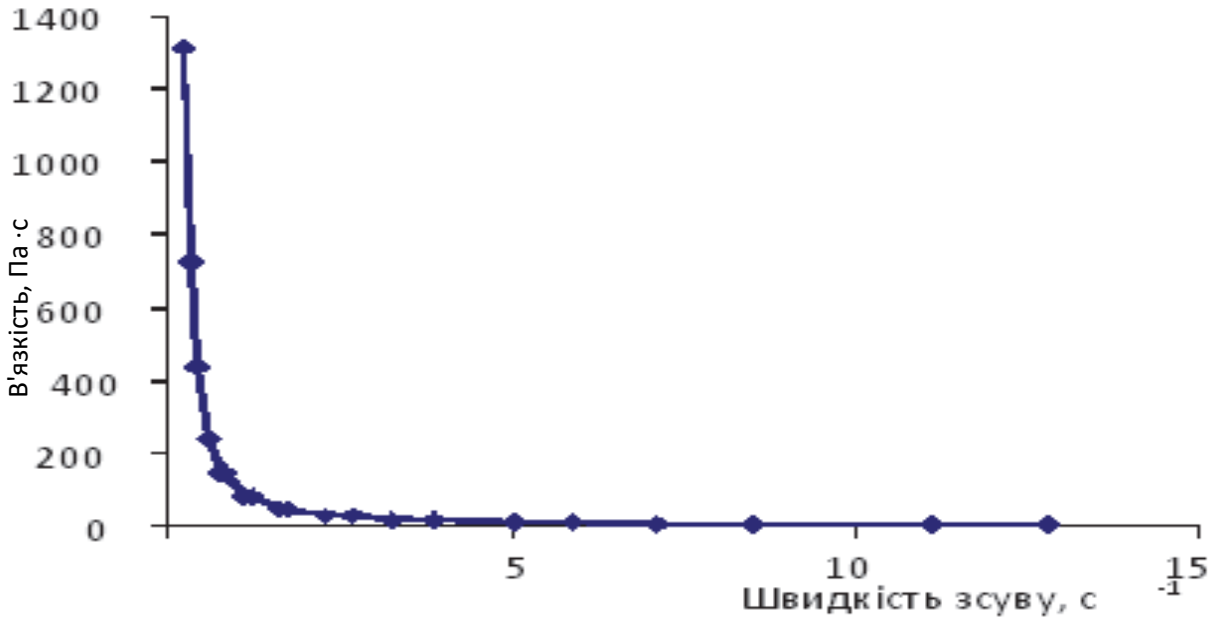


Рис. 4.16 Залежність в’язкості крему від швидкості зсуву

В’язкість системи зменшується із підвищенням ступеня руйнування структури крему і гелю різко і практично не змінюється досягнувши свого найменшого значення. В діапазоні високих швидкостей зсуву динаміка зміни в’язкості характеризується прямолінійною залежністю.

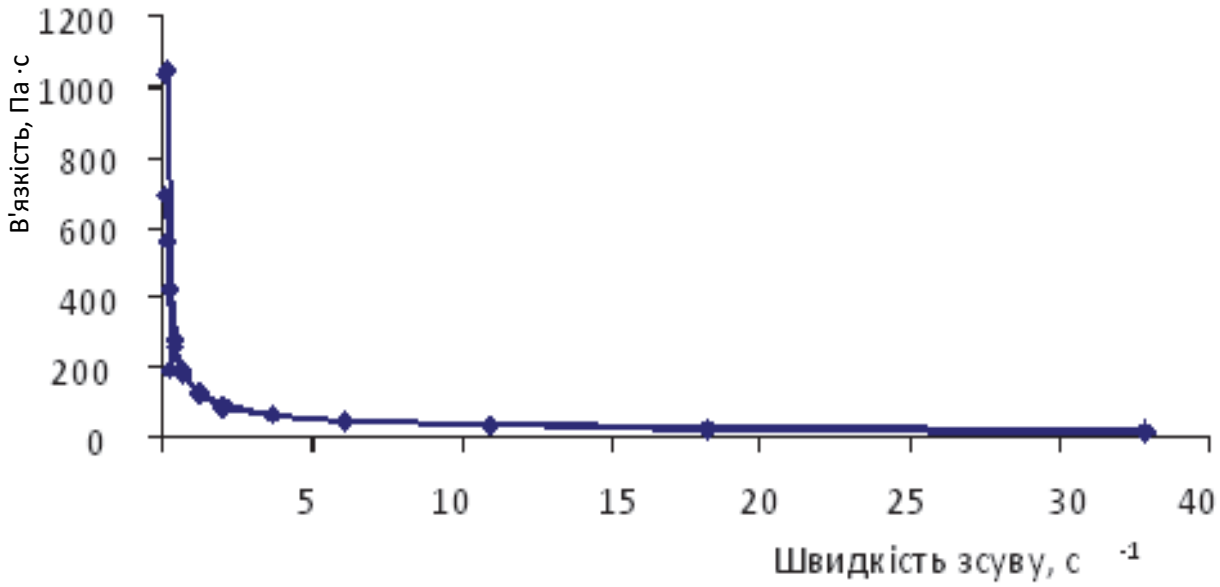


Рис. 4.17 Залежність в’язкості гелю від швидкості зсуву

Отже, на основі проведених експериментальних досліджень встановлено, що досліджувані зразки крему та гелю мають тиксотропність, спроможні розріджуватись на поверхні рани при нанесенні, добре намащуватись та здатні до екструзії із туб. Визначення структурно-механічних властивостей крему та гелю свідчать, що вони належать до структурованих систем з тиксотропними властивостями, що обумовлює їх споживчі (легкість та зручність нанесення) та технологічні (фасування) характеристики [396, 401].

Вивчення фізико-хімічних показників опрацьованих МЛФ проведені на зразках як безпосередньо після виготовлення, так і протягом 27 міс зберігання при кімнатній температурі.

Дослідження впливу АФІ на фізико-хімічні показники модельних зразків проводили в порівнянні з їх основами.

Осмотична активність крему та гелю. Осмотичну активність опрацьованих МЛФ досліджували методом in vitro (діаліз через напівпроникну мембрану, розд. 2). Середовище для діалізу – вода очищена. Осмотичну активність м’яких ЛЗ досліджували на зразках композицій з АФІ та плацебо (рис. 4.18) [401].

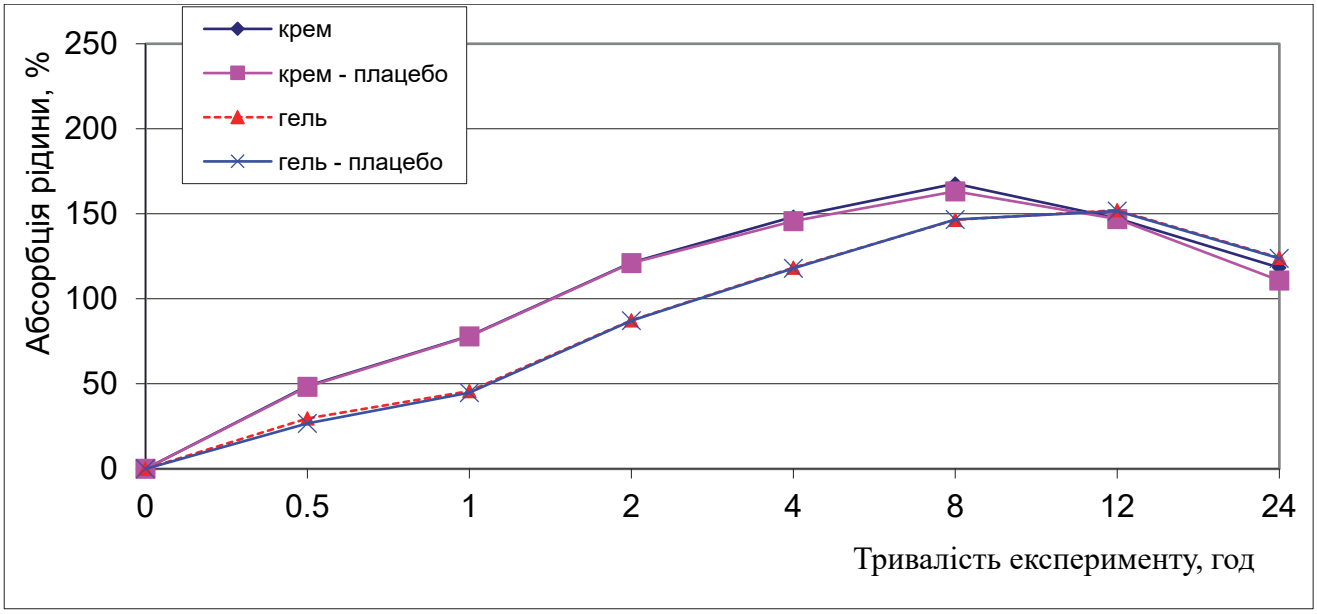


Рис. 4.18 Графічна залежність абсорбції рідини крему, гелю та їх плацебо від часу

Аналіз даних рис. 4.18 показує, що опрацьовані зразки крему та гелю проявляють осмотичну активність протягом доби. Так, максимальне поглинання води гелем відбувається на 12 год експозиції і становить 152,1 ± 2,6 %, в той час для крему показник осмотичної активності складає 167,7± 1,3 %, що відповідає 8-ій год експерименту. Через 24 год експозиції осмотична активність зразків знижується і складає 124,1±2,1 % та 118,3±2,7 % відповідно. Доведено, що АФІ не впливають на абсорбцію рідини [224].

Проведений аналіз результатів тестування крему, гелю та їх плацебо показав що допоміжні речовини не впливають на осмотичну активність опрацьованих зразків.

Кислотно-лужний баланс вивчали у 5 % водних розчинах ЛЗ (потенціометричний методом, розд. 2) після виготовлення [224] і протягом терміну зберігання протягом (27 міс) при різних температурних режимах, згідно вимог ДФУ.

Величина pH ЛЗ для лікування ран відіграє вирішальну роль та є визначальним показником характеристики фізико-хімічних властивостей лікарських препаратів. Від його значення залежить стабільність, всмоктування

АФІ та індиферентність їх у відношенні до живих тканин, тобто від показника pH залежить якість ЛЗ.

Значення pH зразків, при різних температурних режимах зберігання, а саме 2-8 °С і 15-25 °С, протягом всього строку зберігання (27 міс) не мали істотних відхилень по відношенню до щойно виготовлених (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Показник pH крему та гелю (n = 5; P 95 %)

Серія	pH	Серія	pH
	Крем		Гель
Безпосередньо після виготовлення			
10.12.18	6,75 ± 0,02	10.12.18	7,15 ± 0,02
11.03.19	6,89 ± 0,03	11.03.19	7,09 ± 0,01
10.09.19	6,77 ± 0,02	10.09.19	7,08 ± 0,01
10.03.20	6,87 ± 0,01	10.03.20	7,11 ± 0,03
11.09.20	6,96 ± 0,02	11.09.20	7,06 ± 0,01
15.03.21	6,88 ± 0,02	15.03.21	7,16 ± 0,02
Після зберігання протягом 27 місяців при температурі 2 – 8 ^{0}C			
10.12.18	6,83 ± 0,01	10.12.18	6,62 ± 0,02
11.03.19	6,81 ± 0,03	11.03.19	6,51 ± 0,02
10.09.19	6,97 ± 0,01	10.09.19	6,57 ± 0,01
10.03.20	6,52 ± 0,01	10.03.20	6,55 ± 0,02
11.09.20	6,98 ± 0,02	11.09.20	6,53 ± 0,01
15.03.21	6,82 ± 0,02	15.03.21	6,55 ± 0,03
Після зберігання протягом 27 місяців при температурі 15 – 25 ^{0}C			
10.12.18	6,81 ± 0,01	10.12.18	7,08 ± 0,01
11.03.19	6,85 ± 0,02	11.03.19	7,10 ± 0,01
10.09.19	6,69 ± 0,02	10.09.19	7,06 ± 0,02
10.03.20	6,97 ± 0,01	10.03.20	7,11 ± 0,02
11.09.20	6,96 ± 0,02	11.09.20	7,09 ± 0,02
15.03.21	6,88 ± 0,02	15.03.21	7,15 ± 0,01

Скринінг табличних даних показав, що значення pH всіх досліджуваних зразків МЛЗ лежать у межах від 5,5 до 7,5, є оптимальним для застосування у хірургічній практиці.

Доведено, що значення pH зразків, при різних температурних режимах зберігання, а саме 2-8 °С і 15-25 °С, протягом всього строку зберігання (27 міс)

не мали істотних відхилень по відношенню до щойно виготовлених.

Термо- і колоїдна стабільність крему та гелю. Однією із вимог до МЛЗ є термо- та колоїдна стабільність при зберіганні, що особливо важливо для емульсійних систем. Методики визначення цих показників описані в розділі 2.

Досліджувались зразки, що були отримані як безпосередньо після виготовлення, так і ті що зберігались протягом 27 міс у природних умовах при температурах, рекомендованих ДФУ. У жодній пробірці не спостерігалось розшарування, тобто всі опрацьовані зразки виявились стабільними (табл. 4.12) [224].

Таблиця 4.12

Органолептичні та фізико-хімічні показники крему та гелю

Показники		**Крем / Серія**				
		10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20
Органолептичні показники	Зовнішній вигляд	Однорідна маса в'язкої консистенції				
	Запах	Зі специфічним запахом рослинної сировини				
	Колір	Жовто-помаранчевий колір				
Фізико-хімічні показники	Термостабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
	Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
Гель / Серія						
Показники		10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20
Органолептичні показники	Зовнішній вигляд	Однорідна маса в'язкої консистенції				
	Запах	Зі специфічним запахом рослинної сировини				
	Колір	Кремовий із світло-коричневим відтінком				
Фізико-хімічні показники	Термостабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
	Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний

Маса вмісту контейнеру (розд. 2) Визначення вмісту алюмінієвого контейнера, показало, що маса вмісту складає 19,2 − 20, 8 г.

Результати *визначення герметичності контейнеру* (розд. 2) показали, що всі зразки туб є задовільними, підтьоків не спостерігалося.

Таким чином, на основі проведених комплексних досліджень нами запропоновано склад крему та гелю:

АРМ-крем		**АРМ-гель**		**РМ-гель**	
CO_2 екстракт ромашки	0,4	CO_2 екстракт ромашки	0,4	CO_2 екстракт ромашки	0,4
Мірамістин	0,01	Мірамістин	0,01	Мірамістин	0,01
Бензокаїн	5,0	Бензокаїн	5,0	ПЕО 400	5,0
Гліцерин	5,0	ПЕО 400	5,0	ПГ	5,0
ПЕО 400	5,0	ПГ	5,0	Карбопол 940 Р	1,0
ПГ	5,0	Карбопол 940 Р	1,0	Flogel 700	0,47
Емульсійний віск	2,0	Flogel 700	0,47	Триетаноламін	0,65
Емульгатор 1	8,0	Триетаноламін	0,65	Вода очищена до	100,0
Вазелінове масло	20,0	Вода очищена до	100,0		
Вода очищена до	100,0				

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

Результати дослідження фізико-хімічних, реологічних та фізико-механічних властивостей стали підставою для встановлення специфікаційних характеристик крему та гелю (табл. 4.13).

Наукова новизна розроблених крему та гелю захищена двома патентами України: 142340 А61К 9/06 від 25.05.2020 р. та 142740 А61К 9/00 від 25.06.2020 р. «Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної протизапальної та анестезуючої дії» (Додаток $А_1$ і $А_3$).

Таблиця 4.13

Показники якості крему та гелю

№ з/п	Найменування показника	Допустимі норми	Методи контролю
1	*2*	*3*	*4*
1	Опис	*Крем.* Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини. *Гель.* Кремовий із світло-коричневим відтінком зі специфічним запахом рослинної сировини.	п.1 МКЯ, візуально, органоліптично
2	Однорідність	Однорідна маса в'язкої консистенції	п. 2 МКЯ, візуально
3	pH	Від 5,5 до 7,5	п. 3 МКЯ, ДФУ, 2.2.3, потенціометрично
4	Ідентифікація - бензокаїн	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піку бензокаїну має відповідати часу утримування основного піку бензокаїну на хроматограмі розчину порівняння.	п. 4.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, метод ВЕРХ
	- мірамістин	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піку мірамістину має відповідати часу утримування основного піку мірамістину на хроматограмі розчину порівняння.	п. 4.2 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, метод ВЕРХ
	- С O_2 екстракт ромашки	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту.	п. 4.3 МКЯ, ДФУ, 2.2.28, метод газової хроматографії

Продовження таблиці 4.13

1	*2*	*3*		*4*
5	Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) – не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г.		п. 5 МКЯ, ДФУ, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13.
6	Кількісне визначення - бензокаїн	*При випуску:* Від 47,5 мг до 52,5 мг в 1 г	*Протягом терміну зберігання:* Від 45,0 мг до 55,0 мг в 1 г	п. 6.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, метод ВЕРХ
	- мірамістин	Від 0,095 мг до 0,105 мг в 1 г	Від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г	п. 6.2 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, метод ВЕРХ
	- CO_2 екстракт ромашки	Від 3,8 мг до 4,2 мг в 1 г	Від 3,6 мг до 4,4 мг в 1 г	п. 6.3 МКЯ, ДФУ, 2.2.28, метод газової хроматографії
7	Супровідні домішки: бензокаїн	Амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь яка індивідуальна невідома домішка – не більше 0,1 %; Сума домішок – не більше 1,0 %		п. 7 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, метод ВЕРХ
8	Маса вмісту упаковки	Маса вмісту у кожній тубі має бути 19,2 – 20,8 г		п. 8 МКЯ, ДФУ
9	Герметичність контейнера	Туби повинні бути герметичні		п. 9 МКЯ, ДФУ
10	Упакування	Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)		п. 10 МКЯ, ДФУ
11	Термін і умови зберігання	2 роки при температурі + 2 – + 25 °С		п. 11 МКЯ, ДФУ

Наступним етапом наших досліджень стало обґрунтування технології виробництва (виготовлення) опрацьованих крему та гелю, що забезпечує якість та стабільність у процесі зберігання.

4.5 Технологія виробництва (виготовлення) опрацьованих крему та гелю

Терапевтична активність лікарського препарату, якість та стабільність залежать, у тому числі, й від технології.

До загальних технологічних стадій виробництва крему та гелю відносяться: допоміжні роботи, приготування основи, введення АФІ до їх складу, гомогенізація, фасування, пакування, маркування, відвантажування.

Розробка і обґрунтування технології АРМ-гелю, РМ-гелю та АРМ-крему.

На основі проведених комплексних технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень опрацьована технологічна схема промислового виробництва розробленого крему та гелю, яка гарантує одержання кінцевого продукту, що відповідає вимогам ТР (Додаток $Д_1$ та $Д_2$).

Технологічна схема виробництва АРМ-гелю наведена на рис. 4.27, РМ-гелю – на рис. 4.28, АРМ крему – на рис. 4.29.

Обґрунтування технологічних параметрів ведення процесу виготовлення АРМ-крему. В результаті реологічних досліджень крему в залежності від температури (рис. 4.19) при її зменшенні від 60 ^oC до 25 ^oC було встановлено, що при температурі 50 ^oC і вище композиція знаходиться у рідкому стані та має ньютонівський тип течії. При зниженні температури нижче 45 ^oC відбувається поступове структурування системи та набуття нею тиксотропних властивостей. В інтервалі температур від 35 ^oC до 25 ^oC крем характеризується пластичним типом течії з наявними слабкими тиксотропними властивостями, про що свідчать незначні площі гістерезису, та мають низьку нижню межу течії [62, 172, 229].

Дещо інші закономірності спостерігаються при досліджені реологічних властивостей крему від температури у зворотному напрямку, тобто при збільшенні температури від 25 °С до 60 °С (рис. 4.20). Так, в інтервалі температур від 25 °С до 40 °С системі властивий пластичний тип течії з високою нижньою межею.

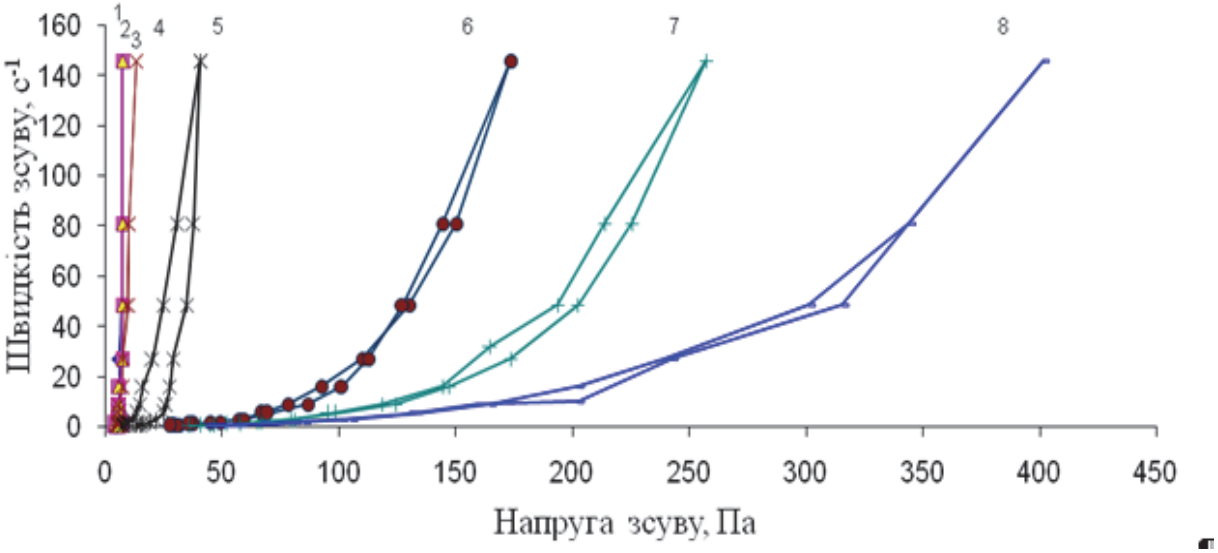


Рис. 4.19 Залежність реопараметрів крему від температури:

1 – 60 °С; 2 – 55 °С; 3 – 50 °С; 4 – 45 °С; 5 – 40 °С; 6 – 35 °С; 7 – 30 °С; 8 – 25 °С

При 45 °С відбувається зменшенням тиксотропних властивостей крему (псевдопластичний характер), а при температурі 55 °С і вище система переходить в ньютонівський тип течії.

Аналіз реограм показав, що технологічний процес емульгування можна вести при температурі 55-60 °С, процес введення компонентів крему до основи та гомогенізацію крему – при температурі 40-45 °С. Це обумовлено тим, що при такій температурі система має низьку в’язкість і забезпечить рівномірний розподіл речовин та економію енергоносіїв.

Для полегшення дозування крему в туби (при необхідності) можливий підігрів його до температури 35 °С, оскільки крем є легкоплавким. При цьому слід звернути увагу на те, що при фасуванні крему на високопродуктивному тубонаповнювачі (понад 100 туб за хв) може відбуватися самовільний підігрів маси за рахунок високого градієнту швидкості зсуву при дозуванні.

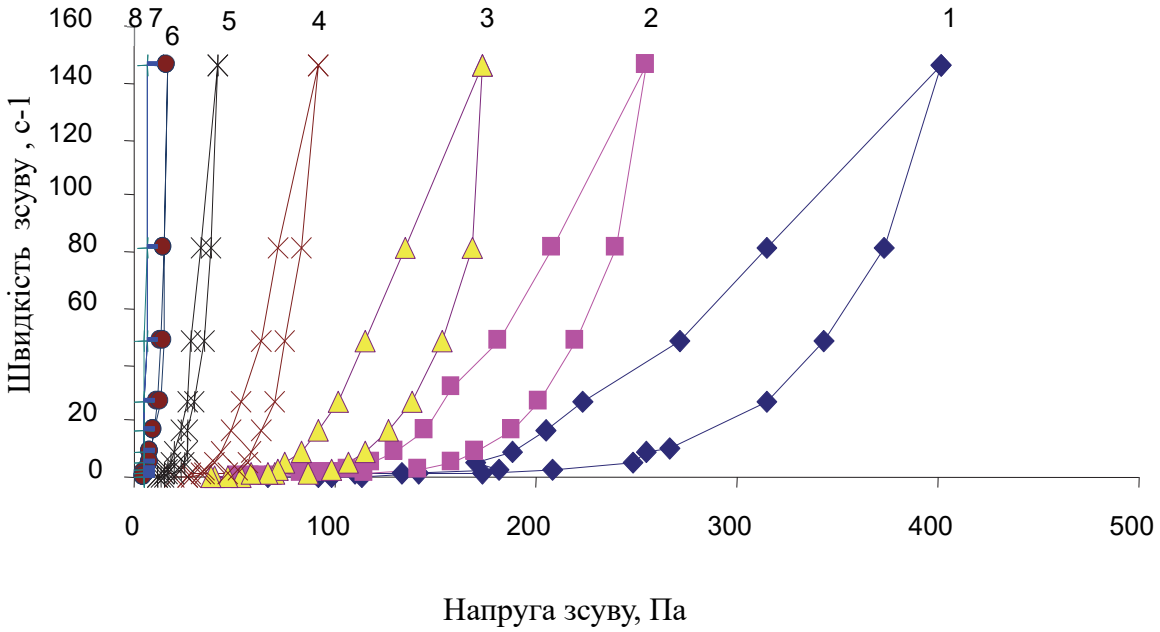


Рис. 4.20 Залежність реопараметрів крему від температури:

1 – 25 ºС; 2 – 30 ºС; 3 – 35 ºС; 4 – 40 ºС; 5 – 45 ºС; 6 – 50 ºС; 7 – 55 ºС; 8 – 60 ºС

Під час цього спостерігається зменшення структурної в'язкості [62, 229, 272, 317]. Тому з метою збереження фізичної стабільності опрацьованого крему процес дозування необхідно вести при температурі 25- 30 ˚С.

Під час технологічного процесу виробництва крему важливим показником є швидкість та час перемішування маси. Низька швидкість та недостатній час перемішування призводить до неоднорідності або розшаровування через руйнування внутрішньої структури системи.

Вивчення залежності структурної в'язкості крему від градієнта швидкості зсуву при різних температурних інтервалах (25 ºС – 60 ºС) показало зменшення в'язкості із зростанням градієнта швидкості зсуву. Результати досліджень приведені на рис. 4.21 та табл. 4.14.

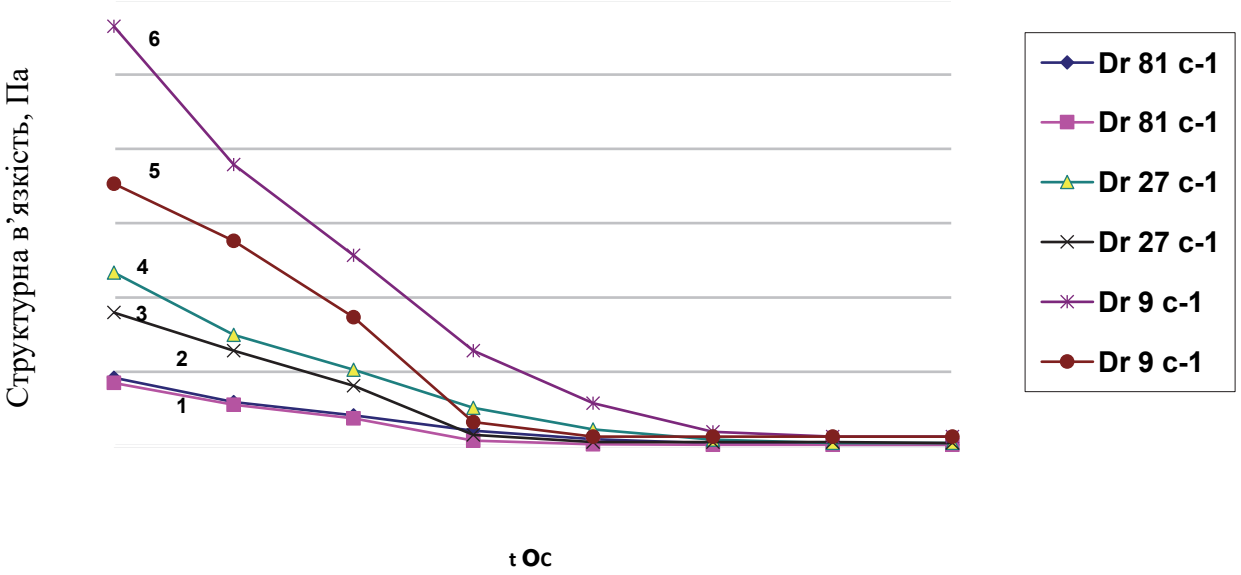


Рис. 4.21 Залежність структурної в'язкості крему від температури при її зростанні (2, 4, 6), зниженні (1, 3, 5) та різній швидкості зсуву

Таблиця 4.14

Структурна в'язкість крему при різних температурах та швидкостях зсуву (n = 5; P 95 %)

Температура, °С	Структурна в'язкість (Па·с) при збільшенні / зменшенні температури		
	D_r 9,0 c^{-1}	D_r 27,0 c^{-1}	D_r 81,0 c^{-1}
25	28,26 / 17,67	11,69 / 9,01	4,61 / 4,26
30	18,96 / 13,82	7,51 / 6,44	2,98 / 2,79
35	12,85 / 8,68	5,15 / 4,08	2,08 / 1,87
40	6,43 / 1,62	2,58 / 0,76	1,04 / 0,38
45	2,90 / 0,65	1,13 / 0,28	0,47 / 0,13
50	0,97 / 0,65	0,44 / 0,28	0,19 / 0,10
55	0,65 / 0,65	0,22 / 0,22	0,10 / 0,10
60	0,65 / 0,65	0,22 / 0,22	0,10 / 0,10

Згідно отриманих даних, при швидкості зсуву 9 c^{-1} та 27 c^{-1} спостерігається поступове руйнування коагуляційної структури із зменшенням структурної в'язкості. Система переходить у стан ньютонівської рідини (золь-гель) при 45 °С. При цьому, відновлення структури у зворотному напрямку відбувається не в повній мірі. Так, при швидкості зсуву 9 c^{-1} структура відновлюється на 62,52 %,

а при 27 $с^{-1}$ – на 76,98 % (табл. 4.15). При швидкості зсуву 81 $с^{-1}$ відбувається миттєве руйнування структури [270, 271].

В результаті вивчення впливу тривалості перемішування за допомогою внутрішнього циліндру реовіскозиметра (рис. 4.22) було встановлено зменшення в'язкості на 18,56 % вже після 5 хв руйнування коагуляційної системи. З часом відбувається відновлення структури, зокрема через 1 год система відновлюється на 85,46 % та на 100 % через добу. Це є гарантією споживчих властивостей та якості розробленого крему [229, 396, 401].

Отже, дослідження структурно-механічних параметрів крему має як теоретичний так і практичний інтерес, оскільки вони характеризують якість ЛЗ на етапі створення, виробництва, зберігання та застосування.

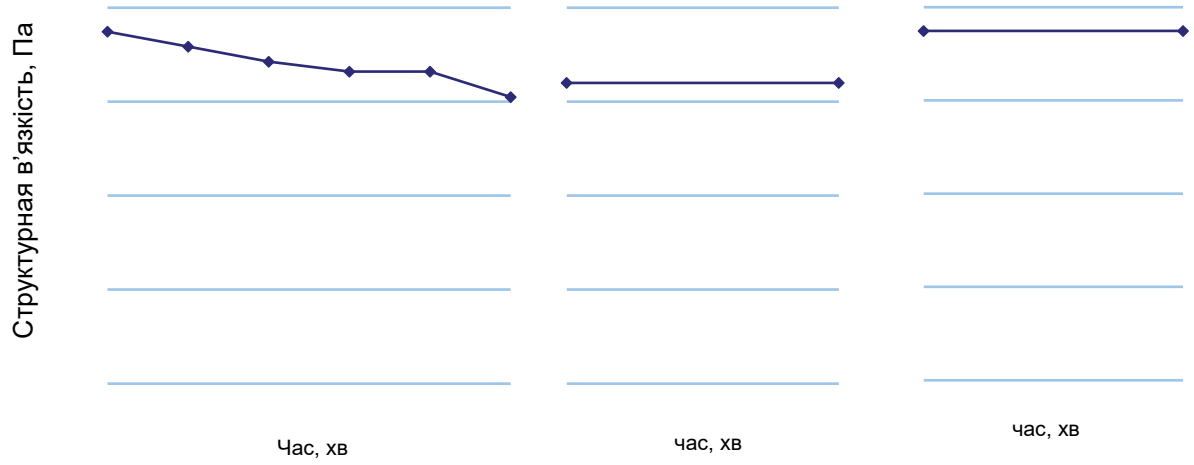


Рис. 4.22 Залежність структурної в'язкості крему (при 25 °С) від часу перемішування із швидкістю перемішування 80 об/хв

Проведені дослідження реологічних властивостей крему є необхідними для вибору оптимальних умов (температури та швидкості перемішування) приготування, транспортування та фасування крему. Тривала механічна обробка крему сприяє зменшенню його в'язкості і це може виявитись критичним для показників якості при виробництві крему.

Встановлено, що процес емульгування можна вести при температурі 55-60 °С, процес введення компонентів крему до основи та гомогенізацію крему доцільно проводити при температурі 40-45 °С, оскільки при такій температурі

система має низьку в'язкість, що забезпечить рівномірний розподіл речовин та економію енергоносіїв.

Вивчення технологічних параметрів ведення процесу виготовлення АРМ-гелю. Згідно дисперсологічній класифікації опрацьований гель можна віднести до суспензійних систем, тому що бензокаїн не розчинний в жодному рідинному компоненті і може бути введений до складу гелю у формі суспензії з ПГ, а мірамістин – з ПЕО 400. Основними стадіями виготовлення гелю є: 1) отримання основи гелю: а) розчинення полімерів через стадію набрякання та приготування прозорого гелю шляхом його нейтралізації б) розчинення CO_2 екстракту ромашки в ПЕО 400; 2) отримання суспензії бензокаїну з ПГ; 3) отримання суспензії мірамістину з розчином CO_2 екстракту ромашки; 4) приготування гелю [234, 398, 400].

Процесу суспендування бензокаїну та мірамістину з ПГ і ПЕО 400 відповідно передував процес їх подрібнення. Оптимальний варіант даного процесу відпрацьований в лабораторних умовах в наступних дослідах: 1) отримали суспензію бензокаїну, мірамістину без попереднього подрібнення шляхом звичайного розмішування; 2) отримали суспензію з попереднім подрібненням та просіюванням через сито №76 шляхом звичайного розмішування (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Технологічні варіанти приготування суспензії бензокаїну та мірамістину

№ досліду	Умови отримання суспензії	Візуальний контроль
1.1	без подрібнення (бензокаїн)	Нерівномірний розподіл часток у суспензії
1.2	без подрібнення (мірамістин)	Нерівномірний розподіл часток у суспензії
2	з подрібненням та просіюванням (розмір часток 75 мкм)	Рівномірний розподіл часток у суспензії

Встановлена доцільність введення бензокаїну та мірамістину до складу гелю у вигляді суспензії з ПГ та ПЕО 400 з попереднім подрібненням і прсіюванням (розмір часток – 75 мкм).

Технологічна схема промислового виробництва АРМ-гелю наведена на рис. 4.23.

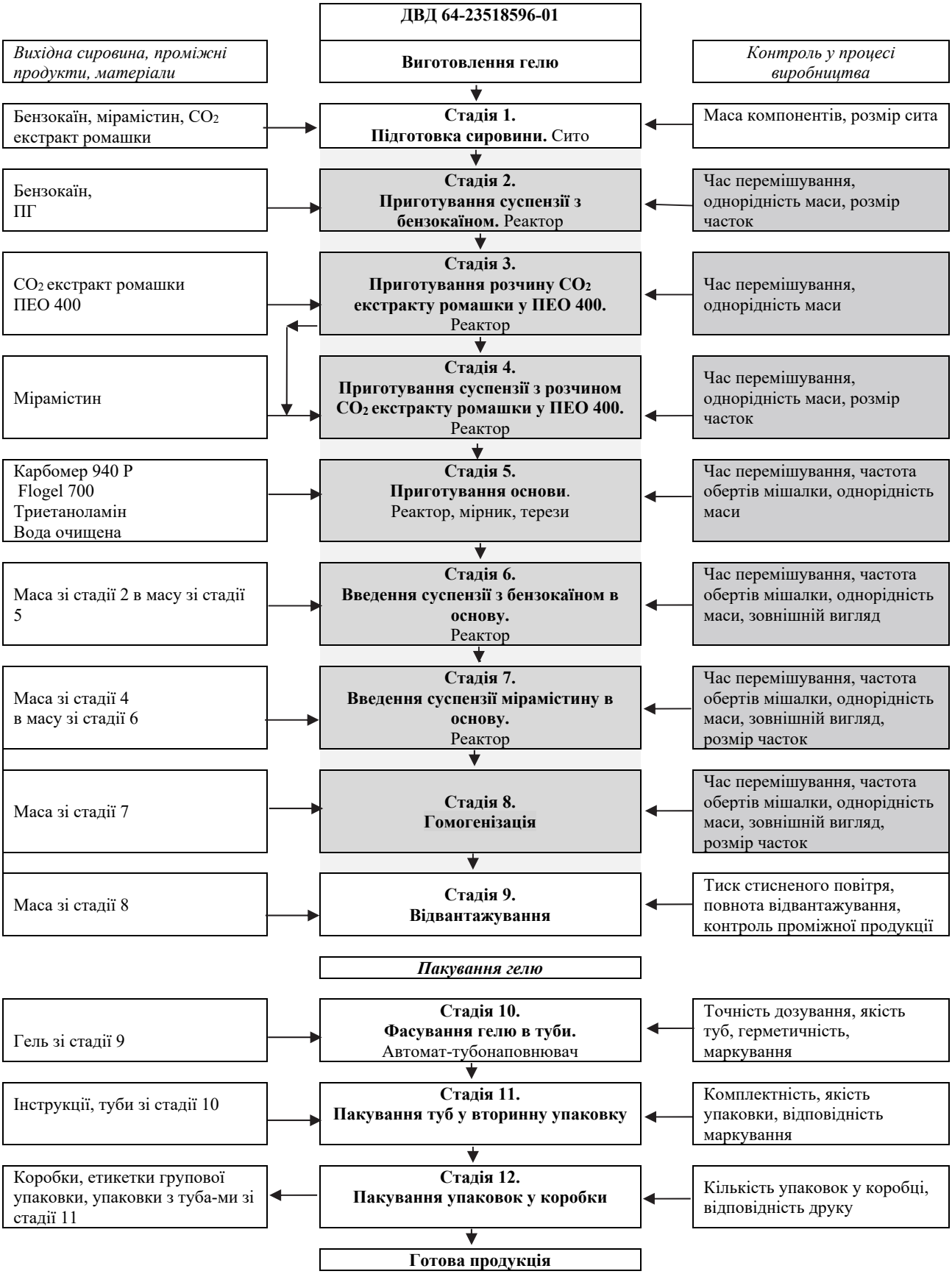


Рис. 4.23 Технологічна схема промислового виробництва АРМ-гелю

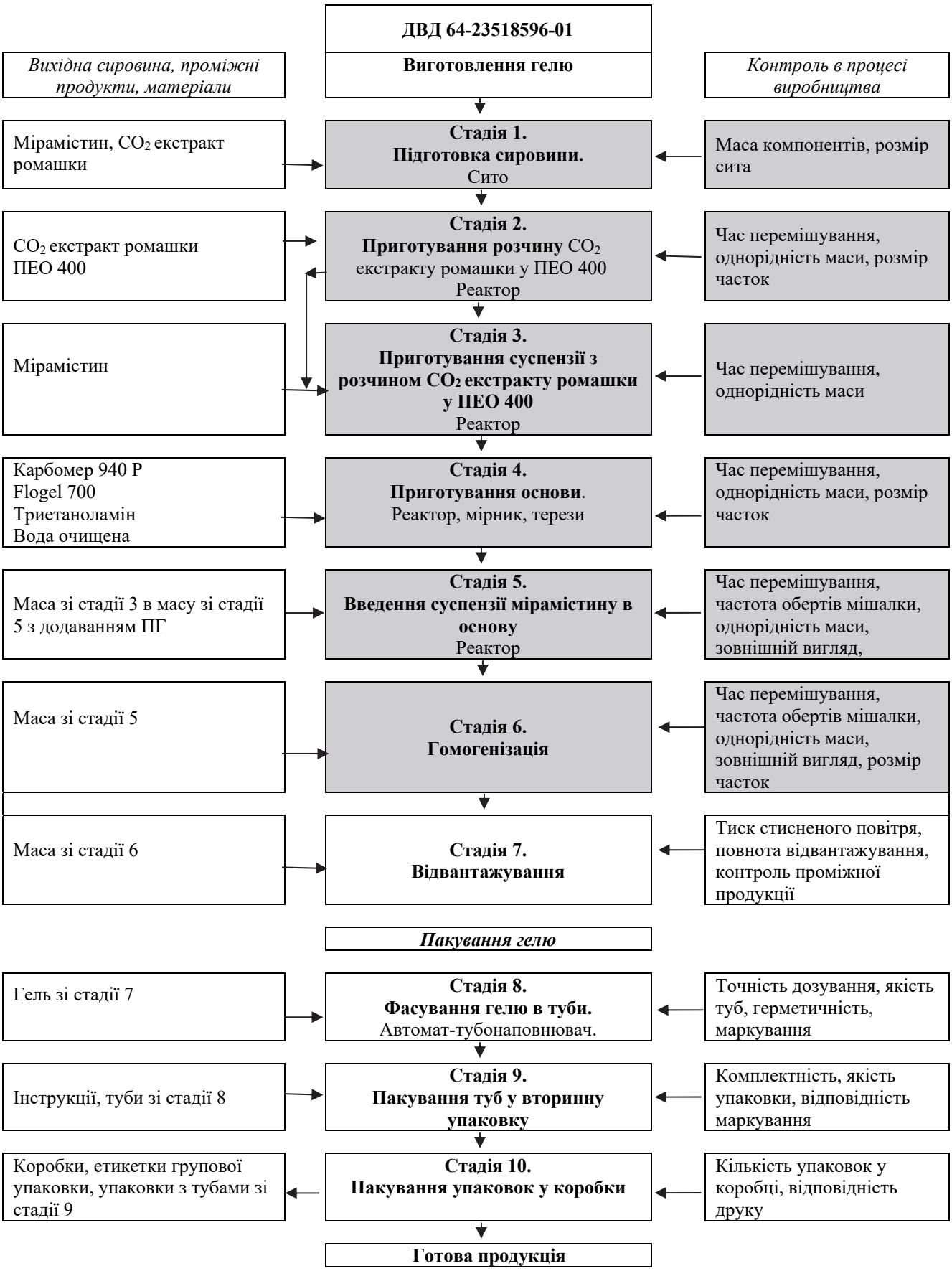


Рис. 4.24 Технологічна схема промислового виробництва РМ-гелю

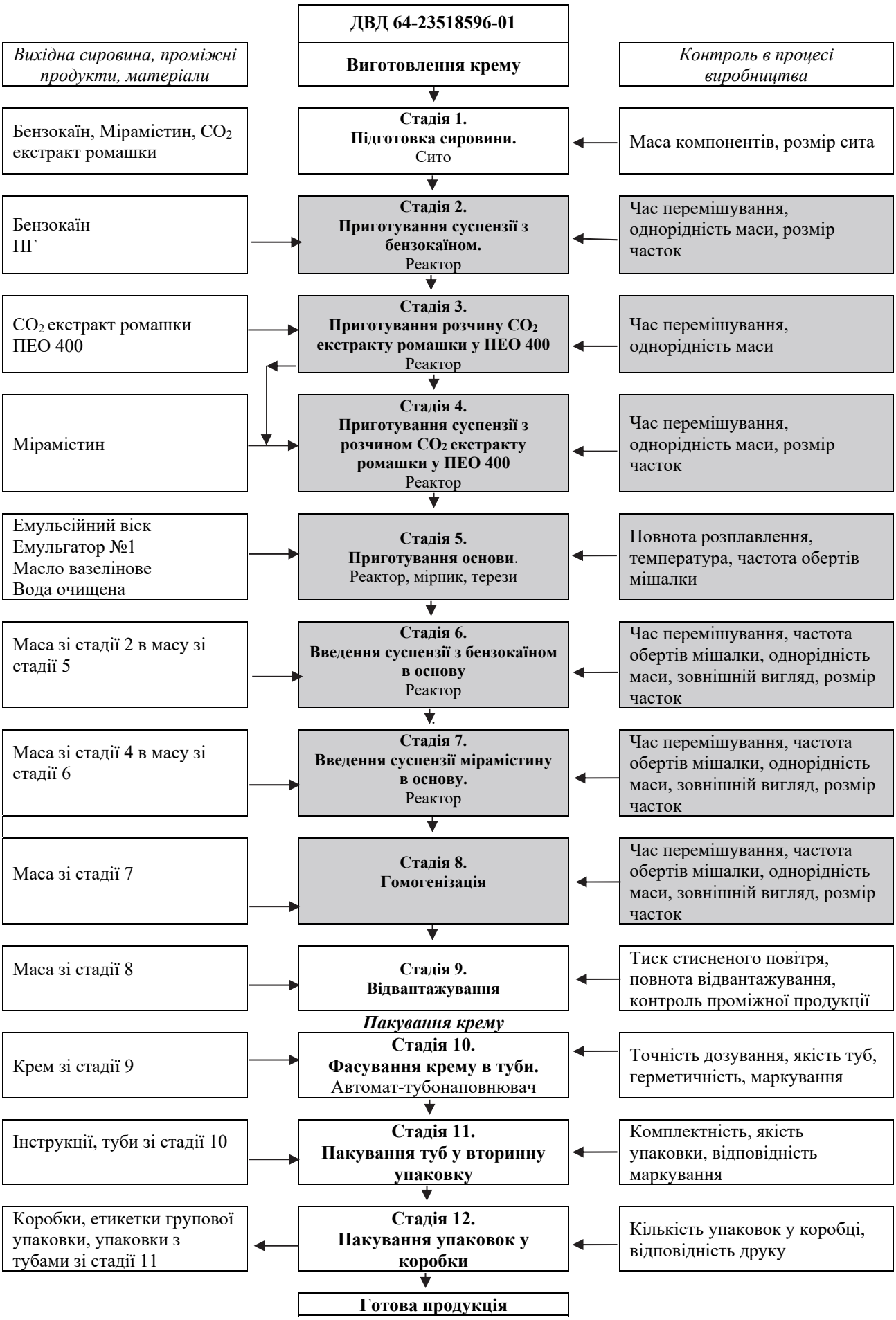


Рис. 4.25 Технологічна схема промислового виробництва АРМ-крему

Технологію АРМ-гелю, РМ-гелю та АРМ-крему апробовано в умовах ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Додаток В).

Лікарські засоби АРМ-крем та АРМ-гель введено в план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво ПАТ НВЦ «БХФЗ» до 2026 р. (Додаток Б).

Для впровадження технології крему та гелю в аптечну практику розроблені Технологічні інструкції виготовлення крему та гелю в умовах аптек (Додаток $Ж_1$ – $Ж_3$, Додаток $Ж_7$ – $Ж_9$, Додаток $Ж_{13}$ – $Ж_{15}$).

Технологію АРМ-гелю, РМ-гелю та АРМ-крему апробовано в аптечних закладах: Комунальне підприємство «Бориспільська центральна аптека № 24», м. Бориспіль (Додаток $Ж_{10}$ – $Ж_{12}$); Комунальне підприємство «Яготинська центральна районна аптека № 20», м. Яготин (Додаток $Ж_{16}$ – $Ж_{18}$); фармацевтичний центр НВМКЦ «ГВКГ» (Додаток $Ж_4$ – $Ж_6$).

Результати наукових досліджень з розробки АРМ-гелю, РМ-гелю та АРМ крему знайшли застосування у практичній діяльності НВМКЦ «ГВКГ» (Додаток $К_1$), Військово-медичного клінічного центру (ВМКЦ) Південного регіону (Додаток $К_2$), ГВМКЦ Державної прикордонної служби України (Додаток $К_3$).

За матеріалами розділу опубліковані наукові праці [60-62, 162, 172, 173, 178, 222, 224, 228, 229, 233-235, 246, 270-272, 276, 283, 284, 317, 396, 398, 400, 401].

Висновки до розділу 4

1. Реологічними (тиксотропність, намащуваність) та фізико-хімічними дослідженнями (термо- і колоїдна стабільність, осмотична активність) обґрунтовано склад основи для крему та гелю.

2. Обґрунтований спосіб введення АФІ до складу крему і гелю полягав у встановленні впливу фармацевтичних факторів (дисперсність, допоміжні речовини) на порядок вивільнення їх з основ:

– мікроскопічними дослідженнями доведено раціональний вміст ГНР (ПГ, ПЕО 400) для суспендування АФІ – по 5 % відповідно;

– біофармацевтичними дослідженнями встановлено залежність антимікробної активності (in vitro) від способу введення АФІ до основ із встановленням оптимальної концентрації мірамістину (0,1 %) і CO_2 екстракту ромашки (0,4 %), бензокаїну (in vivo) 5 % у складі гелю та крему;

– CO_2 екстракт ромашки введено до основ у формі розчину в ПЕО 400, мірамістин – у формі суспензії з ПЕО 400, а бензокаїн – у формі суспензії з ПГ;

– вивчення залежності вивільнення АФІ з крему та гелю від їх способу введення до основи та допоміжних речовин не показав суттєвих відмінностей у показниках вивільнення АФІ протягом часу експерименту. Дане пояснюється присутністю у складі МЛЗ ГНР (ПЕО 400, ПГ) та полімерів (Карбопол 940 Р, Flogel 700).

3. Вивчення реологічних властивостей крему та гелю показало їх спроможність розріджуватись на поверхні шкіри при нанесенні, добре намащуватись та здатності до екструзії із туб (тиксотропність):

– доведено приналежність крему та гелю до структурованих систем з тиксотропними властивостями, що обумовлює їх споживчі (екструзія) та технологічні властивості.

4. Встановлені специфікаційні характеристики фармакотехнологічної якості розроблених ЛЗ під умовними назвами АРМ-гель, РМ-гель та АРМ-крем: однорідність, термо- і колоїдну стабільність, pH (5,5-7,5), масу вмісту контейнера (19,2-20,8 г); герметичність контейнера; вид упакування (туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003), мікробіологічну чистоту (бактерій і грибів не більше $10^{2;}$ *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa i S. aureus* не допускається).

5. Обґрунтовано параметри ведення технологічного процесу виготовлення ЛЗ під умовними назвами АРМ-гель, РМ-гель та АРМ-крем.

– встановлено, що процес емульгування допоміжних речовин (емульсійний віск, емульгатор №1, масло вазелінове) необхідно проводити при

температурі 55-60 ˚С, а процес введення АФІ до основи та гомогенізацію крему – при температурі 40-45 ˚С. При такій температурі система має низьку в’язкість, що забезпечує рівномірний розподіл речовин та економію енергоносіїв;

– для гелю процес оптимальною температурою ведення технологічного процесу є 25-30 ˚С.

6. Технологія одержання ЛЗ АРМ-гелю, РМ-гелю та АРМ-крему апробована в умовах промислового виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

– розроблені та затверджено проекти технологічного регламенту та МКЯ на ЛЗ АРМ-гель та АРМ-крем;

– розроблені технологічні інструкції МЛЗ. Технологію крему та гелю апробовано в аптечних закладах: КП «Бориспільська центральна аптека №24», (м. Бориспіль); КП «Яготинська центральна районна аптека №20» (м. Яготин); фармацевтичний центр НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь»;

– наукова новизна розроблених крему та гелю захищена двома патентами України: 142340 А 61 К 9/06 від 25.05.2020 р. та 142740 А 61 К 9/00 від 25.06.2020 р. «Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної протизапальної та анестезуючої дії».

РОЗДІЛ 5
ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПІД УМОВНИМИ НАЗВАМИ АМО-ЗОЛЬ, АРМ-ГЕЛЬ, РМ-ГЕЛЬ ТА АРМ-КРЕМ

Фармакотерапевтичний ефект ЛЗ для лікування ранового процесу значно залежить від ряду фармакокінетичних параметрів (швидкість реакції вивільнення АФІ, константа швидкості і період напіввивільнення) [66, 82, 95]. Фармакокінетичний процес, як новий погляд біофармацевтичної концепції, ґрунтується на результатах низки досліджень [66, 102], які суттєво демонструють вплив змінних фармацевтичних і біологічних чинників на прояв лікувального ефекту ЛЗ. До таких змінних фармацевтичних факторів згідно з концепцією відносять фізичний та хімічний стан АФІ, вид ЛФ, кількість та природу допоміжних речовин [280], а також шляхи введення ліків і технологічні операції, які обов'язково враховуються на етапі фармацевтичної розробки та виробництва лікарських препаратів [102, 236].

В основу розробки ЛЗ з різним типом дисперсійного середовища покладені проміжні результати досліджень фармакокінетичних параметрів ЛЗ (метод in vitro), що описано у працях ряду авторів [82, 219, 275, 373].

Кінетичні процеси лежать в основі концепції оптимізації пошуку АФІ, надають можливості досліджувати реакційну здатність, вивчати механізми хімічної взаємодії, в тому числі між складовими основи [223, 268]. Терапевтичну активність АФІ може посилити раціонально підібрана основа, а також перешкоджати або сприяти їх вивільненню та всмоктуванню, послаблювати або посилювати фармакологічну їх дію, впливати на біодоступність препарату, визначати дію ЛЗ та сприяти виявленню різноманітних побічних ефектів [157, 236].

Тому важливим є дослідження фармакокінетичних параметрів in vitro та in vivo на швидкість розкладу активних речовин, що дозволяє визначити термін

придатності ЛЗ [286], науково обґрунтувати і знайти фактори, які сприяють їх стабільності, а також обрати раціональну технологію їх виготовлення.

5.1 Кінетика (in vitro) вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із лікарських засобів під умовними назвами АМО-золь, АРМ-гель, РМ-гель та АРМ-крем

Визначення кінетичних параметрів опрацьованих ЛЗ проводили методом in vitro (діаліз через напівпроникну мембрану), що характеризує повноту вивільнення АФІ із ЛФ в модельну рідину. Методика виконання наведена у розд. 2.

Дослідження кінетики (in vitro) вивільнення АФІ із ЛЗ під умовними назвами АМО-золь, АРМ-гель, РМ-гель та АРМ-крем проводились на базі кафедри судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти під керівництвом доц. Чубенко О. В.

Плівкоутворювальний аерозоль АМО-золь. Результати експериментальних досліджень кінетичної поведінки ЛЗ наведено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Кількість вивільнених АФІ із АМО-золю в залежності від часу (серія 060219) (n = 5, P 95 %)

Номер зразка	Концентрація вивільненої речовини (%) через, хв			
	30	60	180	360
1	*2*	*3*	*4*	*5*
Бензокаїн				
1	12,94	15,87	21,32	27,12
2	13,04	15,89	21,33	27,17
3	13,08	15,90	21,33	27,16
4	13,12	15,86	21,28	27,17
5	13,12	15,86	21,31	27,16
X±ΔX	13,06±0,08	15,88±0,18	21,31±0,02	27,16±0,02

Продовження таблиці 5.1

1	*2*	*3*	*4*	*5*
Мірамістин				
1	7,22	9,66	13,22	18,17
2	7,34	9,73	13,28	18,23
3	7,15	9,68	13,29	18,20
4	7,31	9,69	13,23	18,24
5	7,29	9,71	13,27	18,18
X±ΔX	7,26±0,08	9,70±0,03	13,26±0,03	18,20±0,03
Офлоксацин				
1	5,21	8,91	10,02	16,24
2	5,24	8,89	10,35	16,31
3	5,26	8,84	10,55	16,29
4	5,29	8,88	10,49	16,25
5	5,23	8,86	10,53	16,28
X±ΔX	5,25±0,03	8,88±0,03	10,39±0,22	16,27±0,03

На підставі даних, що наведені в табл. 5.1 будували графічну залежність вивільненої речовини від часу (рис. 5.1) в логарифмічному масштабі (lg %).

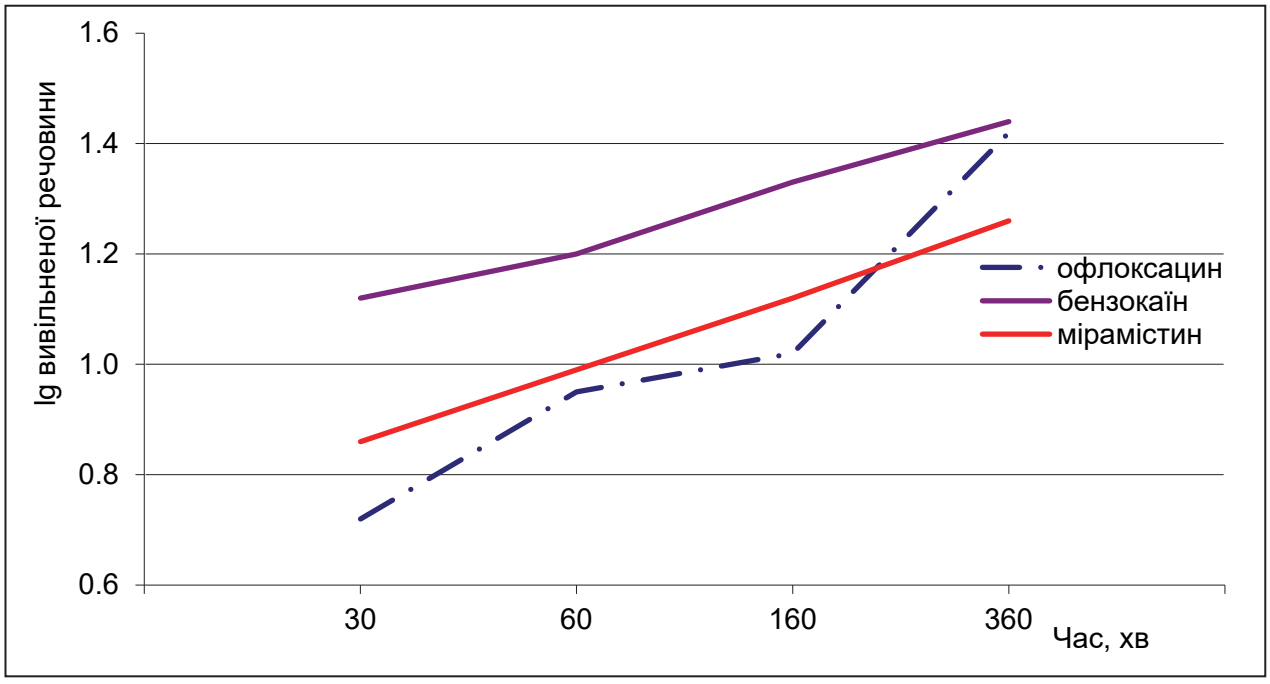


Рис. 5.1 Графіки кінетичної залежності вивільнення АФІ із АМО-золю

На основі отриманих результатів нами розраховано швидкість реакції вивільнення АФІ за формулою (5.1).

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

де: K_B – швидкість реакції вивільнення ЛР, сек$^{-1}$;

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

t_1, t_2 – с

Для АФІ швидкість реакції вивільнення дорівнює:

Бензокаїн	Мірамістин	Офлоксацин
$K_{BA1} = 4{,}44 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{BM1} = 7{,}22 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{BO1} = 1{,}28 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$
$K_{BA2} = 1{,}81 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{BM2} = 1{,}81 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{BO2} = 9{,}72 \cdot 10^{-6}$ с$^{-1}$
$K_{BA3} = 1{,}02 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{BM3} = 1{,}29 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{BO3} = 2{,}22 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$

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

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

де: k - константа швидкості реакції;

t - с;

C_0 - початкова концентрація (%) АФІ;

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

Для бензокаїну, мірамістину та офлоксацину параметр константи швидкості вивільнення із опрацьованих ЛЗ в часі має наступні відповідні значення:

Бензокаїн	Мірамістин	Офлоксацин
$K_{A1} = 5{,}42 \cdot 10^{-3}$ с$^{-1}$	$K_{M1} = 3{,}80 \cdot 10^{-3}$ с$^{-1}$	$K_{O1} = 2{,}20 \cdot 10^{-3}$с$^{-1}$
$K_{A2} = 3{,}21 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{M2} = 1{,}19 \cdot 10^{-3}$ с$^{-1}$	$K_{O2} = 1{,}20 \cdot 10^{-3}$ с$^{-1}$
$K_{A3} = 1{,}34 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{M3} = 6{,}65 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{O3} = 4{,}29 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$
$K_{A4} = 7{,}89 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{M4} = 3{,}49 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{O4} = 2{,}37 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$

З наведених даних видно, що константа швидкості вивільнення для бензокаїну зменшується від $5{,}42 \cdot 10^{-3}$ $с^{-1}$ до $7{,}89 \cdot 10^{-5}$ $с^{-1}$, для мірамістину − від $3{,}80 \cdot 10^{-3}$ $с^{-1}$ до $3{,}49 \cdot 10^{-4}$ $с^{-1}$ і для офлоксацину – від $2{,}20 \cdot 10^{-3}$ $с^{-1}$ до $2{,}37 \cdot 10^{-4}$ $с^{-1}$ Це свідчить про те, що біодоступність поступово зменшується для всіх АФІ.

Наступною характеристикою швидкості вивільнення АФІ є час, за який концентрація дифундуючої речовини зменшується в два рази від початкового значення – період напіввивільнення $t_{1/2}$.

Період напіввивільнення препарату визначали за формулою (5.3):

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

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

k – константа швидкості.

Для активних речовин період напіввивільнення складає:

Бензокаїн	Мірамістин	Офлоксацин
$t_{½\,1}$ = 127,85 с	$t_{½\,1}$ = 182,37 с	$t_{½\,1}$ = 315,00 с
$t_{½\,2}$ = 2158,88 с	$t_{½\,2}$ = 582,35 с	$t_{½\,2}$ = 577,50 с
$t_{½\,3}$ = 5171,64 с	$t_{½\,3}$ = 1042,11 с	$t_{½\,3}$ = 1615,38 с
$t_{½\,4}$ = 8783,27 с	$t_{½\,4}$ = 1985,67 с	$t_{½\,4}$ = 2924,05 с

Розрахунки показали, що період напіввивільнення для бензокаїну зростає від 127,85 с до 8783,27 с, для мірамістину – від 182,37 с до 1985,67 с, для офлоксацину – від 315 с до 2924,05 с. Отримані результати свідчать про зменшення напіввивільнення зменшується швидкості процесу елімінації.

Із проведеного аналізу отриманих даних встановлено, що із ЛЗ вивільнення активних інгредієнтів спочатку йде повільно, а з часом – вивільнення активних інгредієнтів із ЛЗ збільшується [219].

Відомо, що місцеве лікування поранень повинно здійснюватися у такій послідовності: знеболювання, забезпечення санації та закриття ранової поверхні. Враховуючи такі вимоги, проведений нами аналіз фармако-кінетичних показників плівкоутворювального аерозолю засвідчив, що через 30 хв

експерименту першим АФІ, який вивільняється з опрацьованого ЛЗ, є бензокаїн, який зменшує або повністю пригнічує больову чутливість у місці нанесення. Наступним вивільняється мірамістин, який забезпечує антимікробну дію ЛЗ. Останнім вивільняється офлоксацин, що є антимікробним засобом широкого спектру дії. Вміст мірамістину та офлоксацину у складі ЛЗ обумовлено тим, що ранова поверхня (кульове поранення) забруднена мікроорганізмами. Тому, поетапність вивільнення антисептичного та антибактеріального компонентів здатна забезпечити антимікробну дію на етапі транспортування пораненого. Отже, поступове вивільнення цих АФІ дає змогу на першому етапі лікування ранового процесу знизити больовий поріг та знешкодити інфекційний процес у вогнищі рани.

АРМ-крем. Результати експериментальних досліджень кінетичних параметрів ЛЗ наведено в табл. 5.2 і рис. 5.2.

Таблиця 5.2

Кількість вивільнених АФІ із АРМ-крему в залежності від часу (серія 060219) (n = 5, P 95 %)

Номер зразка	Концентрація вивільненої речовини (%) через, хв			
	30	60	180	360
1	*2*	*3*	*4*	*5*
Бензокаїн				
1	11,41	13,27	19,26	25,01
2	12,03	13,05	19,31	24,81
3	12,06	13,01	19,04	25,05
4	12,01	13,25	19,27	24,76
5	12,88	13,60	19,03	24,69
$\bar{X}\pm\bar{\Delta X}$	12,08±0,52	13,24±0,23	19,18±0,14	24,86±0,16
Мірамістин				
1	5,81	7,68	11,51	15,76
2	5,67	7,74	11,78	15,92
3	5,73	7,77	11,81	15,88
4	5,78	7,68	11,67	15,85
5	5,83	7,45	11,62	15,69
$\bar{X}\pm\bar{\Delta X}$	5,76±0,06	7,66±0,13	11,68±0,12	15,82±0,09

Продовження таблиці 5.2

1	*2*	*3*	*4*	*5*
CO_2 екстракт ромашки (хамазулен)				
1	13,38	16,86	19,49	22,97
2	13,05	16,75	19,57	22,86
3	13,22	16,81	19,51	22,93
4	13,33	16,74	19,47	22,83
5	13,43	16,89	19,53	22,74
$\bar{X}\pm\bar{\Delta X}$	13,28±0,15	16,81±0,06	19,51±0,04	22,87±0,09

На основі отриманих результатів нами встановлено швидкість реакції вивільнення АФІ за формулою (5.1).

Для АФІ швидкість реакції вивільнення дорівнює:

Бензокаїн	Мірамістин	CO_2 екстракт ромашки (хамазулен)
$K_{BA1} = 2{,}22\cdot10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{BM1} = 5{,}00\cdot10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{Bx1} = 6{,}11\cdot10^{-5}$ с$^{-1}$
$K_{BA2} = 2{,}22\cdot10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{BM2} = 2{,}80\cdot10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{Bx2} = 8{,}33\cdot10^{-6}$ с$^{-1}$
$K_{BA3} = 1{,}01\cdot10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{BM3} = 1{,}02\cdot10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{Bx3} = 9{,}26\cdot10^{-6}$ с$^{-1}$

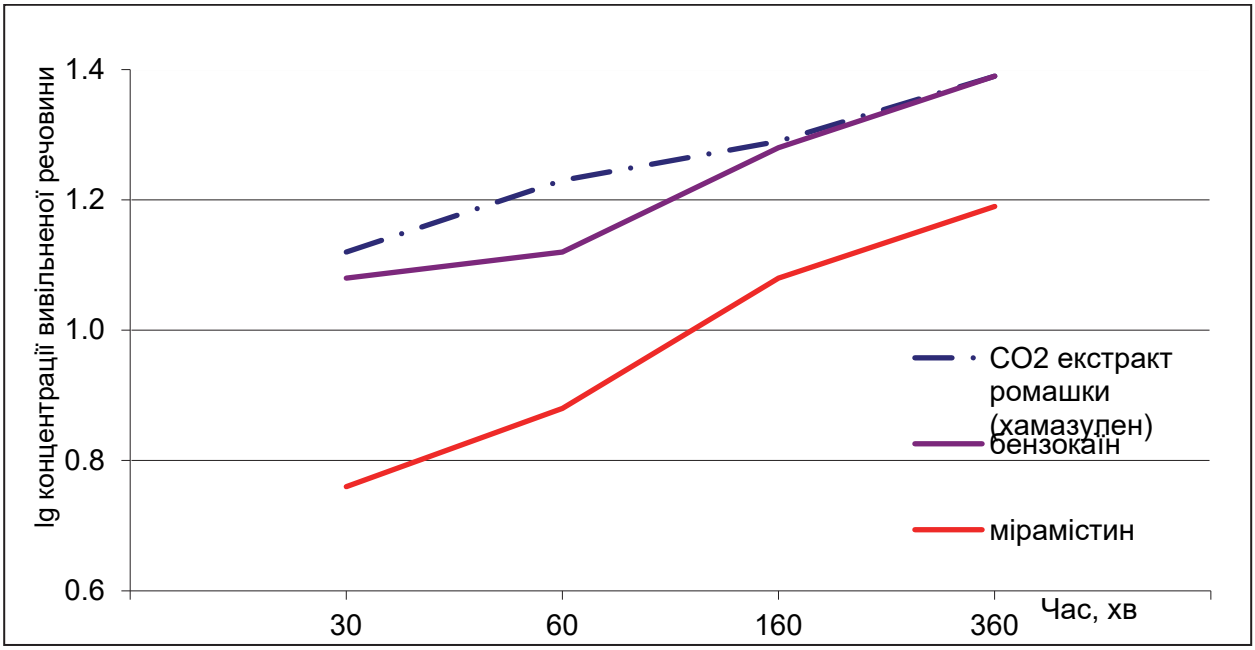


Рис. 5.2 Графіки кінетичної залежності вивільнення АФІ із АРМ-крему

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

Для бензокаїну, мірамістину та CO_2 екстракту ромашки (хамазулен) параметри константи швидкості вивільнення із опрацьованого ЛЗ в часі має наступні відповідні значення:

Бензокаїн	Мірамістин	CO_2 екстракт ромашки (хамазулен)
$K_{A1} = 4{,}98 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{M1} = 3{,}58 \cdot 10^{-3}$ с$^{-1}$	$K_{x1} = 1{,}97 \cdot 10^{-3}$с$^{-1}$
$K_{A2} = 2{,}70 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{M2} = 1{,}84 \cdot 10^{-3}$ с$^{-1}$	$K_{x2} = 1{,}04 \cdot 10^{-3}$ с$^{-1}$
$K_{A3} = 1{,}24 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{M3} = 6{,}53 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{x3} = 3{,}59 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$
$K_{A4} = 7{,}45 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{M4} = 3{,}42 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{x4} = 1{,}88 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$

Необхідно відмітити, що константа швидкості вивільнення для бензокаїну зменшується від $4{,}98 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$ до $7{,}45 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$, для мірамістину − від $3{,}58 \cdot 10^{-3}$ с$^{-1}$ до $33{,}42 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$ і для хамазулену – від $1{,}97 \cdot 10^{-3}$с$^{-1}$ до $1{,}88 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$. Це свідчить про те, що біодоступність поступово зменшується для всіх АФІ.

Період напіввивільнення препарату визначали за формулою (5.3).

Для активних речовин період напіввивільнення складає:

Бензокаїн	Мірамістин	CO_2 екстракт ромашки (хамазулен)
$t_{½\,1} = 1391{,}56$ с	$t_{½\,1} = 193{,}57$ с	$t_{½\,1} = 351{,}77$ с
$t_{½\,2} = 2566{,}66$ с	$t_{½\,2} = 376{,}63$ с	$t_{½\,2} = 666{,}34$ с
$t_{½\,3} = 5588{,}71$ с	$t_{½\,3} = 1061{,}25$ с	$t_{½\,3} = 1930{,}36$ с
$t_{½\,4} = 93020{,}13$ с	$t_{½\,4} = 2020{,}40$ с	$t_{½\,4} = 3686{,}17$ с

Розрахунки показали, що період напіввивільнення для бензокаїну зростає від 1391,56 с до 93020,13 с, для мірамістину – від 193,57 с до 2020,40 с, для CO_2 екстракту ромашки (хамазулен) – від 351,77 с до 3686,17 с. Проведені розрахунки кінетичних параметрів показали, що збільшенні періоду напіввивільнення призводить до зменшення швидкості процесу елімінації.

АРМ-гель. Результати експериментальних досліджень кінетичних параметрів ЛЗ наведено в табл. 5.3 і рис. 5.3.

Таблиця 5.3

Кількість вивільнених АФІ із АРМ-гелю в залежності від часу (серія 06022019) (n = 5, P 95 %)

Номер зразка	Концентрація вивільненої речовини (%) через, хв			
	30	60	180	360
Бензокаїн				
1	12,97	13,92	20,74	27,58
2	12,93	14,02	20,92	27,64
3	12,96	14,05	20,89	27,65
4	12,91	14,03	20,82	27,62
5	12,88	13,02	20,84	27,64
X±ΔX	12,93±0,04	13,81±0,44	20,84±0,07	27,63±0,03
Мірамістин				
1	6,93	9,03	12,79	16,91
2	7,03	9,07	12,78	16,83
3	7,08	9,05	12,86	16,81
4	6,89	8,95	12,61	16,79
5	6,97	8,98	12,74	16,77
X±ΔX	6,98±0,08	9,02±0,05	12,76±0,09	16,82±0,05
	CO_2 екстракт ромашки (хамазулен)			
1	14,68	17,78	20,66	23,11
2	14,74	17,73	20,85	23,04
3	14,79	17,66	20,83	22,97
4	14,72	17,74	20,79	22,94
5	14,66	17,72	20,80	22,89
X±ΔX	14,72±0,05	17,73±0,04	20,79±0,07	22,99±0,09

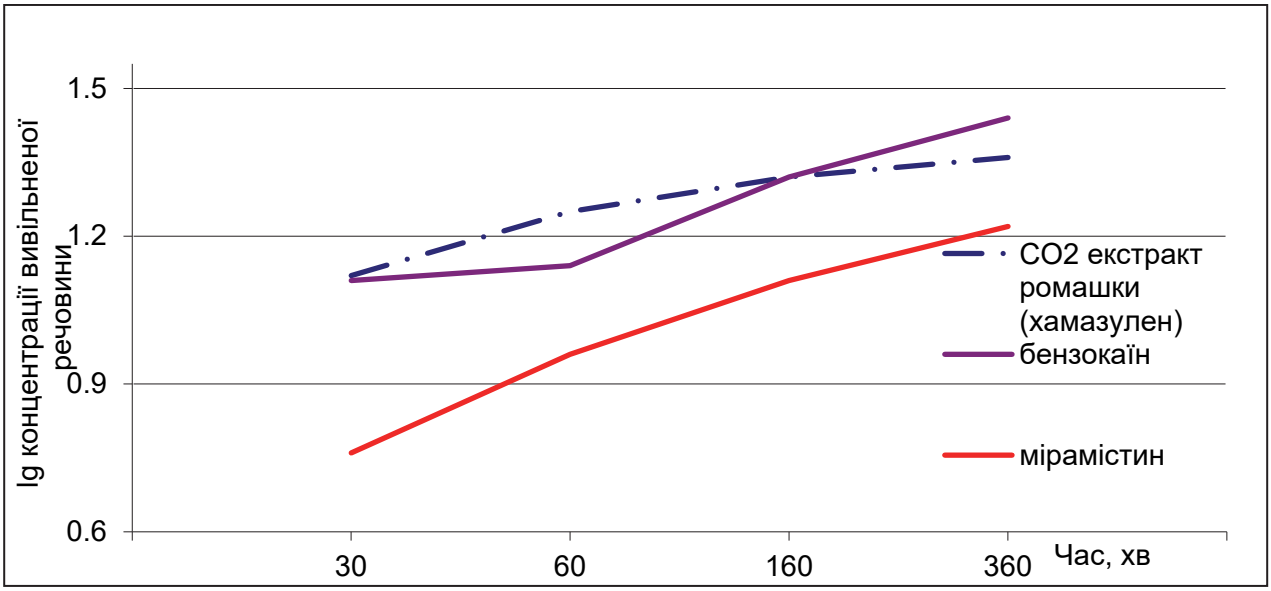


Рис. 5.3 Графіки кінетичної залежності вивільнення АФІ із АРМ-гелю

На основі отриманих результатів нами встановлено швидкість реакції вивільнення АФІ за формулою (5.1).

Для АФІ швидкість реакції вивільнення дорівнює:

Бензокаїн	Мірамістин	CO_2 екстракт ромашки (хамазулен)
$K_{BA1} = 1{,}67 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{BM1} = 1{,}11 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{Bx1} = 7{,}22 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$
$K_{BA2} = 2{,}50 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{BM2} = 2{,}08 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{Bx2} = 9{,}72 \cdot 10^{-6}$ с$^{-1}$
$K_{BA3} = 1{,}11 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{BM3} = 1{,}02 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{Bx3} = 3{,}70 \cdot 10^{-6}$ с$^{-1}$

Для бензокаїну, мірамістину та CO_2 екстракту ромашки (хамазулен) параметр константи швидкості вивільнення із опрацьованої ЛЗ в часі має наступні відповідні значення:

Бензокаїн	Мірамістин	CO_2 екстракт ромашки (хамазулен)
$K_{A1} = 5{,}36 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{M1} = 3{,}69 \cdot 10^{-3}$ с$^{-1}$	$K_{x1} = 3{,}33 \cdot 10^{-3}$с$^{-1}$
$K_{A2} = 2{,}82 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{M2} = 1{,}88 \cdot 10^{-3}$ с$^{-1}$	$K_{x2} = 1{,}69 \cdot 10^{-3}$ с$^{-1}$
$K_{A3} = 1{,}32 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{M3} = 6{,}62 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{x3} = 5{,}78 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$
$K_{A4} = 7{,}93 \cdot 10^{-5}$ с$^{-1}$	$K_{M4} = 3{,}45 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$	$K_{x4} = 2{,}95 \cdot 10^{-4}$ с$^{-1}$

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

Для активних речовин період напіввивільнення складає:

Бензокаїн	Мірамістин	CO_2 екстракт ромашки (хамазулен)
$t_{½\,1} = 1292{,}91$с	$t_{½\,1} = 187{,}81$ с	$t_{½\,1} = 208{,}11$ с
$t_{½\,2} = 2457{,}45$ с	$t_{½\,2} = 382{,}87$ с	$t_{½\,2} = 410{,}06$ с
$t_{½\,3} = 5250{,}00$ с	$t_{½\,3} = 1046{,}83$ с	$t_{½\,3} = 1198{,}96$ с

$t_{½\,4}$ = 8738,97 с $t_{½\,4}$ = 2008,69 с $t_{½\,4}$ = 2349,15 с

Розрахунки показали, що період напіввивільнення для бензокаїну зростає від 1292,91с до 8738,97 с, для мірамістину – від 187,81 с до 2008,69 с, для CO_2 екстракту ромашки (хамазулен) – від 208,11 с до 2349,15 с. Показано залежність періоду напіввивільнення від швидкості процесу елімінації: збільшення $t_{½}$ призводить до зменшення показника K.

РМ-гель. Вивільнення мірамістину і CO_2 екстракту ромашки (хамазулен) відбувається з однаковою швидкістю, як і з АРМ-гелю. Тому нами не наведені кінетичні дані ЛЗ РМ-гель.

Таким чином, встановлено, що із ЛЗ вивільнення АФІ спочатку йде повільно, а з часом – вивільнення активних інгредієнтів із ЛЗ збільшується.

Доведено, що через 30 хв експерименту першим АФІ, який вивільняється з опрацьованих МЛЗ є CO_2 екстракт ромашки (хамазулен), що проявляє антимікробну, ранозагоювальну, протигіпоксичну та десенсибілізуючу дію. Наступним (майже на рівні CO_2 екстракту ромашки (хамазулен)) вивільняється бензокаїн, який виявляє анестезуючу дію. Останнім АФІ, що вивільняється із досліджуваних ЛЗ, є мірамістин. Завдяки своїм антимікробним властивостям він забезпечує антимікробну дію впродовж терміну лікування. Такий комплекс фармакотерапевтичних ефектів, відповідає вимогам, що висуваються до ЛЗ для місцевого застосування [269].

Узагальнення отриманих даних по АМО-золю, АРМ-крему і АРМ-гелю та РМ-гелю дали підставу встановити, що швидкість реакції вивільнення, константа швидкості і період напіввивільнення АФІ з ЛЗ проходять за рівнянням першого порядку, що дає змогу використати в дослідах in vivo однокамерну фармакокінетичну модель; вивільнення АФІ спочатку зменшується, потім з часом збільшується; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення.

5.2 Кінетика (in vivo) вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із лікарських засобів під умовними назвами АМО-золь, АРМ-гель, РМ-гель ТА АРМ-крем

Фармакокінетичними дослідженнями (in vitro) доведено доцільність використання в дослідах in vivo однокамерної фармакокінетичної моделі. Тому вивчення кінетики (in vivo) вивільнення АФІ із розроблених ЛЗ проведено із використанням такої моделі.

Визначення фармакокінетичних параметрів ЛЗ АМО-золь в крові щурів. Дослідження кінетики (in vivo) вивільнення АФІ із ЛЗ під умовними назвами АМО-золь, АРМ-гель, РМ-гель та АРМ-крем проводились на базі кафедри судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти під керівництвом доц. Чубенко О. В.

Фармакокінетичні параметри ЛЗ АМО-золь досліджували у крові білих щурів лінії Вістар після його одноразового нанесення на модельну рану. Після нанесення препарату на тканини через визначені проміжки часу (від 3,75 до 120 хв) із хвостової вени відбирали пробу крові.

Через певні проміжки часу відбирались проби, що дозволило звести до мінімуму кількість вимірів при експоненційному падінні концентрації препарату у крові [66, 82, 95].

Після забору до 2,5 мл крові додавали 2,5 мл 1 М боратного буферного розчину (pH 9,7) та 10 мл хлороформу. Суміш перемішували 15 хв на шейкері та центрифугували протягом 10 хв при швидкості 5000 об/хв. Органічний шар відокремлювали і додавали до нього 2,5 мл 0,1 М розчину HCI. Перемішували на шейкері протягом 10 хв і центрифугували протягом 10 хв при швидкості 3000 об/хв. Водний шар відокремлювали, додавали до нього 2,5 мл 1М боратного буферного розчину (pH 9,7), 5 мл хлороформу, перемішували на шейкері протягом 15 хв і центрифугували 10 хв при швидкості 3000 об/хв. Хлороформний шар відокремлювали, сушили зневодненим натрію сульфатом та упарювали при

розрядженні водноструменевого насосу при 35 °С. Залишок після упарювання розчиняли в 50 мкл елюенту та 2 мкл розчину вводили у хроматограф [102].

Умови: хромато-масспектрометр Agilent 6850/5973N виробництва Agilent Technologies, колонка кварцева капілярна HP-5MS 0.25 мм х 30 м. Температура: інжектора – 250 ^{0}С, інтерфейса масспектрометру (Transfer line) – 280 ^{0}С, джерела іонів – 230 ^{0}С, квадруполя – 150 ^{0}С. Режим іонізації – електронний удар, енергія електронів – 70еВ, напруга електропомножувача – на 106 В більше ніж при Autotune. Діапазон сканування 40 – 550 а.о.м. Режим програмування температури термостата: 90 ^{0}С – 2 хв. потім підйом до 300 ^{0}С зі швидкістю – 20 ^{0}С/хв, та витримування при цій температурі 10 хв. Швидкість газу носію (гелію) – 1.0 мл/хв. Режим вводу проби – 2мкл без поділу потоку.

Результати досліджень представлені в табл. 5.4 і рис. 5.4.

Таблиця 5.4

Концентрація бензокаїну і мірамістину у крові щурів (n=5; P 95 %)

Концен-трація, мкг/мл	Час (хв)							
	3,75	7,5	15	30	60	120	240	480
Бензокаїн								
С	0,018 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,027 $\pm 2 \cdot 10^{-3}$	0,034 $\pm 2 \cdot 10^{-3}$	0,052 $\pm 4 \cdot 10^{-3}$	0,032 $\pm 2 \cdot 10^{-3}$	0,010$\pm$ $6 \cdot 10^{-4}$	-	-
Мірамістин								
С	–	–	0,017 $\pm 2 \cdot 10^{-3}$	0,026 $\pm$ $1 \cdot 10^{-3}$	0,037 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,058 $\pm 3 \cdot 10^{-3}$	0,072 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,012 $\pm 6 \cdot 10^{-4}$

Примітка: (-) не знайдено АФІ

На основі отриманих результатів, будували фармакокінетичну криву залежності концентрації від часу (рис. 5.4).

Оскільки нам відома введена доза (250 мг/1доза) препарату, нами розрахована концентрація бензокаїну та мірамістину в одній дозі.

Щурам масою 200 г була введена доза бензокаїну в ЛЗ D=12,5 мг та мірамістину – D=1,25 мг. Отже, доза на 1 г маси щура складала:

$$D/г = \frac{12,5}{200} = 62,5 \text{ мкг/г для бензокаїну;}$$

D/г = $\frac{1,25}{200}$ = 6,25 мкг/г для мірамістину.

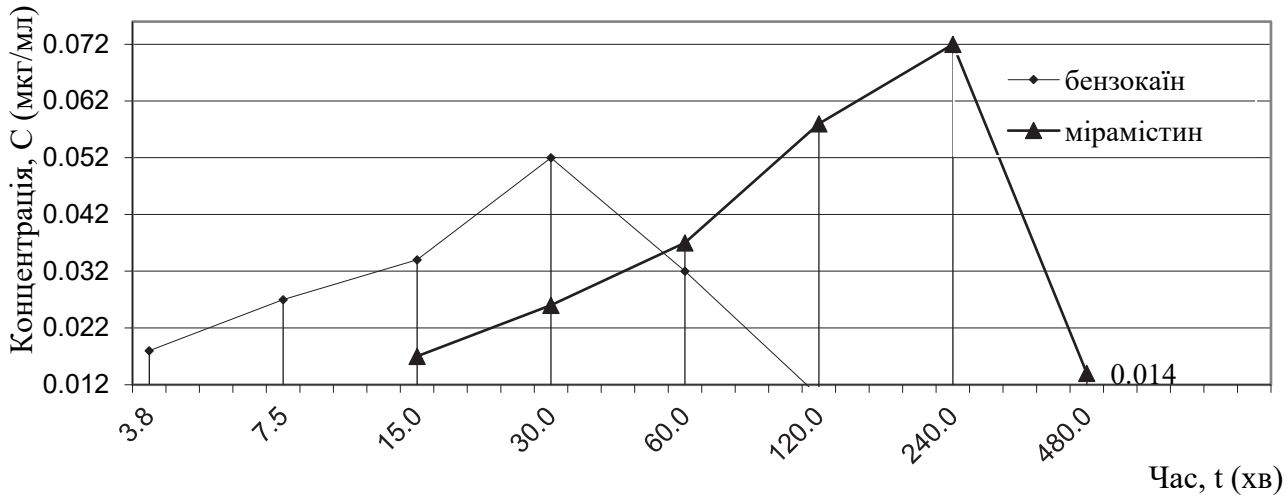


Рис. 5.4 Графік кінетичної залежності зміни концентрації бензокаїну та мірамістину від часу

Кількість патологічних і фізіологічних процесів визначають величини доз і частота їх введення щурам. Стан щурів, з точки зору фармакокінетики, оцінюється за допомогою специфічних фармакокінетичних перемінних. Основні з них – об'єм розподілу і кліренс.

Об'єм розподілу визначали за формулою (5.4).

$$V_d = \frac{D}{Co}, \qquad (5.4)$$

де: V_d – об'єм розподілу;

D – доза лікарського засобу;

Co – початкова концентрація АФІ.

$V_d = \frac{62,5 \text{ мкг/г}}{12500 \text{мкг/мл}}$ = 0,005 г/мл для бензокаїну;

V_d = 0,005 г/мл для мірамістину.

Для кількісного визначення процесу елімінації використовували період напіввиведення лікарського препарату з організму. Він характеризує швидкість зниження вмісту препарату в досліджуваних біологічних рідинах та тканинах організму. Час напіввиведення препарату на швидкості елімінації ($T_{½}$ k_e)

обчислювали з рис. 5.4, що дорівнює 30,904 хв, а час напіввиведення препарату на швидкості всмоктування ($T_{½}$ k_a) – 98,718 хв.

Важливий параметр, який визначає особливості зміни кількості ЛЗ в об'ємі розподілу однокамерної фармакокінетичної моделі, – константа швидкості елімінації препарату k_e, котру визначали за формулою (5.5):

Для бензокаїну:

$$k_e = \frac{\ln/2}{T_{1/2}} = \frac{0{,}693}{T_{1/2}} = \frac{0{,}693}{30{,}904} = 0{,}022 \text{ 1/хв;} \qquad (5.5)$$

де: k_e, – константа швидкості елімінації препарату;

$T_{1/2}$ – час напіввиведення.

За тією ж формулою (5.4) визначали константу швидкості всмоктування ЛЗ k_a, що для бензокаїну дорівнює:

$$k_a = \frac{0{,}693}{98{,}718} = 0{,}0070 \text{ 1/хв.}$$

Виходячи зі значення констант k_e и k_a, можна сказати, що аплікаційне нанесення ЛЗ на тканини піддослідних щурів являє приклад фліп-флоп феномену, так як константа швидкості елімінації більше (0,022 1/хв) константи швидкості їх всмоктування (0,007 1/хв). Це явище означає процес, коли максимальне значення концентрації фармакокінетичної кривої міняє своє положення по відношенню до моменту часу t_{max}, що відповідає рівності параметрів швидкостей елімінації і всмоктування.

Час досягнення максимальної концентрації в крові t_{max} є функцією, що відображає співвідношення між величинами констант швидкості всмоктування й елімінації, яке визначають за формулою (5.6):

$$t_{max} = \frac{\ln \frac{ka}{ke}}{ka - ke} = 76{,}66 \text{ хв,} \qquad (5.6)$$

де: t_{max} – час досягнення максимальної концентрації в крові;

k_e, – константа швидкості елімінації АФІ;

k_a, – константа швидкості всмоктування АФІ.

Даний показник для бензокаїну складає 76,66 хв.

Кліренс препарату пов'язаний з константою швидкості елімінації і поєднує розподіл наступним співвідношенням (формула 5.7):

$$Cl = k_e \cdot V_d = 0{,}00011 \text{ мл/хв} \quad (5.7)$$

де: Cl – кліренс препарату;

k_e, – константа швидкості елімінації препарату;

V_d – об´єм розподілу.

Кліренс у перерахунку на 200 г маси щурів складає:

$Cl_{200} = 0{,}022$ мл/хв.

Площу під кривою ($AUC_{0\to\infty}$, рис. 5.4) – концентрація ЛЗ від моменту його введення в організм до повної елімінації – розраховували за формулою (5.8).

$$AUC = \frac{D}{Cl} = 568{,}18 \quad (5.8)$$

де: $AUC_{0\to\infty}$ - площа під кривою;

D – доза лікарського препарату на 1 г маси щура;

Cl – кліренс препарату.

Середній час утримання (MRT) ЛР визначали за формулою (5.9), який для бензокаїну дорівнює 45,45 хв (0,76 год).

$$MRT = \frac{1}{k_e} = \frac{1}{0{,}023 \cdot 1/хв} = 45{,}45 \text{ хв}, \quad (5.9)$$

де: k_e, – константа швидкості елімінації препарату.

Сумарну площу під кривою в певний час AUMC визначали за формулою (5.10).

$$AUMC_{0\to\infty} = MRT \cdot AUC = 25823{,}78 \quad (5.10)$$

де: MRT – середній час утримання;

$AUC_{0\to\infty}$ – площа під кривою.

Сумарна площа під кривою в певний час дорівнює 321 мкг · хв2/мл.

Зведені фармакокінетичні параметри для бензокаїну у крові щурів наведені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Фармакокінетичні параметри бензокаїну (ЛЗ АМО-золь) у крові щурів

№ з/п	Фармакокінетичні параметри	Показники
1	D – доза лікарського препарату, мг	12,5
2	D/г – доза лікарського препарату на 1 г маси щура, мкг/г	62,50
3	C_{max} – максимальна концентрація, мкг/мл	0,052
4	C_o –початкова концентрація АФІ, мкг/мл	0,018
5	V_d – об'єм розподілу, мл/г	0,005
6	$T_{½}$ k_e – напіввиведення препарату на швидкості елімінації, хв	30,904
7	$T_{½}$ k_a – напіввиведення препарату на швидкості всмоктування, хв	98,718
8	k_e – константа швидкості елімінації препарату, 1/хв	0,022
9	k_a – константа швидкості всмоктування препарату, 1/хв	0,0070
10	t_{max} – час досягнення максимальної концентрації в крові, хв	76,66
11	Cl – кліренс, мл/(хв · г)	0,00011
12	Cl 200 – кліренс на 200 г маси щурів, мл/хв	0,0022
13	AUC – площа під кривою, мкг · хв/мл	568181,82
14	MRT – середній час утримання, хв	45,45
15	AUMC – сумарна площа під кривою, мкг· $хв^2$/мл	25823,78

Розраховано також фармакокінетичні параметри для мірамістину. Зведені дані наведено в табл. 5.6

Таблиця 5.6

Фармакокінетичні параметри мірамістину (ЛЗ АМО-золь) у крові щурів

№ з/п	Фармакокінетичні параметри	Показники
1	*2*	*3*
1	D – доза лікарського препарату, мг	1,25
2	D/г – доза лікарського препарату на 1 г маси щура, мкг/г	6,25
3	C_{max} – максимальна концентрація, мкг/мл	0,072
4	C_o – початкова концентрація АФІ, мкг/мл	0,017
5	V_d – об'єм розподілу, мл/г	0,005
6	$T_{½}$ k_e – напіввиведення препарату на швидкості елімінації, хв	30,942
7	$T_{½}$ k_a – напіввиведення препарату на швидкості всмоктування, хв	92,821
8	k_e – константа швидкості елімінації препарату, 1/хв	0,02241
9	k_a – константа швидкості всмоктування препарату, 1/хв	0,00747
10	t_{max} – час досягнення максимальної концентрації в крові, хв	74,2076
11	Cl – кліренс, мл/(хв · г)	0,000112

Продовження таблиці 5.8

1	*2*	*3*
12	Cl 200 – кліренс на 200 г маси щурів, мл/хв	0,02241
13	AUC – площа під кривою, мкг · хв/мл	55803,5714
14	MRT – середній час утримання, хв	44,6229
15	AUMC – сумарна площа під кривою, мкг· хв^2/мл	2490117,19

Аналіз фармакокінетичних параметрів. Коли ЛЗ вводиться в організм позасудинним шляхом (зокрема, аплікаційно нашкірним) починає відігравати свою роль ряд фармацевтичних факторів. Отже, в фармакокінетичних дослідженнях вище перераховані параметри використовуються для оцінки змін концентрації ЛЗ у часі в специфічній камері, де виявляється бажана терапевтична дія препарату.

Так, при введенні ЛЗ, що містять 12,5 мкг/г бензокаїну і 1,25 мкг/г мірамістину, максимальна концентрація у крові (0,052 мкг/мл) спостерігається для бензокаїну через 30 хв і 0,072 мкг/мл через 240 хв для мірамістину.

Важливим фактором, що впливає на концентрацію ЛР є їх здатність до виведення із організму, що визначається кліренсом, який для бензокаїну складає 0,00011 мл/(хв·г), а для мірамістину 0,000112 мл/(хв · г) відповідно. В клінічних умовах кліренс служить для розрахунку дози, необхідної для підтримки рівноважної концентрації ЛЗ у крові, тобто підтримуючої дози.

Другий фармакокінетичний параметр – об’єм розподілу, який залежить від фізико-хімічних властивостей ЛЗ, що впливають на його проходження через мембрани, а також від віку, статі та інших фізіологічних факторів. В клінічній практиці об’єм розподілу слугує для розрахунку навантажувальної дози препарату, що необхідно для досягнення його потрібної концентрації в крові. Для даної моделі об’єм розподілу ЛЗ в організмі і для бензокаїну, і для мірамістину складає 0,005 мл/г відповідно [137].

Щодо виведення ЛЗ із організму судять за періодом напіввиведення. За один період із організму виводиться 50 % ЛЗ, за два – 75 %, за три – 90 %. Період напіввиведення не є точним показником, що характеризує виведення ЛЗ. Так,

період напіввиведення бензокаїну на швидкості елімінації складає 30,904 хв, а на швидкості всмоктування – 98,18 хв. Період напіввиведення мірамістину на швидкості елімінації складає 30,942 хв, а на швидкості всмоктування – 92,821 хв.

Фармакокінетичні параметри ЛЗ АРМ-гель, РМ-гель та АРМ-крем. Ізолювання активних речовин (бензокаїн, мірамістин) проводили згідно методики, що наведена вище. Результати дослідження наведено в та табл. 5.7 і 5.10 і на рис. 5.5 – 5.6.

Таблиця 5.7

Концентрація бензокаїну та мірамістину (ЛЗ АРМ-гель та РМ-гель) у крові щурів (n=5; P 95 %)

Концен-трація, мкг/мл	Час (хв)							
	3,75	7,5	15	30	60	120	240	480
ЛЗ АРМ-гель								
Бензокаїн								
С	0,015 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,021 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,048 $\pm 2 \cdot 10^{-3}$	0,074 $\pm 3 \cdot 10^{-3}$	0,056 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,032 $\pm 4 \cdot 10^{-4}$	0,017 $\pm 4 \cdot 10^{-4}$	-
Мірамістин								
С	–	0,019 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,029 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,052 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,074 $\pm 2 \cdot 10^{-3}$	0,079 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,047 $\pm 2 \cdot 10^{-4}$	0,021 $\pm 1 \cdot 10^{-4}$
ЛЗ РМ-гель								
Мірамістин								
С	–	0,017 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,027 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,053 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,072 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$	0,079 $\pm 3 \cdot 10^{-3}$	0,046 $\pm 2 \cdot 10^{-4}$	0,022 $\pm 2 \cdot 10^{-4}$

Примітка: (-) не знайдено АФІ

На основі отриманих результатів, будували фармакокінетичну криву залежності концентрації від часу (рис. 5.5).

Нами введено 5 см гелю, що відповідає 0,4 мг мірамістину і 200 мг бензокаїну.

Об’єм розподілу визначали за формулою (5.1).

V_d = 0,001 г/мл для бензокаїну;

V_d = 0,0002 г/мл для мірамістину.

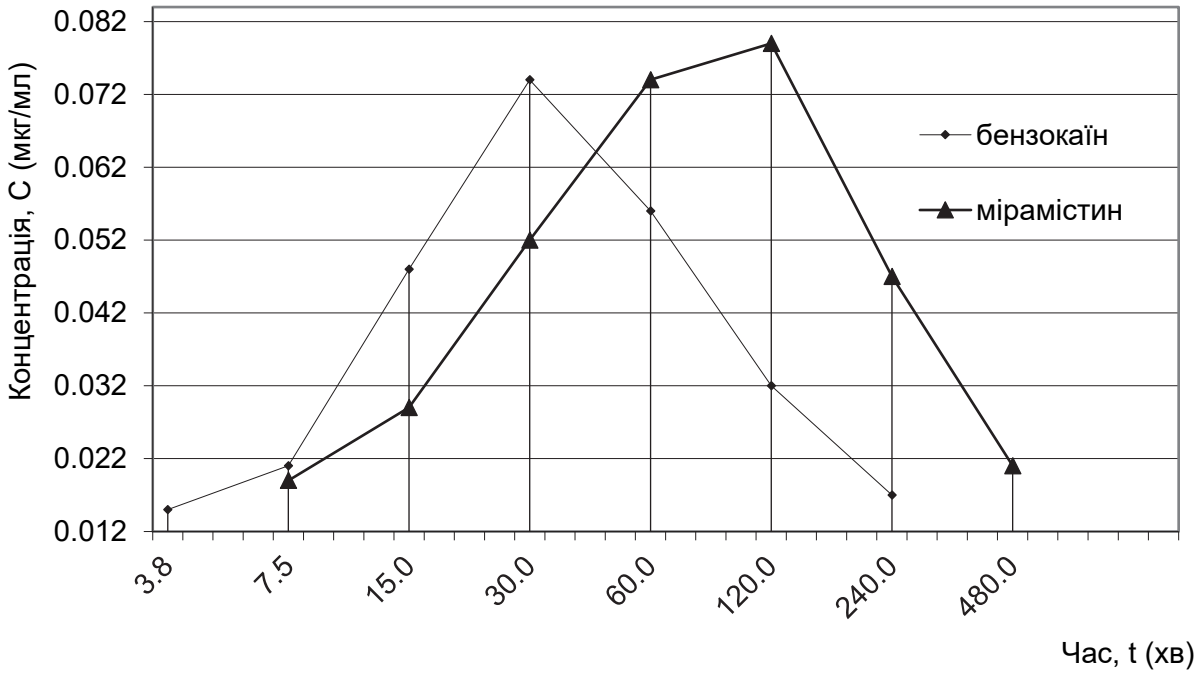


Рис. 5.5 Графік кінетичної залежності зміни концентрації бензокаїну та мірамістину у ЛЗ АРМ-гель від часу

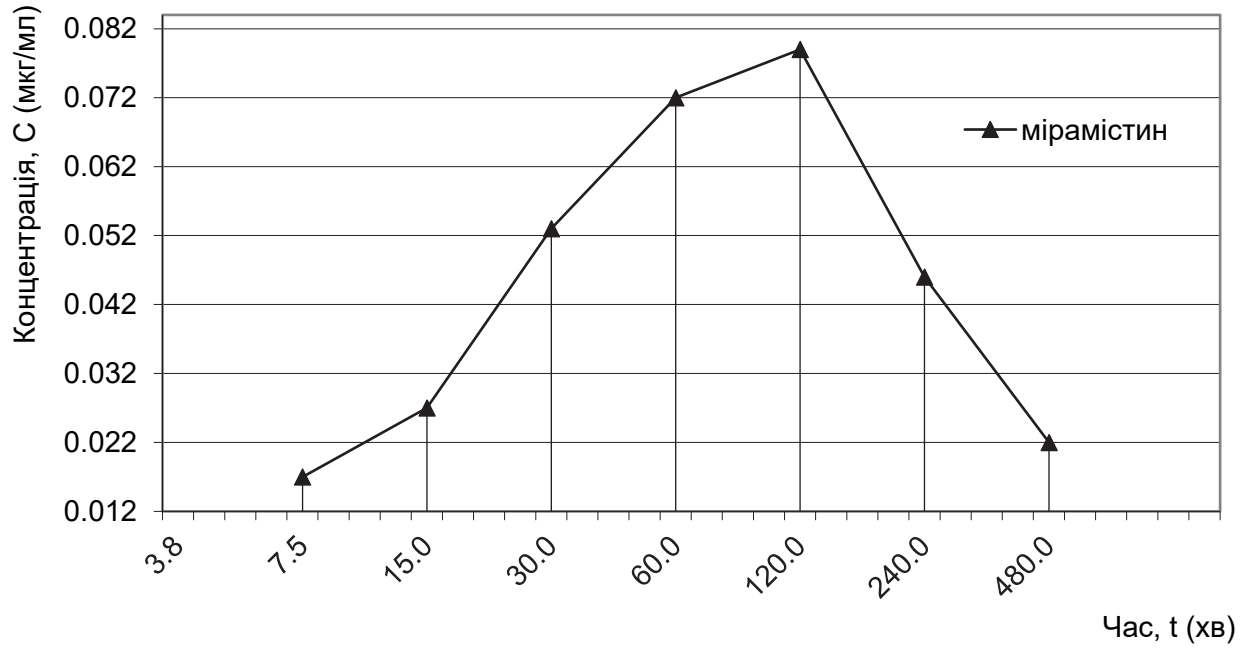


Рис. 5.6 Графік кінетичної залежності зміни концентрації мірамістину у ЛЗ РМ-гель від часу

Щурам масою 200 г була введена доза бензокаїну в ЛЗ АРМ-гель D= 200 мг та мірамістину – D=0,4 мг. Отже, доза на 1 г маси щура дорівнювала:

$$D/г = \frac{200}{200} = 1000 \text{ мкг/г для бензокаїну;}$$

$$D/г = \frac{0,4}{200} = 2 \text{ мкг/г для мірамістину.}$$

Зведені фармакокінетичні параметри для бензокаїну в крові щурів наведені в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

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

№ з/п	Фармакокінетичні параметри	Показники		
		ЛЗ АРМ-гель		ЛЗ РМ-гель
		бензокаїн	мірамістин	мірамістин
1	*2*	*3*	*4*	*5*
1	D – доза лікарського препарату, мг	200	0,4	0,4
2	D/г – доза лікарського препарату на 1 г маси щура, мкг/г	1000	2	2
3	C_{max} – максимальна концентрація, мкг/мл	0,074	0,079	0,079
4	C_o – початкова концентрація АФІ, мкг/мл	0,015	0,019	0,019
5	V_d – об'єм розподілу, мл/г	0,001	0,0002	0,0002
6	$T_{½}\, k_e$ – напіввиведення препарату на швидкості елімінації, хв	131,474	206,434	225,513
7	$T_{½}\, k_a$ – напіввиведення препарату на швидкості всмоктування, хв	43,825	68,818	75,163
8	k_e – константа швидкості елімінації препарату, 1/хв	0,0053	0,00336	0,00307
9	k_a – константа швидкості всмоктування препарату, 1/хв	0,016	0,01007	0,0092
10	t_{max} – час досягнення максимальної концентрації в крові, хв	102,67	163,23	178,67
11	Cl – кліренс, мл/(хв · г)	0,0000053	0,000000672	0,000000614
12	Cl 200 – кліренс на 200 г маси щурів, мл/хв	0,00106	0,0001344	0,0001228

Продовження таблиці 5.8

1	*2*	*3*	*4*	*5*
13	AUC – площа під кривою, мкг · хв/мл	1886,79	2976,19	3257,33
14	MRT – середній час утримання, хв	188,68	297,61	325,73
15	AUMC – сумарна площа під кривою, мкг· хв^2/мл	17799882,5	4428854,88	1061010,1

Якщо при дозуванні ЛЗ орієнтуватися на одержане значення, то концентрація препарату у крові буде токсичною. В зв'язку з цим оптимальним показником виведення ЛЗ залишається кліренс, а період напіввиведення слугує головним чином, для визначення відрізку часу, необхідного для досягнення рівноважної концентрації ЛЗ у крові. Це звичайно 3-5 періодів напіввиведення препарату.

Однак, препарат має переважно місцеву дію, і тому визначення відрізку часу для досягнення рівноважної концентрації препарату можна проводити при вивченні накопичення препарату в тканинах шкіри.

Таким чином, нами встановлено, що ЛЗ проявляють місцеву дію.

На наступному етапі досліджень нами вивчено фармакокінетичні параметри розроблених ЛЗ в тканинах щурів.

Фармакокінетичні параметри *ЛЗ АРМ-гель і АМР-крем* досліджували в тканинах шкіри білих щурів лінії Вістар після його одноразового аплікаційного нанесення. Після відбору проб із хвостової вени щурів відбирали тканини шкіри через визначені проміжки часу (від 3,75 до 480 хв) і проводили екстракцію АФІ за допомогою органічних розчинників.

Наважку 1 г гомогенізованих тканин щурів заливали 10 мл води з додаванням кількості 1 М боратного буферного розчину (pH 9,7) та 10 мл хлороформу і центрифугували протягом 15 хв. Органічний шар відокремлювали і додавали до нього 2,5 мл 0,1 М розчину HCI. Перемішували на шейкері протягом 10 хв і центрифугували протягом 10 хв при швидкості 3000 об/хв.

Водний шар відокремлювали, додавали до нього 2,5 мл 1М боратного буферного розчину (pH 9,7), 5 мл хлороформу. перемішували на шейкері протягом 15 хв і центрифугували 10 хв при швидкості 3000 об/хв. Хлороформний шар відокремлювали. сушили зневодненим натрію сульфатом та упарювали при розрядженні водноструменевого насосу при 35 °С. Залишок після упарювання розчиняли в 50 мкл елюенту та 2 мкл розчину вводили в хроматограф.

Результати дослідження наведено в табл. 5.9 і 5.10.

Таблиця 5.9

Концентрація бензокаїну і мірамістину (ЛЗ АРМ-гель) у тканинах щурів (n=5; P 95 %)

Концентрація, мг/мл	Час (хв)							
	3,75	7,5	15	30	60	120	240	480
ЛЗ АРМ-гель								
Бензокаїн								
С	7,72± ±$1\cdot10^{-3}$	8,44± ±$2\cdot10^{-3}$	11,22± ±$1\cdot10^{-3}$	16,41± ±$1\cdot10^{-3}$	21,15± ±$1\cdot10^{-3}$	31,32± ±$2\cdot10^{-3}$	23,35± ±$2\cdot10^{-3}$	9,53± ±$2\cdot10^{-3}$
Мірамістин								
С	–	0,013 ± $1\cdot10^{-3}$	0,018 ± $1\cdot10^{-3}$	0,028 ± $1\cdot10^{-3}$	0,045 ± $2\cdot10^{-3}$	0,063 ± $1\cdot10^{-3}$	0,071 ± $2\cdot10^{-4}$	0,059 ±$1\cdot10^{-4}$

Таблиця 5.10

Концентрація бензокаїну та мірамістину (ЛЗ АРМ-крем) у тканинах щурів (n=5; P 95 %)

Концентрація, мг/мл	Час (хв)							
	3,75	7,5	15	30	60	120	240	480
ЛЗ АРМ-крем								
Бензокаїн								
С	5,37± ±$1\cdot10^{-3}$	6,51 ±$2\cdot10^{-3}$	9,26 ±$1\cdot10^{-3}$	15,41 ±$1\cdot10^{-3}$	19,84 ±$1\cdot10^{-3}$	28,69± ±$2\cdot10^{-3}$	34,17 ±$2\cdot10^{-3}$	25,11 ±$2\cdot10^{-3}$
Мірамістин								
С	–	0,011 ± $1\cdot10^{-3}$	0,014 ± $1\cdot10^{-3}$	0,024 ± $1\cdot10^{-3}$	0,039 ± $2\cdot10^{-3}$	0,052 ± $1\cdot10^{-3}$	0,068 ± $2\cdot10^{-4}$	0,059 ±$1\cdot10^{-4}$

Використовуючи отримані результати будували фармакокінетичну криву залежності час-концентрація для бензокаїну та мірамістину у ЛЗ АРМ-гель і АРМ-крем (рис. 5.7−5.8).

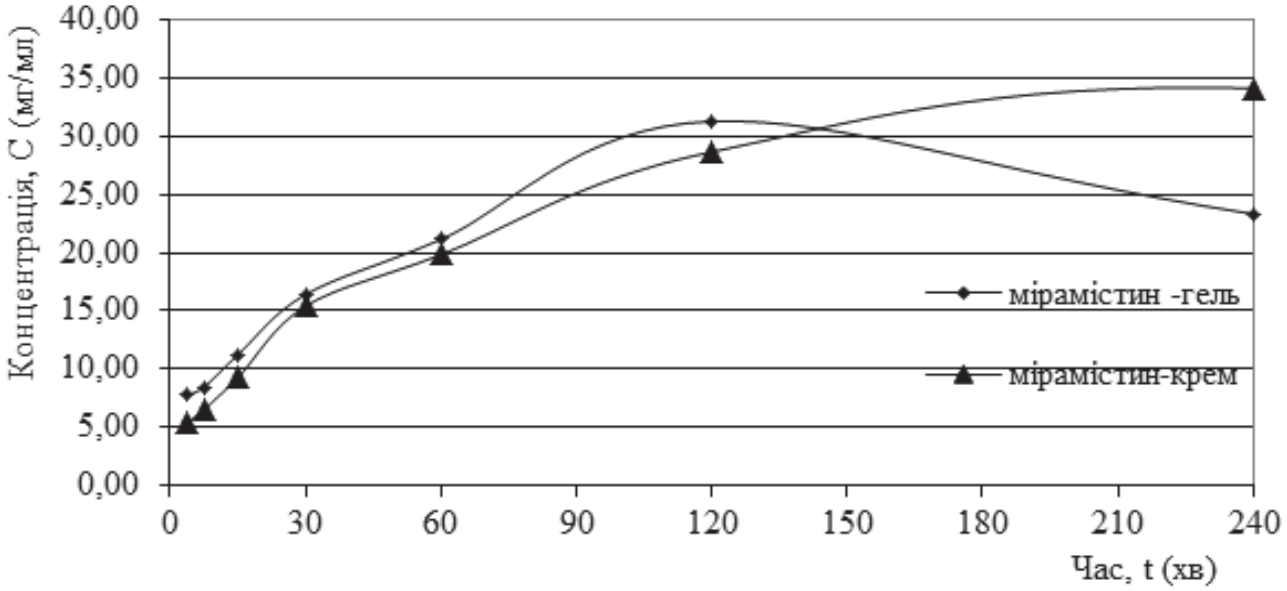


Рис. 5.7 Кінетична залежність зміни концентрації бензокаїну у ЛЗ АРМ-гель і АРМ-крем

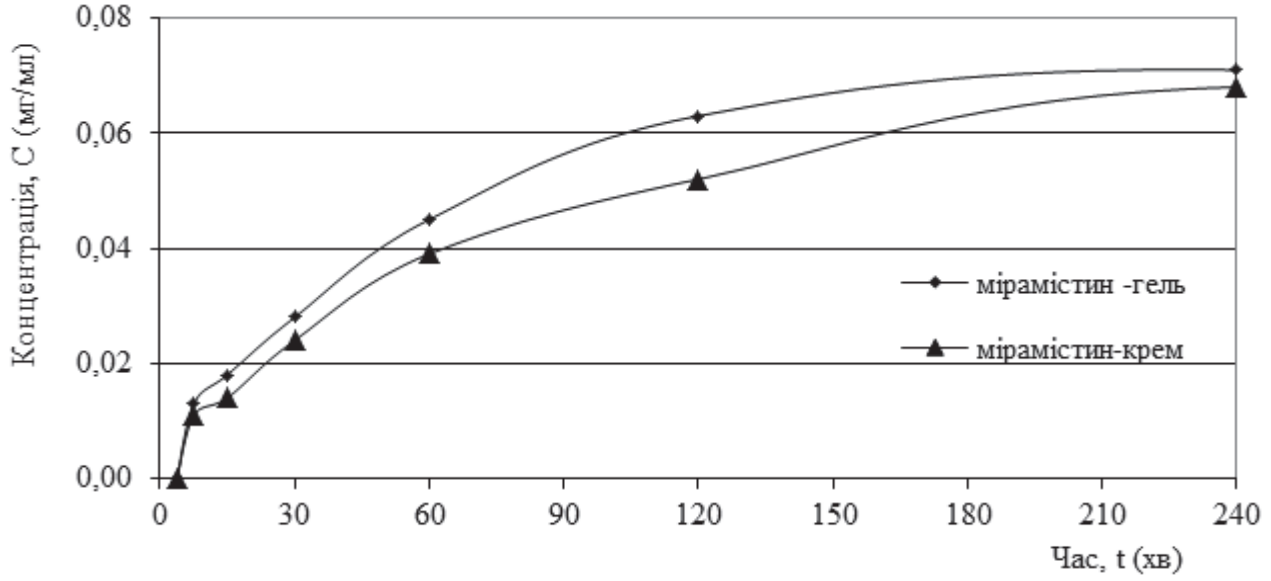


Рис. 5.8 Кінетична залежність зміни концентрації мірамістину в ЛЗ АРМ-гель і АРМ крем

Зведені фармакокінетичні параметри для бензокаїну у ЛЗ АРМ гель і АРМ-крем в тканинах наведені в табл. 5.11.

Таблиця 5.11

Фармакокінетичні параметри бензокаїну (ЛЗ АРМ гель і АРМ-крем) у тканинах щурів

№ з/п	Фармакокінетичні параметри	Вміст бензокаїну у тканинах	
		АРМ-гель	АРМ-крем
1	D – доза лікарського препарату, мг	200	
2	D/г – доза лікарського препарату на 1 г маси щура, мкг/г	1000	
3	C_{max} – максимальна концентрація, мкг/мл	31,32	34,17
5	V_d – об'єм розподілу, мл/г	1,978	7,885
6	$T_{½}$ k_e – напіввиведення препарату на швидкості елімінації, хв	168,736	539,720
7	$T_{½}$ k_a – напіввиведення препарату на швидкості всмоктування, хв	44,620	179,953
8	k_e – константа швидкості елімінації препарату, 1/хв	0,00411	0,00128
9	k_a – константа швидкості всмоктування препарату, 1/хв	0,01553	0,00385
10	t_{max} – час досягнення максимальної концентрації в крові, хв	0,352	0,366
11	Cl – кліренс, мл/(хв · г)	0,008	0,010
12	Cl 200 – кліренс на 200 г маси щурів, мл/хв	1,60	2
13	AUC – площа під кривою, мкг · хв/мл	625	500
14	MRT – середній час утримання, хв	243,31	781,25
15	AUMC – сумарна площа під кривою, мкг · $хв^2$/мл	152068,75	390625

Фармакокінетичні параметри мірамістину у ЛЗ АРМ гель і АРМ-крем в тканинах щурів наведено в табл. 5.12.

Таблиця 5.12

Фармакокінетичні параметри мірамістину (ЛЗ АРМ-гель і АРМ-крем) у тканинах щурів

№ з/п	Фармакокінетичні параметри	Вміст мірамістину у тканинах	
		АРМ-гель	АРМ-крем
1	*2*	*3*	*4*
1	D – доза лікарського препарату, мг	0,4	

Продовження таблиці 5.12

1	*2*	*3*	*4*
2	D/г – доза лікарського препарату на 1 г маси щура, мкг/г	2,0	
3	C_{max} – максимальна концентрація, мкг/мл	71	68
5	V_d – об'єм розподілу, мл/г	87406,512	6665,879
6	$T_{½}$ k_e – напіввиведення препарату на швидкості елімінації, хв	907,068	1170,608
7	$T_{½}$ k_a – напіввиведення препарату на швидкості всмоктування, хв	299,481	390,423
8	k_e – константа швидкості елімінації препарату, 1/хв	0,00076	0,00059
9	k_a – константа швидкості всмоктування препарату, 1/хв	0,00231	0,00178
10	t_{max}– час досягнення максимальної концентрації в крові, хв	0,366	0,366
11	Cl – кліренс, мл/(хв · г)	66,779	3,946
12	Cl 200 – кліренс на 200 г маси щурів, мл/хв	13355,8	789,2
13	AUC – площа під кривою, мкг · хв/мл	1497,5	25340,8
14	MRT – середній час утримання, хв	1315,79	101,37
15	AUMC – сумарна площа під кривою, мкг · $хв^2$/мл	1970395,52	2568796,9

Експериментальними даними доведено, що у тканинах шкіри щурів при аплікаційному нанесенні розроблених ЛЗ в першу чергу вивільняється бензокаїн, а з часом – мірамістин. Встановлено, що біодоступність ЛЗ АРМ-гель перевищує таку АРМ-крему.

5.3 Випробування розроблених лікарських засобів за показником «мікробіологічна чистота»

Процес виробництва препарату має виключати можливі причини мікробної контамінації. Тому, необхідним є регулювання тих фармацевтичних перемінних, що впливають на якість готового ЛЗ. Мікробіологічна чистота, що регламентується ДФУ, є обов`язковим показником гарантії якості препарату протягом терміну зберігання [64, 82, 95].

Виходячи з актуальності вищенаведеного, нами проведені біологічні випробування опрацьованих АМО-золю, АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю за показником «мікробіологічна чистота».

Запропоновані ЛЗ є представниками препаратів для зовнішнього застосування. Тому у відповідності з вимогами ДФУ [70] вони відноситься до категорії 2: загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не повинне перевищувати 10^2, дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) не більш 10^1, ентеробактерій та інших грамнегативних бактерій не більш 10^1 в 1 г; відсутність *P. aeruginosa*, *S. aureus* в 1 г препарату.

Дослідження показника мікробіологічної чистоти проводили на кафедрі клінічної імунології і мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти під керівництвом проф. Бірюкової С. В. згідно вимог ДФУ (Додаток И).

АМО-золь. Випробування проводили як безпосередньо після виготовлення ЛЗ, так і в процесі їх зберігання: в природних умовах (на момент дослідження препарати витримані 3 роки зберігання) при двох температурних режимах: +2 – +8 °С та +15 – +25 °С. При вивченні показника мікробіологічна чистота ЛЗ антибактеріальної дії необхідною умовою є нейтралізація антибактеріальної дії препарату. Як нейтралізуючий агент використовували: твін-80, лецитин яєчний 0,3 %, гістидину гідрохлорид – 0,1 %.

В ході тестування використовували робочі суспензії мікроорганізмів близько 10^2 КУО в 1 мл та розчини розведень:

– фосфатний буферний розчин (ФБР) з пептоном та натрію хлоридом з pH 7,0 – для одержання емульсії;

– рідке поживне середовище №15 – для виявлення індолу.

Поживні середовища наведено в табл. 5.13.

Перед дослідженням перевіряли ростові властивості поживних середовищ з наступним контролем їх стерильності.

Випробування проводили на поживному середовищі методом прямого висівання.

Таблиця 5.13

Поживні середовища відносно тест- культур

Тест-мікрооганізм	Поживне середовище
B. cereus ATCC 10702	Поживне середовище № 1
E. coli ATCC 8539	Поживне середовище № 1 (густе), № 3 (рідке), № 4 (густе)
St. aureus ATCC 6538	Поживне середовище № 1 (густе), № 10 (рідке), № 8 (рідке)
Ps. aeruginosa ATCC 9027	Поживне середовище № 8 (рідке), № 9 (густе)
S. typhimurium ATCC 144	Поживне середовище № 3 (рідке), № 5 (густе), № 12 (густе), № 13 (густе)
C. albicans ATCC 885-653	Поживне середовище № 2
Asp. niger ATCC 16404	Поживне середовище № 2

І. Перевірка придатності методики визначення загального числа бактерій та грибів [70]. Проводили розведенням ЛЗ у співвідношенні 1:10 (5 зразків) у ФБР (4 % твіну-80 з натрію хлоридом і пептоном) з pH 7,0. До кожного зразку додавали суспензії монокультур 10^2 КУО/мл.

Контрольні зразки досліджуваного препарату готували розведенням 1:10 (підігрітий до + 40 – + 45 °С) ФБР з твіном-80 (4 %) з pH 7,0. Зразки (досліджувані та контрольні), які містили суспензії *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 8539, *S. aureus* ATCC 6538, відбирали по 1 мл до чашок Петрі, заливали густим поживним середовищем №1 (попередньо розплавлений на водяній бані при температурі +42 – +45 °С).

Із зразків (досліджуваних та контрольних), що містили суспензії грибів *C. albicans* ATCC 885-653 та *Asp. niger* ATCC 16404, відбирали по 1 мл до чашок Петрі та заливали густим поживним середовищем №2 (попередньо розплавлений на водяній бані при температурі +42 – +45 °С).

Результати експериментальний досліджень щодо перевірки придатності методики визначення загального числа бактерій та грибів методом прямого висівання КУО представлені в табл. 5.14.

Аналіз даних показав, що досліджувані ЛЗ в розведенні 1:10 мають антимікробну активність до тест-культур *E. coli*, *B. cereus*, *S. aureus* на

поживному середовищі №1. До штамів *C. albicans* та *Asp. niger* на поживному середовищі №2 – не проявляють антимікробної активності.

Таблиця 5.14

Придатність методики визначення загального числа бактерій та грибів методом прямого висівання

Назва зразка	Середнє число КУО в перерахунку на 10 мл зразка				
	B. cereus АТСС 10702	*E. coli* АТСС 8539	*S. aureus* АТСС 6538	*C. albicans* АТСС 885-653	*Asp. niger* АТСС 16404
Суспензія мікроорганізмів + досліджуваний ЛЗ 1:10	0	0	0	31	49
Контрольна суспензія без препарату	96	74	44	34	50

Для усунення антимікробної дії була вивчена можливість використання методу розведення та комплексів різних інактиваторів, що представлені в табл. 5.15.

Таблиця 5.15

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%

Скринінг отриманих результатів при застосуванні різних інактиваторів свідчить про збереження антимікробної активності розробленого АМО-золь в присутності вивчених комплексів інактиваторів у розведеннях 1:10, 1:100, 1:200.

Антимікробна активність АМО-золю усувається при розведенні препарату 1:500. Однак, наведене розведення не може бути використане для мікробіологічного контролю, тому що ЛЗ нормується за ДФУ (розділ 5.1.4 N) як препарат, що належить до категорії 2 (загальне число ТАМС не повинне перевищувати 10^2, ТУМС не більш 10^1, ентеробактерій та інших грамнегативних бактерій не більш 10^1 в 1 г; відсутність *P. aeruginosa*, *S. aureus* в 1 г препарату).

Вплив комплексу інактиваторів на антимікробну активність ЛЗ представлено в табл. 5.16.

Таблиця 5.16

Вплив комплексу інактиваторів на антимікробну активність розробленого препарату

Інактиватор	Розведення препарату	*B. cereus*	*E. coli*	*S. aureus*
1	*2*	*3*	*4*	*5*
№ 1	1:10	0	0	0
	1:100	0	0	0
	1:200	0	0	0
	1:500	95	68	33
Контрольна суспензія мікроорганізмів	1:10	96	66	58
	1:100	92	68	64
	1:200	87	73	33
	1:500	103	73	32
№ 2	"-"	0	0	0
	"-"	0	0	0
	"-"	0	0	0
	"-"	103	64	52
Контрольна суспензія мікроорганізмів	"-"	117	75	56
	"-"	117	75	55
	"-"	103	73	54
	"-"	107	64	57
№ 3	"-"	0	0	0
	"-"	0	0	0
	"-"	0	0	0
	"-"	95	85	37
Контрольна суспензія мікроорганізмів	"-"	115	72	59
	"-"	117	75	58
	"-"	103	84	36

Продовження таблиці 5.16

1	*2*	*3*	*4*	*5*
№ 4	″-″	98	83	32
	″-″	0	0	0
	″-″	0	0	0
	″-″	0	0	0
	″-″	84	68	44
Контрольна суспензія мікроорганізмів	″-″	104	71	58
	″-″	105	72	58
	″-″	81	82	49
	″-″	81	82	50

Наведені результати довели необхідність вивчення можливості використання комплексу інактиваторів для визначення загального числа бактерій за методом мембранного фільтрування.

Для цього 10 г досліджуваних ЛЗ вносили до стерильної мірної колби, доводили об’єм до 100 мл підігрітим до +40 – +45 °С стерильним ФБР із натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів №1, рН 7,0. Механічно струшували до утворення однорідної емульсії (зразок А).

Потім 10 мл зразка А переносили до стерильного мірного флакона, доводили об’єм до 100 мл підігрітим до +40 – +45 °С стерильним ФБР із натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів №1, енергійно струшували (зразок Б).

Підігріті на водяній бані до +40 – +45 °С проби по 10 мл зразка Б негайно фільтрували через мембранний фільтр з гідрофобним краєм фірми Millipore і відмивали 9×100 мл ФБР із 4 % твіну-80, який попередньо підігріли до + 40 – + 45 °С. Одержані результати представлені табл. 5.17.

Таблиця 5.17

Перевірка придатності методики випробування на мікробіологічну чистоту методом мембранного фільтрування

Поживне середовище	*B. cereus*		*E. coli*		*S. aureus*	
№1	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль
	56	68	66	71	85	97

Аналіз отриманих даних (табл. 5.17) показують, що при використанні описаної методики мембранної фільтрації для визначення загального числа бактерій у присутності розроблених ЛЗ та при їх відсутності отримали ідентичні результати.

Таким чином, одержані результати доводять придатність методу мембранної фільтрації для підрахунку загального числа життєздатних аеробних бактерій у випробовуваних ЛЗ.

ІІ. Перевірка придатності методики при випробуванні на окремі види мікроорганізмів [70]. Готували суспензії монокультур *S. aureus* АТСС 6538, *P. aeruginosa* АТСС 9027, *E. coli* АТСС 8539, *S. typhimurium* АТСС 144 (1000 КУО/мл). Відбирали рівні об'єми і використовували 0,4 мл змішаної культури (100 КУО кожного тест-штаму мікроорганізму) як інокулят. Для розробки методики використані різні комплекси інактиваторів та метод розведення.

Результати перевірки придатності методики методом прямого висівання на рідке поживне середовище № 3 наведені в табл. 5.18. При прямому посіві на поживне середовище № 3 випробовуваний препарат проявляє сильну антимікробну дію до *E. coli* та *S. typhimurium* у розведенні 1:1000.

Таблиця 5.18

Придатність методики висівання на рідке поживне середовище №3

Розведення препарату	Тест-штами	Наявність росту на середовищах		КУО
		Дослід	Контроль	
1:100	*E. coli*	-	+	77
	S. typhimurium	-	+	89
1:500	*E. coli*	-	+	77
	S. typhimurium	-	+	89
1:1000	*E. coli*	-	+	77
	S. typhimurium	-	+	89

Для аналізування 10 г досліджуваного ЛЗ поміщали до мірного циліндру й доводили об'єм до 100 мл підігрітим до + 40 – + 45 °С стерильним ФБР із натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів pH 7,0 (зразок В). 10 мл

отриманої емульсії (1:10) переносили до 100 мл поживного середовища №3. До поживного середовища № 3 вносили комплекси інактиваторів № , №2, №3, №4 (відповідно). 10 мл зразка В переносили в стерильний мірний флакон, доводили об'єм до 50 мл підігрітим до + 40 – + 45 °С стерильним ФБР із натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів pH 7,0 і отримали зразок Г (розведення 1:50). Енергійно перемішували і переносили 50 мл емульсії випробовуваного препарату до 500 мл поживного середовища №3 з комплексом інактиваторів. Результати перевірки придатності методики наочно представлені табл. 5.19.

Таблиця 5.19

Придатність методики посіву на рідке поживне середовище №3 з використанням інактиваторів

Розведення препарату	Комплекс інактиваторів	Тест-штами	Наявність росту на середовищах		КУО
			Дослід	Контроль	
			ЛЗ	ЛЗ	
1:10	№1	*E. coli*	-	+	78
		S. typhimurium	-	+	95
	№2	*E.coli*	-	+	78
		S. typhimurium	-	+	95
	№3	*E. coli*	-	+	78
		S. typhimurium	-	+	95
	№4	*E. coli*	-	+	78
		S. typhimurium	-	+	95
1:50	№1	*E. coli*	+	+	88
		S. typhimurium	+	+	97
	№2	*E. coli*	+	+	88
		S. typhimurium	+	+	97
	№3	*E. coli*	+	+	88
		S. typhimurium	+	+	97
	№4	*E. coli*	+	+	88
		S. typhimurium	+	+	97

Аналіз експериментальних даних показує усунення антимікробної активності випробовуваного препарату на поживному середовищі № 3 при його розведенні 1:50 з використанням інактиваторів. Наявність росту тест-мікроорганізмів на рідкому та густому поживних середовищах, як у присутності

препарату, так і в контролі (без препарату) свідчить про придатність зазначеної методики. Придатність методики підтверджує факт отримання позитивних результатів ідентифікаційних тестів [230, 275].

На поживному середовищі №8 випробовуваний препарат виявляє антимікробну дію до *S. aureus* в розведенні 1:1000, до *P. aeruginosa* в розведенні 1:100, тому для розробки методики були використані різні комплекси інактиваторів (табл. 5.20).

Таблиця 5.20

Придатність методики висівання на поживне середовище № 8

Розведення препарату	Тест-штами	Наявність росту на середовищах		КУО
		Дослід	Контроль	
		ЛЗ	ЛЗ	
1:100	*S. aureus*	-	+	68
	P. aeruginosa	-	+	55
1:500	*S. aureus*	-	+	68
	P. aeruginosa	-	+	55
1:1000	*S. aureus*	-	+	68
	P. aeruginosa	-	+	55

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

Результати, представлені в табл. 5.20, свідчать, що при застосуванні комплексів інактиваторів для розведення препарату та при введенні їх до складу поживного середовища №8 не усувається антимікробна активність зразка до *S. aureus*. Подальший пошук придатності методики спричинив необхідність застосування методу мембранного фільтрування. Експериментально було встановлено, що препарат у розведенні 1:100 практично можливо профільтрувати в об’ємі 50 мл.

Результати перевірки придатності методики висівання прямим методом на поживне середовище №8 з використанням інактиваторів наведені в табл. 5.21.

Таблиця 5.21

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

Розведення препарату	Комплекс інактива-торів	Тест-штами	Наявність росту на середовищах		КУО
			Дослід	Контроль	
			ЛЗ	ЛЗ	
1:10	№1	*S. aureus*	-	+	74
		P. aeruginosa	+	+	96
	№2	*S. aureus*	-	+	74
		P. aeruginosa	+	+	96
	№3	*S. aureus*	-	+	74
		P. aeruginosa	+	+	96
	№4	*S. aureus*	-	+	74
		P. aeruginosa	+	+	96
1:50	№1	*S. aureus*	-	+	49
		P. aeruginosa	+	+	53
	№2	*S. aureus*	-	+	49
		P. aeruginosa	+	+	53
	№3	*S. aureus*	-	+	49
		P. aeruginosa	+	+	53
	№4	*S. aureus*	-	+	49
		P. aeruginosa	+	+	53

Для підготовки проби 10 г препарату переносили до стерильної мірної колби, доводили об’єм до 100 мл стерильним підігрітим до +40 – +45 ºС стерильним ФБР і з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів №1 (твін-80 – 4 % + лецитин – 0,3 % + гістидину гідрохлорид – 0,1 %). Енергійно перемішували до утворення гомогенної емульсії [64, 65].

10 мл емульсії (1:10) переносили до стерильного мірного флакону та доводили об’єм до 100 мл підігрітим до +40 – +45 ºС стерильним ФБР із натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів №1.

Результати перевірки придатності методики випробування на мікробіологічну чистоту методом мембранного фільтрування на поживне середовище №8 наведені в табл. 5.22.

Таблиця 5.22

Придатність методики методом мембранного фільтрування на поживне середовище № 8

Тест-штами	Наявність росту на середовищах		КУО
	Дослід	Контроль	
	ЛЗ	ЛЗ	
S. aureus	+	+	87
P. aeruginosa	+	+	92

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

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

Результати представлені в табл. 5.22, підтвердили придатність методики випробування препарату на *S. aureus* та *P. aeruginosa* методом мембранного фільтрування – спостерігався ріст тест-штамів в присутності та у відсутності випробовуваного зразка на поживному середовищі №8 та відповідних густих поживних середовищах.

У присутності та відсутності випробовуваного зразка були отримані позитивні результати ідентифікаційних тестів, що підтвердили придатність методики для кожного з тест-мікроорганізмів.

Наступним етапом наших досліджень було проведення випробування опрацьованого ЛЗ, згідно розроблених методик, за показником мікробіологічна чистота, які були витримані в різних умовах зберігання.

Для визначення загального числа аеробних бактерій 10 г препарату переносили до стерильного мірного циліндру, доводили об’єм до 100 мл підігрітим до +40 – +45 °С стерильним ФБР із пептоном, натрію хлоридом та комплексом інактиваторів (твін-80 – 4 % + лецитин яєчний 0,3 % + гістидину гідрохлорид – 0,1 %) з pH 7,0. Механічно струшували до утворення однорідної емульсії (зразок А). 10 мл зразка А переносили до стерильного мірного посуду та доводили об’єм до 100 мл підігрітим до + 40 – + 45 °С стерильним ФБР із

пептоном, натрію хлоридом та комплексом інактиваторів із pH 7,0. Енергійно перемішували (зразок Б).

2 проби по 10 мл зразка Б негайно фільтрували через мембранні фільтри фірми Millipore з розміром пор 0,45 ±0,02 мкм та діаметром 47 мм. Кожний фільтр відмивали 9 разів по 100 мл ФБР з 4 % твіну-80, який попередньо підігрівали до +40 – +45 °С.

Для визначення загального числа грибів 10 г препарату переносили до стерильного мірного циліндру та доводили об'єм до 100 мл підігрітим до + 40 – + 45 °С ФБР з 4 % твіну-80 з pH 7,0. Із проби в розведенні 1:10 відбирали двічі по 1 мл, переносили до 2-х чашок Петрі, заливали 15-20 мл розплавленого при +40 – +45 °С густого поживного середовища №2.

Для випробування на наявність ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій 10 г препарату поміщали до мірного флакону та доводили об'єм до 100 мл підігрітим до +40 – +45 °С стерильним ФБР із натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів з pH 7,0 (зразок В). До поживного середовища № 3 вносили комплекс інактиваторів (твін-80 – 4 % + лецитин – 0,3 % + гістидину гідрохлорид – 0,1 %).

10 мл випробуваного зразка В переносили до стерильного мірного флакону, доводили об'єм до 50 мл підігрітим до +40 – +45 °С стерильним ФБР із натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів з pH 7,0 – зразок Г (розведення 1:50). Енергійно перемішували і переносили 50 мл емульсії випробовуваного препарату до 500 мл поживного середовища №3 з комплексом інактиваторів.

Для випробування на наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* 10 г препарату переносили до стерильного мірного флакону та доводили об'єм до 100 мл стерильним підігрітим до +40 - +45 °С стерильним ФБР із натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів (твін-80 – 4 % + лецитин – 0,3 % + гістидину гідрохлорид – 0,1 %). Енергійно перемішували до утворення гомогенної емульсії.

10 мл емульсії (1:10) переносили до стерильного мірного флакону та доводили об'єм до 100 мл підігрітим до +40 – +45 °С стерильним ФБР із натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів № 1.

2 проби по 50 мл випробуваного зразка переносили на два мембранні фільтри і негайно фільтрували. Після закінчення фільтрування відмивали кожний мембранний фільтр п'ятьма порціями, по 100 мл кожна, підігрітим до +40 – +45 °С ФБР з 4 % твіну-80. 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 опрацьованого концентрату плівкоутворювального аерозолю за показником мікробіологічна чистота наведено в табл. 5.23.

Таблиця 5.23

Результати дослідження концентрату плівкоутворювального аерозолю за показником «мікробіологічна чистота»

Умови та термін зберігання	Концентрат плівкоутвоювального аерозолю	
	№ зразку	Сумарна кількість бактерій і грибів, КУО/мл
Безпосередньо після виготовлення	1	ТАМС не більше 10^2 ТУМС не більше 10^1
Зберігання 27 міс у природних умовах		
при +2 – +8 °С	1а	ТАМС не більше 10^2 ТУМС не більше 10^1
при +15 – +25 °С	1б	

Нормування мікробіологічної чистоти розробленого концентрату плівкоутвоювального аерозолю проведено відповідно до розділу 5.14 ДФУ, як для готових ЛЗ категорії 2. Як видно з табл. 5.23, загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів в 1 г кожного зразка: ТАМС не більше 10^2 КУО/мл, ТУМС –не більше 10^1 КУО/мл. *P. aeruginosa, S. aureus* або представників родини *E. coli* у досліджених зразках не виявлено.

Таким чином, нами розроблена методика випробування (бактерії – метод мембранного фільтрування, гриби – метод прямого висівання) показника мікробіологічна чистота для концентрату плівкоутворювального аерозолю.

Проведені дослідження опрацьованого концентрату плівкоутворювального аерозолю встановили їх відповідність нормам ДФУ за показником «мікробіологічна чистота».

АРМ-крем, АРМ-гель, РМ гель. Дослідження показника «мікробіологічна чистота» ЛЗ проводили як після їх виготовлення, так і безпосередньо у процесі їх зберігання (27 місяців) при наступних температурних режимах: + 2 – + 8 °С; + 15 – + 25 °С. При проведенні випробувань використовували поживні середовища та тест-мікроорганізми відповідно до вимог ДФУ.

Перевірка поживних середовищ за ростовими, інгібіторними, індикативними властивостями та стерильністю проводили відповідно до вимог ДФУ (табл. 5.24).

Таблиця 5.24

Поживні середовища, використані для перевірки придатності методики

Поживне середовище	Призначення
Соєво-казеїновий бульйон	Вирощування тест-штамів бактерій цільового використання
Соєво-казеїновий агар	Визначення загального числа аеробних мікроорганізмів
Сабуро-декстрозний агар (без додавання антибіотиків)	Вирощування тест-штамів грибів цільового використання Визначення загального числа дріжджових та плісеневих грибів
Манітно-сольовий агар	Диференційно-діагностичне середовище для виділення *S. aureus*
Цетримідний агар	Диференційно-діагностичне середовище для виділення *P. aeruginosa*

Перелік та призначення тест-мікроорганізмів наведено у табл. 5.25.

Важливим етапом проведених досліджень стала перевірка придатності методики визначення загального числа бактерій та грибів [64, 70].

Перевірку придатності методики визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) проводили відповідно до вимог ДФУ, методика якої наведена в розд. 2.

Таблиця 5.25

Тест-мікроорганізми, використані для перевірки придатності методики

Тест-мікрооганізм	Номер штаму	Придатність методики випробування
B. subtilis	АТСС 6633	на загальне число аеробних мікроорганізмів
S. aureus	АТСС 6538	на загальне число аеробних мікроорганізмів та випробування на окремі види мікроорганізмів
P. aeruginosa	АТСС 9027	
C. albicans	АТСС 10231	на загальне число аеробних мікроорганізмів і дріжджових та плісеневих грибів
A. brasiliensis	АТСС 16404	

Для перевірки придатності методики визначення загального числа ТАМС готували випробовуваний зразок препарату у розведенні 1:10 та 1:100 по п’ять зразків (табл. 5.26).

Таблиця 5.26

Перевірка придатності методики випробування на загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів і дріжджових та плісеневих грибів

Назва зразка	Середнє число КУО 1 мл зразка						
	B. Subtilis	*S. aureus*	*P.aeruginosa*	*C. Albicans*		*A. brasiliensis*	
	СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
Розведення 1:10							
Суспензія мікроорганізмів + досліджуваний ЛЗ	0/0	0/0	28/24	58/60	64/63	69/71	71/70
Контрольна суспензія мікроорганізмів	88/94	76/79	57/59	64/63	62/63	73/75	71/74
Негативний контрольний дослід	Ріст відсутній						
Розведення 1:100							

Продовження таблиці 5.26

1	*2*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Суспензія мікроорганізмів +досліджуваний ЛЗ	44/47	32/37	53/55	61/62	-	69/74	-
Контрольна суспензія	88/94	76/79	57/59	64/63	-	73/75	-
Негативний контрольний дослід	Ріст відсутній						

Табличні дані показали, що випробовуваний препарат у розведенні 1:10 затримує ріст мікроорганізмів *B. subtilis, S. aureus* та *P. aeruginosa* в розведенні 1:100 – пригнічує ріст *B. subtilis, S. aureus.* З метою усунення антимікробної активності препарату були застосовані інактиватори у складі ФБР (фізіологічно-буферного розчину): зокрема 5 % – полісорбат-80, 0,5 % – соєвий лецитин, 0,1 % – гістидину гідрохлорид (табл. 5.27).

Таблиця 5.27

Оцінка впливу ФБР на антимікробну дію ЛЗ АРМ-крем, АРМ–гель, РМ-гель

Назва зразка	Середнє число КУО в 1 мл зразка						
	B. subtilis	*S. aureus*	*P. aeruginosa*	*C. albicans*		*A. brasiliensis*	
	СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
Розведення 1:10							
Суспензія мікроорганізмів + досліджуваний ЛЗ	0/0	0/0	20/22	81/76	83/81	64/60	65/64
Контрольна суспензія	92/94	66/68	51/53	83/84	85/81	63/63	66/68
Негативний контрольний дослід	Ріст відсутній						
Розведення 1:100							
Суспензія мікроорганізмів + досліджуваний ЛЗ	23/21	13/21	52/48	82/84	-	62/66	-
Контрольна суспензія	92/94	66/68	51/53	83/84	-	85/81	-
Негативний контрольний дослід	Ріст відсутній						

Дані таблиці свідчать, що випробовувані препарати в розведенні 1:10 та 1:100 пригнічують ріст тест-мікрорганізмів *B. subtilis, S. aureus* та *P. aeruginosa*.

Приведені результати спричинили необхідність вивчення можливості використання для визначення загального числа бактерій методу мембранного фільтрування (табл. 5.28).

Таблиця 5.28

Перевірка придатності методики випробування на загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів методом мембранного фільтрування

Назва зразка	Число КУО на одному фільтрі						
	B. subtilis	*S. aureus*	*P. aeruginosa*	*C. albicans*		*A. brasiliensis*	
	СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
Розведення 1:10							
Суспензія мікроорганізмів + досліджуваний ЛЗ	68/64	62/58	45/47	54/58	54/55	74/72	79/77
Контрольна суспензія	65/67	53/56	42/43	59/63	59/56	80/79	82/80
Негативний контрольний дослід	Ріст відсутній						

Доведено, що антимікробна активність розроблених препаратів по відношенню до наведених тест-штамів бактерій і грибів методом мембранної фільтрації не відрізняється від росту тест-мікроорганізмів у присутності та відсутності ЛЗ. Випробовувана методика може бути застосована для визначення ТАМС та ТУМС.

На наступному етапі досліджень було проведення перевірки придатності методики випробування (розд. 2) на окремі види мікроорганізмів (*S. aureus* та *P. aeruginosa*) (табл. 5.29).

Таблиця 5.29

Перевірка придатності методики при випробуванні на наявність *S. aureus і P. aeruginosa*

Тест-мікроорганізм	Наявність росту на середовищах					
	дослід		контроль		негативний контрольний дослід	
	на рідких	на густих	на рідких	на густих	на рідких	на густих
Розведення 1:10						
S. aureus	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-
Розведення 1:50						
	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-
P. aeruginosa	Розведення 1:10					
	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-
	Розведення 1:50					
	-/-	+/-	+/+	+/+	-/-	-/-

Примітка. «+» - наявність росту; «-» - відсутність росту

З метою усунення антимікробної активності препарату був використаний метод мембранної фільтрації (розд. 2).

Посіви інкубували в термостаті температурі 30-35 °С протягом 18-72 год.

Таблиця 5.30

Перевірки придатності методики випробування методом мембранної фільтрації

Тест-мікро-організм	Наявність росту на середовищах						КУО
	дослід		контроль		негативний контрольний дослід		
	на рідких	на густих	на рідких	на густих	на рідких	на густих	
препарат у розведенні 1:10							
S. aureus	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	72/69
P. aeruginosa	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	65/71

Примітка. «+» - наявність росту
«-» - відсутність росту

Результати, наведені в табл. 5.30, свідчать, що метод мембранної фільтрації усуває антимікробну дію по відношенню до тест-штамів.

Наступним кроком наших досліджень стало проведення випробування опрацьованих МЛЗ згідно розроблених методик (розд. 2), за показником «мікробіологічна чистота», який був витриманий в різних умовах зберігання (табл. 5.31).

Таблиця 5.31

Результати дослідження АРМ-крем, АРМ–гель, РМ-гель за показником «мікробіологічна чистота»

Умови та термін зберігання	АРМ-крем, АРМ–гель, РМ-гель				
	№ зразку	Загальна кількість			
		ТАМС	ТУМС	*S. aureus*	*P. aeruginosa*
1. Безпосередньо після виготовлення	1	менше 10^2	менше 10^1	Відсутні	Відсутні
2. Зберігання 27 міс в природніх умовах					
2.1. при + 15 – + 25 °С	1а	менше 10^2	менше 10^1	Відсутні	Відсутні
2.2. при + 2 – + 8 °С	1б	менше 10^2	менше 10^1	Відсутні	Відсутні

Таким чином, при випробуванні опрацьованих ЛЗ АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ гелю за показником «мікробіологічна чистота» встановлена їх відповідність нормам ДФУ: в 1 г МЛЗ загальне число ТАМС не більше 10^2 КУО/мл, ТУМС − не більше 10^1 КУО/мл., а також відсутні *S. aureus* та *P. aeruginosa* і представники родини ентеробактерій.

5.4 Визначення мінімальної пригнічуючої концентрації плівкоутворювального аерозолю

Визначення мінімальної пригнічуючої концентрації препарату АМО-золь. Визначення МПК опрацьованого препарату АМО-золь проводили методом вивчення антимікробної активності шляхом серійних розведень (див. розділ 2).

Опрацьований ЛЗ розводили у співвідношенні від 1:2 до 1:128 стерильним рідким тіогліколевим поживним середовищем виробництва Німеччини.

Отримані результати оцінювали за наявністю чи відсутністю помутніння поживного середовища в пробірках з препаратом у різних концентраціях. Концентрація офлоксацину в останній пробірці з прозорим поживним середовищем (відсутність росту тест-штаму) відповідала МПК. Препаратом порівняння слугував Офлокаїн з концентрацією офлоксацину 1 %. Результати вивчення МПК при п'яти добовій інкубації посівів наведені в табл. 5.32.

Таблиця 5.32

Мінімальна пригнічуюча концентрація плівкоутворювального аерозолю по відношенню до *E. Coli* та *K. pneumoniae*

Розведення	Концентрація офлоксацину, мг/мл*	Наявність росту на середовищі **				
		Контроль Середовище з культурою	Плівкоутворювальний аерозоль		Офлокаїн (інше розведення)	
			E. coli	*K. pneumoniae*	*E. coli*	*K. pneumoniae*
1:2	0,0025	+	-	-	-	-
1:4	0,00125	+	-	-	-	-
1:8	0,000625	+	-	-	-	-
1:16	0,0003125	+	-	-	-	-
1:32	0,00015625	+	-	-	+ (третя доба)	
1:64	0,000078125	+	+	-	+	- (друга доба)
1:128	0,000039062	+	+ (третя доба)			

Примітка: * - у перерахунку на вміст офлоксацину,
**+ - наявність росту,
**- - відсутність росту.

Встановлено, що при концентрації офлоксацину 0,000039062 мг/мл модельний зразок дає ріст тест-штаму на третій день інкубації. Тобто, зразок проявляє виражену антимікробну активність. Це підтверджує попередні дослідження і обумовлено низкою факторів, по-перше: науково обґрунтований вибір таких фармацевтичних факторів як природа основи-носія, вміст певного типу допоміжних речовин (ГНР) з пенетруючою дією, вид лікарської форми (плівкоутворювальний аерозоль), а також технологія істотно впливають на вивільнення АФІ з ЛЗ. По-друге: на вираженість антимікробної активності

впливають полімери, які входять до складу препарату [236, 268, 269]. Їх вплив на антимікробну активність пояснюється, на наш погляд, здатністю до пролонгації дії препарату з розширенням фармако-терапевтичної дії та зменшенням ризику прояву побічних ефектів. Для ЛЗ порівняння Офлокаїн показник МПК склав 0,00078125 мг/мл, тобто антимікробна активність опрацьованого ЛЗ перевищує активність препарату порівняння.

Таким чином, нами встановлена МПК для плівкоутворювального аерозолю, що становила 0,00015625 мг/мл.

5.5 Вивчення стабільності та встановлення терміну придатності опрацьованих лікарських засобів

Важливим показником якості ЛЗ є термін придатності, тобто час, протягом якого не спостерігаються будь-які зміни фізико-хімічних, фармакологічних і споживчих властивостей ЛЗ [47, 72, 463]. При розробці складу нового препарату термін придатності визначають експериментально, шляхом визначення та періодичної оцінки всіх закладених до НТД показників якості [158].

Оптимальним видом первинної упаковки, що використовується для МЛФ у фармацевтичній промисловості, є алюмінієва туба з мембраною, що забезпечує герметичність ЛЗ у процесі тривалого зберігання. Вона є найбільш розповсюдженим видом тари для зберігання мазей і є стійкою до жирів. Не пропускають вологу, виступають перепоною для факторів зовнішнього середовища у процесі користування. Туби з алюмінію відрізняються конструкцією (формою); процеси виробництва, наповнення і закупорювання туб легко піддаються механізації й автоматизації. Препарат завдяки екструзії заповнює об'єм туб. По мірі використання ЛЗ в туби не проникає повітря, що дає можливість використовувати вміст туби після її розгерметизації за мірою необхідності [18, 70, 72, 250]. Первинною упаковкою для плівкоутворювального аерозолю є балони.

Для встановлення терміну придатності проводили дослідження стабільності різних серій зразків аерозолю, крему та гелю протягом 27 міс зберігання за різних умов: при температурі + 2 – + 8 ˚С та при + 15 – + 25 ˚С.

Якість досліджуваних зразків плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю протягом терміну зберігання оцінювали з використанням фізико-хімічних та мікробіологічних методів аналізу. Проводили визначення показників якості опрацьованих ЛЗ згідно НТД.

Результати періодичного контролю якості розроблених плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю в процесі зберігання наведені в Додатках $П_1$ – $П_{12}$.

Експериментальні дослідження показали, що опис (органолептичні показники), однорідність, термо- і колоїдна стабільність при зберіганні аерозолю, крему та гелю не змінюються. Показник pH залишається в межах 3,5 – 5,5 для плівкоутворювального аерозолю і 5,5 − 7,5 для крему та гелю. За якісними показниками зразки відповідали вимогам, що закладені до проекту ТР. Доведено також, що кількісний вміст АФІ в ЛЗ залишається в експериментально встановлених межах протягом всього терміну зберігання, який вивчався, 27 міс. Окрім того, вивчали антимікробну активність розроблених плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю та їх мікробіологічну чистоту. Результати періодичного контролю протимікробної активності плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю при зберіганні та мікробіологічної чистоти представлені в табл. 5.33 та 5.34.

Таблиця 5.33

Антимікробна активність АМО-золю, АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю при зберіганні (n = 5, P 95 %)

Зберігання на протязі 27 міс	Зони затримки росту тест-культур (мм)				
	S. aureus	*B. subtilis*	*E. coli*	*Ps. aeruginosa*	*C. albicans*
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
АМО-золь					
після виготовлення	37,2 ± 2,8	38,3 ± 2,7	40,5 ± 2,7	41,1 ± 2,2	35,8 ± 1,4

Продовження таблиці 5.33

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
+ 2 – + 8 ºС	38,3 ± 1,6	39,4 ± 1,6	42,3 ± 1,8	41,3 ± 1,4	38,5 ± 2,1
+ 15 – + 25 ºС	36,4 ± 1,5	40,8 ± 1,7	43,2 ± 1,5	38,2 ± 1,7	39,4 ± 1,7
АРМ-крем					
після виготовлення	36,4 ± 1,2	37,2± 2,1	39,4 ± 1,8	42,2 ± 1,8	36,4 ± 1,5
+ 2 – + 8 ºС	37,2 ± 1,3	38,5 ± 1,4	41,5 ± 1,6	42,6 ± 1,6	37,8 ± 1,9
+ 15 – + 25 ºС	37,0 ± 1,1	39,6 ± 1,4	44,0 ± 1,3	39,1 ± 1,5	38,6 ± 1,6
АРМ-гель					
після виготовлення	38,1 ± 1,8	36,9 ± 1,7	41,1 ± 1,7	42,3± 2,1	35,9 ± 1,8
+ 2 – + 8 ºС	38,8 ± 1,1	39,5 ± 1,7	42,2 ± 1,8	41,8 ± 1,6	39,5 ± 1,7
+ 15 – + 25 ºС	37,3 ± 1,6	41,1 ± 1,1	42,8 ± 1,5	40,2 ± 1,7	38,6 ± 1,3
РМ-гель					
після виготовлення	39,1 ± 1,8	38,1 ± 1,7	42,5 ± 2,7	41,8 ± 1,2	35,2 ± 1,4
+ 2 – + 8 ºС	37,3 ± 1,6	39,7 ± 1,8	42,3 ± 1,5	41,4 ± 1,4	39,5 ± 1,9
+ 15 – + 25 ºС	38,2 ± 1,3	41,8 ± 1,3	42,1 ± 1,5	38,2 ± 1,4	39,5 ± 1,7

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що зразки під умовними назвами АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель, які зберігалися як за умов прохолодної температури, так і при кімнатній температурі, витримували тести за всіма показниками НТД протягом 27 місяців.

Таблиця 5.34

Мікробіологічна чистота АМО-золю, АРМ-крему і АРМ-гелю/РМ-гелю при зберіганні (n = 5, P 95 %)

Зберігання протягом 27 міс	Лікарський засіб	Кількість КУО у 1 г		Наявність бактерій родин *Enterobacteriacea, P. aeruginosa, S. aureus*
		бактерій	грибів	
після виготовлення	**АМО-золь АРМ-крем АРМ-гель РМ-гель**	<100	<10	Відсутні
+ 2 – + 8 ºС		<100	<10	Відсутні
+ 15 – + 25 ºС		<100	<10	Відсутні

Встановлено, що антимікробна активність протягом терміну зберігання (27

міс) не змінюється, мікробіологічна чистота препаратів відповідає вимогам ДФУ.

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

Результати досліджень, що викладені в цьому розділі, опубліковані у 9 друкованих роботах [64, 65, 219, 230, 236, 268, 269, 275, 280].

Висновки до розділу 5

1. Проведені фармакокінетичні дослідження (метод in vitro) ЛЗ під умовними назвами АРМ-золь, АРМ-гель та АРМ-крем методом діалізу через напівпроникну мембрану:

– встановлено, що вивільнення АФІ із розроблених ЛЗ із часом збільшується. З крему першим вивільняється бензокаїн, що проявляє анетезуючу дію, а останнім – мірамістин, а з гелю першим вивільняється CO_2 екстракт ромашки (хамазулен), що проявляє атимікробну, ранозагоювальну, протигіпоксичну та десенсибілізуючу дію, наступним (майже на рівні хамазулену) вивільняється бензокаїн, який виявляє анестезуючу дію. Останнім АФІ, що вивільняється із досліджуваних ЛЗ є мірамістин. Завдяки своїм антимікробним властивостям він забезпечує антимікробну дію впродовж терміну лікування. Такий комплекс фармакотерапевтичних ефектів, відповідає вимогам, що висуваються до ЛЗ для місцевого застосування;

– встановлено, що швидкість реакції вивільнення, константа швидкості і період напіввивільнення АФІ з ЛЗ проходять за рівнянням першого порядку, що дає змогу використати в дослідах in vivo однокамерну фармакокінетичну модель;

вивільнення АФІ спочатку зменшується, потім з часом збільшується; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення.

3. Методом in vivo з використанням однокамерної фармакокінетичної моделі проведені дослідження щодо ізолювання та виявлення бензокаїну та мірамістину в крові і тканинах щурів:

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

– проведена якісна оцінка фармакокінетичного процесу зі встановленням 15-ти фармакокінетичних параметрів.

4. Випробування розроблених АМО-золю, АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю за показником «мікробіологічна чистота» (бактерії методом мембранної фільтрації, гриби − методом прямого висівання) встановило їх відповідність нормам ДФУ як для готових ЛЗ для зовнішнього застосування: загальне число ТАМС не повинне перевищувати 10^2, ТУМС не більш 10^1, ентеробактерій та інших грамнегативних бактерій не більш 10^1 в 1 г; відсутність *P. aeruginosa*, *S. aureus* в 1 г препарату.

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

РОЗДІЛ 6
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПІД УМОВНИМИ НАЗВАМИ АМО-ЗОЛЬ, АРМ-ГЕЛЬ, РМ-ГЕЛЬ ТА АРМ-КРЕМ

Токсикологічну характеристику ЛЗ вивчали в гострому та хронічному дослідженнях на теплокровних тваринах – білих щурах лінії Вістар, морських свинках та кролях породи Шиншила для одержання токсикологічної характеристики розроблених ЛЗ, а також для з'ясування ступеня їх нешкідливості.

Лікарські засоби під умовними назвами АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель є засобами для зовнішнього застосування, тому було вивчено їх можливий токсичний вплив при різних шляхах надходження до організму.

При вивченні хронічної токсичності досліджували вплив ЛЗ на загальний стан тварин, алергізуючу та місцево-подразнювальну дію, а також проводились патоморфологічні дослідження.

Дослідження проводили у відповідності з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, использующихся для экспериментальных и других научных целей».

До складу розроблених ЛЗ входять АФІ, дози яких не високі, дослідження канцерогенної активності препаратів не проводилось.

Дослідження були проведені за загальноприйнятими методиками (токсикологічними, біохімічними, статистичними) [4, 5, 15, 26, 78, 149, 157, 162, 168, 181, 209] на базі віварію Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика під керівництвом к. мед. н., доц. М. І. Наумової (Додаток $Н_1$ та $Н_2$).

6.1 Визначення токсикологічних властивостей лікарських засобів у гострому дослідженні

Токсичність МЛЗ вивчали при пероральному та трансдермальному шляхах надходження до організму. Подразнюючі властивості розроблених препаратів вивчали при надходженні на шкіряні покрови та слизові оболонки очей. Була вивчена сенсибілізуюча дія [26, 149].

Для визначення ступеня небезпеки ЛЗ при надходженні до організму пероральним шляхом були відібрані здорові тварини: по 6 щурів (самці та самиці) вагою 150 – 180 г та по 10 мишей вагою 20 – 25 г. АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель у нативному вигляді вводили у шлунково-кишковий тракт за допомогою металевого зонда. Дози введення складали 1000 мг/кг; 3000 мг/кг та 5000 мг/кг.

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

Протягом усього періоду спостереження у тварин після одноразового отримання ЛЗ у вищезазначеному вигляді і дозах не було відмічено будь-яких клінічних симптомів інтоксикації. Зовнішній вигляд, поведінка тварин, споживання ними їжі та води не відрізнялись від тварин контрольної групи (табл. 6.1).

При проведенні досліджень встановлено, що середньо-летальна доза ($ЛД_{50}$) АМО-золю, АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин – білих щурів та мишей 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 (Додаток З).

Таблиця 6.1

Показники токсичної дії розроблених ЛЗ при одноразовому надходженні до шлунка піддослідних тварин

Вид тварин	Доза, мг/кг	АРМ-крем			АРМ-(РМ)-гель			АМО-золь		
		Кількість тварин у групі		Летальність, %	Кількість тварин у групі		Летальність, %	Кількість тварин у групі		Летальність, %
		До введення	Після введення		До введення	Після введення		До введення	Після введення	
Щурі / 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
Щурі / самиці	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
Миші / 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

Додатково вивчали вплив плівкоутворювального аерозолю на організм щурів при багаторазовому пероральному введені. Так, щурам – самцям (по 8 тварин у групі) вводили плівкоутворювальний аерозоль в дозі 1/10 від $ЛД_{50}$ протягом 14 діб. Після закінчення експерименту проводили дослідження біохімічних показників. За інтегральні показники брали: термін розвитку проявів інтоксикації, її перебіг, поведінку тварин, динаміку маси тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів і як кінцевий результат – летальність [221].

Для оцінки морфологічного складу периферійної крові враховували загальну кількість лейкоцитів, еритроцитів, рівень гемоглобіну, характер лейкограми. Функціональний стан центральної нервової системи лабораторних тварин оцінювали за їх загальною рухливою активністю та їх реакцією орієнтації

у просторі. Для оцінки функціонального стану нирок вивчали діурез при водному навантаженні, відносну густину та pH сечі.

Плівкоутворюючий аерозоль. Встановлено, що тривале, протягом 14 діб, надходження плівкоутворювального аерозолю у дозі 1/10 $ЛД_{50}$ (500 мг/кг) щоденно до шлунку щурів не викликало будь-яких проявів інтоксикації у піддослідних тварин і не призвело до летальності. Симптоми інтоксикації були відсутні. Дослідні тварини за зовнішнім виглядом, своєю поведінкою і реакцією орієнтації у просторі не відрізнялись від контрольних (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Стан нервової системи щурів після перорального багаторазового введення АМО-золю (n = 5, P 95 %)

Тварини	Реакція орієнтації (кількість квадратів)	Норковий рефлекс (зазирання у хв)
Контроль	8,30 ± 1,2	2,3 ± 0,4
Дослід	7,65 ± 1,5	2,1 ± 0,4

Вивчення динаміки маси тіла щурів при пероральному багаторазовому введенні плівкоутворювального аерозолю показало, що за даних умов досліджень приріст маси тіла піддослідних тварин значно (на 2,8 %) не відрізнявся від контрольних (табл. 6.3) [221].

Таблиця 6.3

Динаміка маси тіла щурів при пероральному багаторазовому введенні АМО-золю (n = 5, P 95 %)

Тварини	Початкова маса, г	Період спостереження		Приріст маси відносно початкової, %
		7 діб	14 діб	
Контроль	230,2 ± 11,5	270,3 ± 15,1	288,3 ± 5,1	24,8
Дослід	233,8 ± 12,7	269,2 ± 15,1	286,4 + 5,5	22,0

При 14-ти добовому пероральному введенні АМО-золю (доза – 1/10 $ЛД_{50}$=500 мг/кг) відмічені несуттєві зміни морфологічного стану периферійної крові піддослідних тварин – незначне підвищення кількості лімфоцитів (на 3 %) та еозинофілів (на 25 %). Виявлені зміни – невірогідні (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Показники морфологічного стану крові щурів при пероральному багаторазовому введенні АМО-золю (n = 5, P 95 %)

Назва показників	Контроль	Дослід
Гемоглобін, ммоль/л	11,6 ± 0,10	11,5 ± 0,50
Еритроцити, 10^{12}/л	9,7 ± 0,54	9,4 ± 0,50
Лейкоцити 10^9/л	31,1 ± 3,8	31,1 ± 2,60
Сегментоядерні нейтрофіли	17,9 ± 1,40	18,3 + 0,80
Лімфоцити	78,1 ± 2,70	81,1 ± 1,8
Моноцити	9,6 ± 1,20	9,6 ± 1,1
Еозинофіли	1,3 ± 0,02	1,6 ± 0,03

Також не відмічалося змін функціонального стану нирок (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Функціональний стан нирок при пероральному багаторазовому введені АМО-золю (n = 5, P 95 %)

Тварини	Діурез, мл	Питома густина сечі	pH сечі
Контроль	3,7 ± 0,6	1,036 ± 0,001	6,4 ± 0,7
Дослід	3,8 ± 0,5	1,031 ± 0,004	6,6 ± 0,5

Після закінчення експерименту визначали відносні коефіцієнти внутрішніх органів та їх абсолютну масу у піддослідних тварин (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Абсолютна маса внутрішніх органів та відносні коефіцієнти у щурів при пероральному багаторазовому введенні АМО-золю (n = 5, P 95 %)

Назва органу	Маса внутрішніх органів, г		Відносні коефіцієнти, г/кг	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Печінка	9,91 ± 0,03	9,62 ± 0,63	48,14 ± 0,70	48,31 ± 1,14
Легені	1,52 ± 0,03	1,44 ± 0,03	7,15± 0,20	6,86 ± 0,26
Селезінка	1,11 ± 0,11	1,13 ± 0,10	5,33 ± 0,73	5,33 ± 0,18
Серце	0,83 ± 0,14	0,86 ± 0,11	3,92 ± 0,10	4,19 ± 0,13
Мозок	1,62 ± 0,06	1,64 ± 0,21	7,65 ± 0,52	7,86 ± 0,22
Гонади	3,22 ± 0,12	2,96 ± 0,20	15,24 ± 0,50	11,09 ± 0,40
Наднирники	0,04 ± 0,003	0,04± 0,004	0,16 ± 0,02	0,16 ± 0,02
Нирки	1,62 ± 0,14	1,67 ± 0,12	7,68 ± 0,40	7,00 ± 0,20
Тимус	0,32 ± 0,11	0,33 ± 0,12	1,67 ± 0,11	1,48 ± 0,13

Аналіз отриманих даних, що наведені в табл. 6.6 свідчить про відсутність вірогідних змін абсолютної маси внутрішніх органів та їх відносних коефіцієнтів у піддослідних тварин при пероральному введенні АМО-золю протягом 14 діб.

Визначення ступеня небезпеки ЛЗ при одноразовому нанесенні на шкіряні покрови проводили на двох видах тварин – 8 щурах вагою 200 – 220 г та 3 кролях вагою 2,0 – 2,5 кг. АМО-золь у нативному вигляді в кількості 2500 мг/кг наносили на спеціально оброблені, вистрижені від шерсті ділянки шкіри тварин: щурам – розміром 2 х 2 см, кролям – 4 х 6 см. Експозиція складала 4 год. Критерієм ефекту були: час прояву та ступінь виразності симптомів інтоксикації, наявність/відсутність летальних випадків [221, 404].

У результаті спостереження не виявлено візуальних змін у поведінці тварин, споживанні ними їжі та води, ознак подразнення шкірних покривів не відмічено. Загибель тварин не зареєстровано. Таким чином, $ЛД_{50}$ АМО-золю при одноразовому нанесенні на шкіру встановлено на рівні > 5000,0 мг/кг.

Для визначення ступеня небезпеки АМО-золю при багаторазовому епідермальному надходженні в організм препарат наносили в дозі 1/10 від $ЛД_{50}$ на спеціально оброблені, вистрижені від шерсті ділянки шкіри щурів протягом 14 діб. Як інтегральні показники: визначали термін розвитку проявів інтоксикації, її характер, поведінку тварин, динаміку маси тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів і як кінцевий результат летальність. Вивчали морфологічний склад периферійної крові, функціональний стан центральної нервової системи лабораторних тварин. Оцінювали поведінку тварин, зміну маси тіла. В кінці експерименту визначали абсолютну масу внутрішніх органів. Статистичній обробці підлягали результати аналізів 8 щурів.

Дослідження подразнюючих властивостей ЛЗ при одноразовому нанесенні на шкіру проводились на двох видах тварин: 10 білих щурах вагою 200 − 220 г та 5 кролях вагою 2,0 − 2,5 кг. Тваринам на спеціально оброблені, вистрижені від шерсті ділянки шкіри розміром: 4 см х 6 см кролям та 2см х 2см щурам наносили препарат із розрахунку 20 мг/см^2 [221, 404].

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

У результаті досліду одноразове нанесення на шкіру білих щурів та кролів плівкоутворювального аерозолю у нативному вигляді не викликало проявів будь-яких симптомів подразнення.

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що АМО-золь не виявляє резорбтивно-токсичної дії і при епікутанному надходженні в організм відноситься до малонебезпечних речовин (4 клас небезпеки згідно ГОСТ 12.1.007-76 та літературних джерел) та в дослідах на морських свинках не проявляє сенсибілізуючих властивостей (Додаток З).

АРМ-крем, АРМ-гель, РМ-гель. Визначення ступеня небезпеки АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю при одноразовому нанесенні на шкіряні покриви проводили на двох видах тварин – щурах (вагою 200 – 220 г) та кролях (вагою 2,0 – 2,5 кг). АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель у нативному вигляді в кількості 2500 мг/кг наносили на спеціально оброблені, вистрижені від шерсті ділянки шкіри тварин: щурам – розміром 2 х 2 см, кролям – 4 х 6 см. Кількість тварин у дослідних групах становила: щурів – 8, кролів – 3. Критерієм ефекту були: час прояву та ступінь виразності симптомів інтоксикації, наявність/відсутність летальних випадків [227].

Одноразове нанесення на шкіряні покриви білих щурів та кролів АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю в дозі 2500,0 мг/кг (експозиція 4 год) у нативному стані не призводило до візуальних змін у поведінці тварин, споживанні ними корму та води, ознак подразнення шкіряних покровів не відмічено. Загибель тварин не зареєстровано. Таким чином, $ЛД_{50}$ АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю при нанесенні на шкіру встановлено на рівні > 2500,0 мг/кг.

Тривале, протягом 14 діб, нанесення АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю на шкіряні покрови білих щурів в дозі 1/10 $ЛД_{50}$ (250 мг/кг) не призводило до летальності та не викликало будь яких проявів інтоксикації у піддослідних тварин. Симптоми подразнення шкіряних покровів були відсутні. Шкіра тварин

мала звичайний вигляд, не спостерігалось гіперемії, подразнень, набряку, виразок тощо [227, 404]. Дослідні тварини за зовнішнім виглядом, поведінкою та реакцією орієнтації у просторі не відрізнялись від контрольних (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Стан нервової системи білих щурів після 14-ти добового нанесення АРМ-крему, АРМ-гелю, РМ-гелю на шкіру піддослідних тварин (n = 5, P 95 %)

Тварини	АРМ-крем		АРМ-(РМ)-гель	
	Реакція орієнтації (кількість квадратів)	Норковий рефлекс (кількість зазирань у хв)	Реакція орієнтації (кількість квадратів)	Норковий рефлекс (кількість зазирань у хв)
Контроль	7,23 ± 1,40	1,30 ± 0,25	7,21 ± 1,33	1,45 ± 0,21
Дослід	6,82 ± 2,10	1,23 ± 0,24	6,73 ± 2,14	1,28 ± 0,23

При вивченні морфологічного стану периферійної крові встановлено: підвищення кількості лейкоцитів на 9,6 %, (для АРМ-крему) і на 11,8 % (для АРМ-гелю та РМ-гелю); еозинофілів – 16,5 % (для АРМ-крему) і 18,8 % (АРМ-гелю та РМ-гелю), зниження кількості моноцитів на 17, 1 %, (для АРМ-крему) і на 19,6 % (АРМ-гелю та РМ-гелю). Спостерігається тенденція до зниження рівня гемоглобіну – на 6,5 % для АРМ-крему і на 5,79 % для АРМ-гелю та РМ-гелю. Виявлені зміни невірогідні, що свідчить про несуттєвий вплив на систему крові. Результати досліджень наведені в табл. 6.8.

Таблиця 6.8

Показники морфологічного стану крові після 14-ти добового нанесення АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю на шкіру піддослідних тварин – білих щурів (n = 5, P 95 %)

Назва показників	АРМ-крем		АРМ-(РМ)-гель	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
1	*2*	*3*	*4*	*5*
Гемоглобін, ммоль/л	12,6 ± 0,33	11,7 ± 0,34	13,6 ± 0,35	11,5 ± 0,31
Еритроцити, 10^{12}/л	9,5 ± 0,57	9,9± 0,11	8,5 ± 0,58	9,7± 0,18
Лейкоцити 10^9/л	28,7 ± 2,11	31,2 ± 2,83	28,2 ± 2, 14	31,9 ± 2,72
Сегментоядерні нейтрофіли	18,3 ± 1,42	18,4 ± 0,88	19,1 ± 1,53	17,9 ± 0,82

Продовження таблиці 6.8

1	*2*	*3*	*4*	*5*
Лімфоцити	71,1 ± 2,83	71,3 ± 3,30	73,1 ± 2,75	71,4 ±3,23
Моноцити	7,68 ± 1,40	7,3 ±1,04	7,62 ± 1,35	6,8 ± 0,90
Еозинофіли	3,1 ± 0,71	3,5 ±0,50	3,4 ± 0,61	3,9 ± 0,41

В результаті проведеного експерименту (при багаторазовому нанесенні АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю на 14 добу було встановлено незначне – на 9,4 % (для АРМ-крему) і на 8,8 % (для АРМ-гелю та РМ-гелю), зниження приросту маси тіла піддослідних тварин у порівнянні з контрольною групою (табл. 6.9, 6.10).

Таблиця 6.9

Динаміка маси тіла при 14-ти добовому нанесенні АРМ-крему на шкіру білих щурів (n = 5, P 95 %)

Тварини	Початкова маса тіла тварин (середні показники), г	Період досліджень		% по відношенню до початкової маси
		7 доба	14 доба	
Контроль	240,2 ± 2,56	265,2 ± 2,71	281,7 ± 5,94	117,2
Дослід	240,8 ± 3,67	250,8 ± 5,92	261,4 ± 6,81	108,3

Таблиця 6.10

Динаміка маси тіла при 14-ти добовому нанесенні АРМ-гелю та РМ-гелю на шкіру білих щурів (n = 5, P 95 %)

Тварини	Початкова маса тіла тварин (середні показники), г	Період досліджень		% по відношенню до початкової маси
		7 доба	14 доба	
Контроль	240,8 ± 2,17	268,1 ± 2,72	279,8 ± 6,23	117,8
Дослід	242,2 ± 3,95	250,2 ± 6,21	263,1 ± 6,75	108,7

Аналіз отриманих даних щодо абсолютної маси внутрішніх органів тварин та відносного коефіцієнту маси внутрішніх органів свідчить, що АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель не викликають вірогідних змін даних показників (табл. 6.11, 6.12).

Таблиця 6.11

Абсолютна маса внутрішніх органів (г/кг) білих щурів після 14-ти добового нанесення АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю на шкіру піддослідних тварин(n = 5, P 95 %)

Назва органу	Абсолютна маса (середні показники), г/мг			
	АРМ-крем		АРМ-(РМ)-гель	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Печінка	11,57 ± 0,40	10,33 ± 0,48	11,51 ± 0,42	10,84± 0,52
Легені	1,52 ± 0,07	1,38 ± 0,10	1,55 ± 0,08	1,37 ± 0,08
Селезінка	1,36 ± 0,11	1,21 ± 0,07	1,34 ± 0,12	1,26 ± 0,07
Серце	0,99 ± 0,04	0,85 ± 0,02	0,95 ± 0,05	0,77 ± 0,03
Мозок	1,68 ± 0,16	1,58 ± 0,17	1,72 ± 0,14	1,59 ± 0,09
Гонади	3,18 ± 0,10	2,95 ± 0,21	3,11 ± 0,11	2,82 ± 0,18
Наднирники	0,042 ± 0,004	0,042 ± 0,003	0,040 ± 0,003	0,034 ± 0,002
Нирки	1,98 ± 0,09	1,87 ± 0,05	1,90 ± 0,08	1,85 ± 0,05
Тимус	0,43 ± 0,04	0,38 ± 0,03	0,45 ± 0,03	0,45 ± 0,06

Таблиця 6.12

Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів (в г/кг) білих щурів після 14-ти добового нанесення АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю на шкіру піддослідних тварин (n = 5, P 95 %)

Назва органу	Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів			
	АРМ-крем		АРМ-(РМ)-гель	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Печінка	40,58 ± 1,35	41,14 ± 1,02	40,64± 1,41	41,23 ± 1,05
Легені	5,57 ± 0,12	5,49 ± 0,39	5,59 ± 0,13	5,51 ± 0,38
Селезінка	4,82 ± 0,41	4,46 ± 0,27	4,88 ± 0,43	4,48 ± 0,25
Серце	3,41 ± 0,21	3,07 ± 0,12	3,38 ± 0,18	3,09± 0,11
Мозок	6,02 ± 0,53	5,86 ± 0,45	6,06 ± 0,54	5,87 ± 0,46
Гонади	11,01 ± 0,34	11,22 ± 0,58	11,08 ± 0,33	11,34 ± 0,62
Наднирники	0,13 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,16± 0,02	0,14 ± 0,02
Нирки	6,86 ± 0,34	7,22 ± 0,22	6,96 ± 0,36	7,26 ± 0,17
Тимус	1,43 ± 0,17	1,33 ± 0,11	1,49 ± 0,22	1,36± 0,13

Дослідження подразнюючих властивостей АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю при одноразовому нанесенні на шкіру проводились на двох видах тварин: білих щурах (вагою 200 – 220 г) та кролях (вагою 2,0 – 2,5 кг). Тваринам на спеціально оброблені, вистрижені від шерсті ділянки шкіри розміром: кролям –

4см х 6см, щурам – 2 см х 2 см наносили препарат з розрахунку 20 мг/см^2. Кількість тварин у дослідних групах становила: щурів – 8, кролів – 3 [227, 404].

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

Одноразове нанесення на шкіру білих щурів та кролів АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю у нативному вигляді не викликало проявів будь-яких симптомів подразнення, не було виявлено подразнюючої дії АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю і при багаторазовому нанесенні [404].

Експеримент по визначенню подразнюючої дії АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю на слизову оболонку ока проводили на кролях, яким одноразово у кон'юнктивальний мішок лівого ока вносили 50 мг крему та гелю. За станом слизової оболонки ока спостерігали через 15 хв, 1, 3, 6 і 24 год та щоденно протягом 14 діб. Праве око слугувало контролем.

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

При введенні в кон'юнктивальний мішок ока кролів 50,0 мг АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю у нативному вигляді не відмічалося будь-яких симптомів подразнення слизових оболонок очей тварин упродовж всього періоду спостереження, що свідчить про відсутність подразнюючих властивостей АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю при контакті з слизовими оболонками очей.

Визначення наявності сенсибілізуючої дії проводили згідно рекомендацій [5, 26, 149]. На загривку вистригалася ділянка шерсті розміром 1 х 1 см, симетрично на протилежній стороні вистригалася аналогічна контрольна ділянка. У шкіру на дослідній ділянці проводили втирання ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель у тій же дозі протягом 15 днів. У жодному випадку на місці аплікації не відзначено яких-небудь змін шкіри при порівнянні з контрольною ділянкою шкіри. Отже, у тварин відсутня алергізація до ЛЗ.

Патоморфологічне дослідження було проведено шляхом гістологічного вивчення препаратів шкіри морських свинок, узятих на третій і тридцятий день досліду.

На третій день досліду гістологічно епідерміс поданий чотирма шарами клітин, блискучий шар не диференціювався. Базальні клітини звичайної призматичної форми. Клітини шиповидного шару полігональні, розташовані в 3-4 ряди. Дермо-епідермальна межа визначається чітко. У дермі розташована множина волосяних фолікулів, у котрих добре розрізнюються стрижень волоса і його епітеліальна піхва. Стінки кровоносних судин не збільшено. Зустрічаються нечисленні клітини лімфогістоцитарного ряду.

На тридцяту добу досліду гістологічно епідерміс звичайної товщини і структури, не відрізняється від будови нормальної шкіри. Дермо-епідермальна межа виражена чітко. Збережено структуру дерми і придатків шкіри. Кількість кровоносних судин і клітин лімфогістіоцитарного ряду не збільшена.

Таким чином, гістологічна картина шкіри морських свинок свідчить про відсутність подразнюючої дії АМО-золю, АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю.

Проведені дослідження по виявленню сенсибілізуючої дії АМО-золю, АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю з тестуванням на 10 та 20 добу показали, що у всіх тварин реакція шкіри була негативною: шкіра тварин була чистою, звичайного кольору, без подразнення, виразок, набряку.

Для підтвердження отриманих результатів були проведені додаткові алергодіагностичні дослідження: реакцію специфічного лізису лейкоцитів – РСЛЛ та реакцію дегрануляції тучних клітин за Шварцем – РДТК. Отримані результати наведені в табл. 6.13.

Встановлено, що опрацьовані АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель у дослідах на морських свинках не проявляють сенсибілізуючих властивостей. Отже, передбачуваний ступінь ризику викликати алергічні реакції при надходженні препаратів можна оцінити як мінімальний [404].

Таблиця 6.13

Результати алергодіагностики ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель у морських свинок (n = 5, P 95 %)

№ з/п	РСЛЛ, %						РДТК, %					
	АРМ-крем		АРМ-(РМ)-гель		АМО-золь		АРМ-крем		АРМ-(РМ)-гель		АМО-золь	
	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д
1	3,1	0,9	3,1	0,9	1,75	0	7,0	7,0	7,0	7,0	4	0
2	0	0	0	0	9,1	3,45	7,0	7,0	7,0	7,0	0	8
3	0	0	0	0	6,9	1,59	3,0	7,0	3,0	7,0	8	0
4	2,4	1,9	2,4	1,9	2,36	5,0	0	4,0	0	5,0	4	4
5	0	0	0	0	2,5	4,22	0	0	0	0	4	12
6	0	0	0	0	0	3,45	7,0	7,0	7,0	7,0	0	8
7	2,1	2,7	2,1	2,7	0	3,2	7,0	7,0	6,0	6,0	0	8
8	0	0	0	0	3,3	2,27	7,0	3,0	7,0	3,0	8	4
M ±m	0,95± 0,39	0,65± 0,34	0,95± 0,13	0,68± 0,19	3,35± 1,08	2,7± 0,45	4,8± 0,92	5,25± 0,92	3,95± 0,54	5,21± 0,60	3,4± 0,53	5,5± 1,0

Примітка. К – контроль, Д – дослід.

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що опрацьовані АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель не проявляють резорбтивно-токсичної дії при епікутанному надходженні в організм та на слизові оболонки очей (відноситься до малонебезпечних речовин – 4 клас небезпеки згідно ГОСТ 12.1.007-76 та літературних джерел [26, 162, 209] та в дослідах на морських свинках сенсибілізуючі властивості відсутні.

Таким чином, результати проведених нами токсикологічних досліджень дозволяють констатувати, що лікарські препарати в запропонованому складі не містять токсичних речовин, недозволених до використання у фармацевтичній промисловості та відповідають гігієнічним вимогам згідно ГОСТ 12.1.007-76.

6.2 Визначення токсикологічних властивостей лікарських засобів у хронічному дослідженні

Вивчення хронічної токсичності ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель проводили на 12 білих щурах лінії Вістар вагою 150-180 г протягом 30

днів. Тварини були розділені на 5 груп, по 6 щурів у кожній: 1 гр. – контрольна група; 2-5 гр. – тварини, які одержували ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель.

Дози ЛЗ розраховували з максимальної кількості, що може бути витрачена на обробку одночасно всієї ранової поверхні. Дозу збільшували вдвічі і при перерахуванні на пацієнта вагою тіла 70 кг, дана доза склала 0,150 г/кг. Дана доза і була обрана як середньотерапевтична. Протягом 30 днів тваринам експериментальної групи нашкірно вводили середньотерапевтичну дозу ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель.

Метою експерименту було встановлення впливу ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на основні показники загального стану організму (функціональний стан печінки, нирок, серцево-судинної та центральної нервової системи, зміну маси тіла, температуру, зовнішній вигляд і т.д.).

Спостереження за загальним станом і поведінкою тварин проводили кожний день. Масу тіла та ректальну температуру реєстрували кожні 7 днів. Параметри, що характеризують функціональний стан основних внутрішніх органів і систем тварин (показники крові, коефіцієнт маси внутрішніх органів), визначали до введення ЛЗ (вихідний рівень) і через 30 днів по закінченні експерименту.

Проби крові відбиралися з хвостової вени. Вміст гемоглобіну визначали уніфікованим гемоглобінціанідним методом. Підрахунок еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарної формули, визначення швидкості осідання еритроцитів проводили за допомогою стандартних наборів реактивів ЛАХЕМА.

Функцію печінки оцінювали на основі результатів гексеналової проби у щурів. При цьому гексенал вводили всередину в дозі 70 мг/кг у вигляді 70 % розчину, після чого у тварин реєстрували тривалість гексеналового сну. Також визначали концентрацію глюкози в крові глюкозоксидазним методом (В. В. Меншиков, 1968), білка – біуретовим методом (Shirarden N., Ney J., 1972), що відображало метаболічну функцію печінки. За допомогою тест-наборів «Аланінамінотрансфераза» та «Аспартатамінотрансфераза» науково-виробничої фірми «Астер» (м. Львів) біохімічним методом встановлювали наявність лізису гепатоцитів.

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на функціональний стан нирок проводили за допомогою визначення діуретичної реакції та концентрації сечовини в крові, яку визначали за допомогою тест-наборів фірми «Філісіт діагностика» (м. Дніпропетровськ, Україна).

Стан серцево-судинної системи характеризували показниками біоелектричної активності серця, що реєстрували на електрокардіографі. При обробці електрокардіограми визначали частоту серцевих скорочень, розмір зубців Р, R, Т, також тривалість інтервалів Р-Q, QRS, Q-T.

Функціональний стан центральної нервової системи визначали реєструванням протягом 6 хв активності рухів і поведінки щурів за кількістю перебіжок, вставанню на задні лапки. Крім того, при проведенні гексаналової проби враховували швидкість засинання (латентний період).

По закінченні терміну спостереження дослідної і контрольної груп тварин забивали, органи їх піддавалися патоморфологічному дослідженню.

Вивчення дії ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на виразки, викликані скипидаром у щурів. Вплив ЛЗ на загоєння виразок вивчали на білих щурах лінії Вістар. Виразкове ураження моделювали введенням скипидару [78, 149].

З метою максимального наближення експериментальної моделі до гнійно-запальної фази ранового процесу в клініці, вводили під анестезією 50 % масляний розчин скипидару дозі 0,1 мл в область нижньої частини кульшового суглобу тварини, де в подальшому розвивалися запальні процеси.

Експеримент проводили на 20 щурах обох статей масою тіла 130-170 г, розділених на 4 групи по 5 тварин у кожній: 1 гр. – контрольна; 2 гр. – неліковані; 3-6 гр. – тварини, які одержували ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель.

До початку дослідження клінічна картина запального процесу, що сформувався, у щурів 2-6 груп характеризувалася виразковим дефектом. Площа виразкової поверхні відповідала розмірам однокопійкової монети. Дно виразки було покрито некротичним нальотом. По периферії відзначалася виражена

набряклість, гіперемія й ін'єкційна судинна мережа. У тварин спостерігався ексудат з вираженим гнійним компонентом. Після розвитку повної картини запалення тваринам 3-6 груп наносили відповідні ЛЗ. Спостереження за тваринами проводили щоденно, а гістологічне дослідження ранової поверхні на 3, 7, 11 і 16 добу після повного розвитку картини запалення. Про стан тварин судили за динамікою маси і температури тіла, клінічним складом периферійної крові, ШОЕ, а також за зовнішнім виглядом і поведінковими реакціями.

Вивчення дії ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель при термічному ураженні шкіри щурів. Експериментальну термічну виразку викликали розпеченим диском діаметром 2 х 2 мм в області нижньої частини кульшового суглоба тварини під ефірним наркозом [201]. Дослід проводили на 20 білих безпородних щурах обох статей масою тіла 130-170 г, розділених на 4 групи по 5 тварин у кожній: 1 група – контрольна; 2 гр. – неліковані (модель опіку); 3-6 гр. – тварини, які одержували ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель.

Після розвитку повної картини запалення тваринам 3-6 груп наносили ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель. Спостереження за тваринами проводили на 3, 7, 11, 16 і 21 добу. Про стан тварин судили за місцевими проявами, станом ранової поверхні, апетитом, за динамікою маси і температури тіла, за станом периферійної крові, ШОЕ.

Вивчення хронічної токсичності. Метою експерименту було встановлення впливу ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на основні показники загального стану організму (функціональний стан печінки, нирок, серцево-судинної та центральної нервової системи, зміну маси тіла, температуру, зовнішній вигляд і т.д).

В результаті досліджень було встановлено, що протягом всього експерименту не спостерігалося зміни зовнішнього вигляду і поведінкових реакцій тварин.

Ректальна температура експериментальних тварин і тварин контрольної групи протягом всього експерименту відрізнялася лише в межах ± 0,20 С. При

чому, значення температури у всіх групах не були вищі за максимальні значення фізіологічних норм (табл. 6.14).

Таблиця 6.14

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на динаміку ректальної температури у хронічному експерименті на щурах (n = 5, P 95 %, t = 2,57)

Група тварин	Вихідні дані	Результати спостережень, у днях			
	Ректальна температура (M±m)	7	14	21	28
АМО-золь					
Контроль	37,8±0,8	38,0±0,8	37,9±0,6	37,9±0,8	37,9±0,9
Дослід	37,9±0,7	38,1±0,5	38,2±0,5	38,2±0,5	38,0±0,9
АРМ-крем					
Контроль	38,2±0,6	38,2±0,4	37,4±0,7	37,5±0,4	38,1±0,7
Дослід	38,4±0,5	38,5±0,8	37,7±0,8	37,9±0,6	38,2±0,8
АРМ-(РМ)-гель					
Контроль	37,9±0,6	38,1±0,4	37,8±0,8	38,0±0,9	37,7±0,6
Дослід	38,1±0,5	38,3±0,7	38,0±0,8	38,1±0,7	37,9±0,4

Маса тварин протягом всього експерименту збільшувалася як у контролі, так і у досліді (табл. 6.15).

Таблиця 6.15

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на динаміку маси тіла у хронічному експерименті на щурах (n = 5, P 95 %, t = 2,57)

Група тварин	Результати спостережень, дні				
	Маса тіла, г				
	(вихідна)	7	14	21	28
АМО-золь					
Контроль	195,8±3,0	202,0±4,4	213,0±4,6	216,7±6,4	220,5±5,5
Дослід	202,7±3,4	204,5±3,1	213,7±5,3	216,5±5,1	218,0±5,6
АРМ-крем					
Контроль	196,7±4,0	201,7±3,9	214,0±4,3	216,6±4,1	221,0±4,1
Дослід	201,5±3,3	204,1±3,6	214,7±5,8	216,9±5,2	218,6±3,3
АРМ-(РМ)-гель					
Контроль	195,9±3,1	202,4±3,4	214,0±4,2	217,4±6,3	219,9±3,5
Дослід	202,3±3,0	203,5±3,6	214,5±5,2	217,0±3,1	218,2±4,2

Не відзначалося змін поведінкових реакцій. Тварини всіх груп були активними, охоче приймали їжу.

Таким чином, проведений експеримент показав, що введення ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель у дозі 0,150 г/кг протягом 30 днів не викликало пірогенної дії і майже не впливало на масу тіла дослідних тварин.

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на морфологічний склад периферійної крові. У хронічному досліді був вивчений морфологічний склад периферійної крові щурів (табл. 6.16) як до початку експерименту (вихідний рівень), так і після закінчення експерименту (через 30 днів).

Таблиця 6.16

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на показники периферійної крові у хронічному експерименті на щурах (n = 5, P 95 %, t = 2,57)

Група тварин	Показники крові								
	Вихідні дані								
	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $x10^{12}$/л	Лейкоцити, $x10^{9}$/л	Лейкоцитарна формула					ШОЕ, мм/с
				Лімфоцити (%)	Еозинофіли (%)	Моноцити (%)	Нейтрофіли (%)		
							Паличко-ядерні	Сегменто-ядерні	
АМО-золь									
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*
1 (M±m)	158,7± 1,5	8,8± 0,5	9,7± 0,2	75,6± 1,5	3,5± 0,5	1,0± 0,4	17,2± 0,4	2,3± 0,22	2,8±0,1
2 (M±m)	145,5± 4,8	9,8± 0,2	9,6± 0,7	72,7± 1,1	3,8± 0,8	0,8± 0,4	18,3± 0,4	1,8± 0,1	4,9±0,6
Після проведення експерименту (через 30 днів)									
1 (M±m)	158,5± 1,2	8,7± 0,3	9,6± 0,1	74,3± 1,7	3,6± 0,1	1,0± 0,3	17,2± 0,1	1,8± 0,9	3,3±0,2
2 (M±m)	149,2± 1,8	9,6± 0,3	9,5± 0,3	73,0± 0,3	3,9± 0,1	0,7± 0,3	18,7± 0,3	1,3± 0,2	4,3±0,4
АРМ-крем									
1 (M±m)	158,4± 1,9	8,5± 0,1	9,9± 0,2	75,7± 1,3	3,6± 0,1	1,2± 0,3	17,9± 0,7	2,1± 0,2	2,4±0,8

Продовження таблиці 6.16

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*
2 (M±m)	146,1± 4,6	9,4± 0,3	9,5± 0,2	72,6± 1,3	3,7± 0,1	0,6± 0,5	18,9± 0,5	1,9± 0,8	4,7±0,6
Після проведення експерименту (через 30 днів)									
1 (M±m)	158,3± 1,4	8,8± 0,3	9,6± 0,7	74,5± 1,9	3,7± 0,2	1,2± 0,3	17,2± 0,2	1,9± 0,9	3,4±0,2
2 (M±m)	148,6± 1,8	9,7± 0,5	9,5± 0,4	73,4± 0,8	3,8± 0,8	0,8± 0,6	18,5± 0,4	1,3± 0,1	4,2±0,1
АРМ-(РМ)-гель									
1 (M±m)	159,7± 1,5	8,3± 0,15	9,6 0,22	75,5± 1,35	3,3± 0,15	1,3± 0,04	17,6± 0,47	2,4± 0,22	2,9±0,18
2 (M±m)	146,3± 4,8	9,9± 0,6	9,8± 0,2	72,4± 1,7	3,5± 0,6	0,9± 0,4	18,4± 0,5	1,6± 0,8	4,9±0,6
Після проведення експерименту (через 30 днів)									
1 (M±m)	159,5± 1,4	8,5± 0,3	9,8± 0,7	74,4± 1,6	3,5± 0,2	1,2± 0,3	17,3± 0,1	1,9± 0,9	3,3±0,2
2 (M±m)	148,9± 1,7	9,4± 0,5	9,6± 0,3	74,2± 0,8	3,6± 0,1	0,8± 0,6	18,1± 0,4	1,3± 0,1	4,3±0,4

Як видно з даних табл. 6.16, усі гематологічні показники периферійної крові щурів знаходилися в рамках фізіологічних норм для даного виду тварин. Через 1 місяць у щурів усіх груп утримання основні показники периферійної крові не змінилися.

Таким чином, проведені дослідження показали, що ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель при тривалому застосуванні не викликають токсичної дії на клітини периферійної крові дослідних тварин.

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на функціональний стан печінки. Важливим показником є вивчення впливу ЛЗ на функціональний стан печінки. Про порушення функції печінки можна судити за збільшенням тривалості гексаналового сну, зміною біохімічних показників (рівень глюкози і білків у крові) і зниженням активності амінотрансфераз.

ЛЗ не впливають на тривалість гексаналового сну дослідних тварин, що свідчить про те, що детоксикаційна функція печінки не страждає.

Відповідно до експериментальних даних (табл. 6.17) рівень глюкози до і після введення ЛЗ знаходився в межах фізіологічної норми і не відрізнявся від такого у щурів контрольної групи. Рівень білку в сироватці крові тварин 2-ої

групи, а також у щурів контрольної групи практично однаковий. Це говорить про те, що введення ЛЗ не викликає змін у вуглеводному та білковому метаболізмі, тобто не порушує функції печінки.

Таблиця 6.17

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на функціональний стан печінки у хронічному досліді на щурах (n = 5, P 95 %, t = 2,57)

Група тварин	Біохімічні показники крові		Тривалість гексаналового сну, хв
	Глюкоза, ммоль/л	Загальний білок, г/л	
АМО-золь			
До початку експерименту			
1 (M±m)	5,16±0,15	5,90±0,36	16,21±0,22
2 (M±m)	5,83±0,30	6,10±0,41	15,45±0,49
Після експерименту			
1 (M±m)	4,50±0,21	6,20±0,34	15,10±0,41
2 (M±m)	5,50±0,27	5,70±0,49	15,07±0,48
АРМ-крем			
До початку експерименту			
1 (M±m)	5,22±0,16	5,88±0,26	16,12±0,24
2 (M±m)	5,78±0,32	6,12±0,31	15,55±0,42
Після експерименту			
1 (M±m)	4,52±0,11	6,23±0,31	15,50±0,31
2 (M±m)	5,54±0,17	5,72±0,42	15,03±0,36
АРМ-(РМ)-гель			
До початку експерименту			
1 (M±m)	5,11±0,15	5,92±0,36	16,24±0,22
2 (M±m)	5,80±0,30	6,13±0,41	15,51±0,49
Після експерименту			
1 (M±m)	4,52±0,21	6,24±0,34	15,20±0,41
2 (M±m)	5,48±0,27	5,73±0,49	15,04±0,48

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на функціональний стан нирок. Для вивчення функціонального стану нирок у день дослідження тваринам давали водяне навантаження на нирки (вводили по 5 мл очищеної води на 100 г маси) і збирали сечу протягом 4 год. Проводили клінічний аналіз (діурез за 4 години, pH сечі, вміст білку, а також сечовину). Результати досліджень наведені в табл. 6.18.

Таблиця 6.18

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на функціональний стан нирок у хронічному досліді на щурах (n = 5, P 95 %, t = 2,57)

Група тварин	Показники сечі			
	Діурез за 4 години, мл	pH	Білок, г/л	Сечовина, ммоль/л
АМО-золь				
(M±m)	До експерименту			
1	3,38±0,08	6,00±0,04	0,11±0,03	29,50±0,47
2	3,20±0,15	6,15±0,05	0,17±0,04	31,33±0,48
(M±m)	Після експерименту			
1	3,25±0,12	5,96±0,09	0,19±0,006	27,83±0,25
2	3,08±0,14	6,26±0,02	0,22±0,022	31,00±0,73
АРМ-крем				
(M±m)	До експерименту			
1	3,28±0,05	6,05±0,03	0,13±0,07	29,52±0,45
2	3,29±0,16	6,18±0,08	0,19±0,05	31,35±0,38
(M±m)	Після експерименту			
1	3,26±0,13	5,98±0,08	0,17±0,002	27,83±0,35
2	3,23±0,11	6,25±0,03	0,25±0,032	31,00±0,63
АРМ-(РМ)-гель				
(M±m)	До експерименту			
1	3,38±0,08	6,00±0,04	0,11±0,04	29,50±0,48
2	3,20±0,15	6,13±0,05	0,17±0,03	31,33±0,46
(M±m)	Після експерименту			
1	3,24±0,13	5,99±0,07	0,21±0,005	27,83±0,35
2	3,06±0,15	6,38±0,03	0,26±0,024	31,00±0,75

Аналіз даних табл. 6.18 показав, що ЛЗ не мають істотного впливу на функціональний стан нирок. Всі показники сечі знаходяться в нормі фізіологічних значень, які характерні для даного виду тварин.

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на серцево-судинну систему. Вплив ЛЗ на серцево-судинну систему щурів у хронічному досліді вивчався за допомогою електрокардіограми (ЕКГ) (табл. 6.19).

ЕКГ у дослідних тварин знімалася як до початку, так і після закінчення експерименту.

Таблиця 6.19

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на біоелектричну активність серцевого м'яза щурів у хронічному досліді (n = 5, P 95 %, t = 2,57)

Група тварин	Висота, зубця, мм			Тривалість інтервалу, сек.			
	P	R	T	RR	PQ	QRS	QT
АМО-золь							
(M±m)	До експерименту						
1	0,087± 0,331	0,510± 0,331	0,120± 0,331	0,115± 0,331	0,042± 0,331	0,018± 0,331	0,063± 0,331
2	0,087± 0,331	0,510± 0,331	0,105± 0,331	0,112± 0,331	0,038± 0,331	0,014± 0,331	0,058± 0,331
(M±m)	Після експерименту						
1	0,081± 0,331	0,480± 0,331	0,110± 0,331	0,114± 0,331	0,040± 0,331	0,017± 0,331	0,061± 0,331
2	0,079± 0,331	0,500± 0,331	0,087± 0,331	0,101± 0,331	0,032± 0,334	0,013± 0,331	0,056± 0,331
АРМ-крем							
(M±m)	До експерименту						
1	0,087± 0,331	0,511± 0,331	0,122± 0,334	0,116± 0,331	0,045± 0,331	0,015± 0,334	0,065± 0,331
2	0,087± 0,331	0,510± 0,331	0,106± 0,334	0,115± 0,331	0,036± 0,331	0,016± 0,331	0,055± 0,331
(M±m)	Після експерименту						
1	0,083± 0,332	0,486± 0,331	0,115± 0,331	0,111± 0,331	0,042± 0,331	0,015± 0,331	0,061± 0,331
2	0,079± 0,332	0,504±0, 334	0,086±0, 331	0,104±0, 334	0,034±0 ,334	0,013±0, 331	0,056±0, 334
АРМ-(РМ)-гель							
(M±m)	До експерименту						
1	0,082± 0,331	0,511± 0,332	0,120± 0,331	0,118± 0,331	0,042± 0,331	0,018± 0,333	0,058± 0,333
2	0,085± 0,334	0,515± 0,334	0,106± 0,334	0,116± 0,334	0,041± 0,333	0,014± 0,333	0,058± 0,334
(M±m)	Після експерименту						
1	0,082± 0,332	0,487± 0,333	0,110± 0,333	0,117± 0,332	0,044± 0,333	0,018± 0,332	0,061± 0,332
2	0,080± 0,333	0,501± 0,333	0,087± 0,332	0,105± 0,333	0,036± 0,333	0,015± 0,333	0,054± 0,333

Знімалися наступні показники: тривалість повного серцевого циклу −RR, тривалість передсердно-шлуночкового інтервалу −PQ, тривалість шлуночкового

інтервалу QRS, тривалість шлуночкової реполяризації-QT, вольтаж зубців – R, P, T.

Виходячи з аналізу наведених даних, можна констатувати, що всі показники ЕКГ у тварин контрольної й експериментальної груп знаходяться в межах припустимих фізіологічних норм. Отже, ЛЗ не впливають на біоелектричну активність серцевого м'яза.

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на ЦНС. Вплив ЛЗ на ЦНС вивчали за показниками: поведінкова реакція та час латентного періоду гексаналового сну (табл. 6.20).

Таблиця 6.20

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на центральну нервову систему у хронічному досвіді на щурах (n = 5, P 95 %, t = 2,57)

Група тварин	Показники поведінки тварин		Латентний період гексаналового сну, хв.
	Число перебіжок	Число стояння	
АМО-золь			
(M±m)	До експерименту		
1	12,33±0,33	5,30±0,52	2,43±0,05
2	14,50±0,48	4,66±0,33	3,08±0,06
(M±m)	Після експерименту		
1	10,50±0,67	4,66±0,40	2,28±0,05
2	14,00±0,65	4,16±0,30	2,93±0,04
АРМ-крем			
(M±m)	До експерименту		
1	12,41±0,34	5,33±0,51	2,44±0,06
2	14,52±0,46	4,67±0,34	3,09±0,02
(M±m)	Після експерименту		
1	10,55±0,67	4,68±0,40	2,29±0,05
2	14,04±0,65	4,18±0,30	2,95±0,04
АРМ-(РМ)-гель			
(M±m)	До експерименту		
1	12,40±0,35	5,31±0,52	2,38±0,05
2	14,51±0,49	4,62±0,39	3,11±0,06
(M±m)	Після експерименту		
1	10,55±0,62	4,66±0,41	2,31±0,05
3	14,02±0,55	4,14±0,30	2,93±0,04

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на стан внутрішніх органів дослідних тварин. По закінченні хронічного досліду, через 30 днів був досліджений коефіцієнт маси внутрішніх органів щурів (табл. 6.21). Маса внутрішніх органів щурів у 2-й групі не відрізнялася від такої щурів контрольної групи.

Таблиця 6.21

Вплив ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на ваговий коефіцієнт внутрішніх органів по завершенні хронічного досліду на щурах (n = 5, P 95 %, t=2,57)

Група тварин (М)	Маса органів відносно маси тіла, %							
	Серце	Легені	Печінка	Селезінка	Нирки		Наднирники	
					Права	Ліва	Права	Ліва
АМО-золь								
1	0,38	0,62	3,15	0,62	0,47	0,48	0,44	0,35
2	0,40	0,70	2,98	0,61	0,35	0,33	0,47	0,44
АРМ-крем								
1	0,39	0,63	3,14	0,61	0,48	0,47	0,46	0,38
2	0,42	0,71	2,95	0,62	0,36	0,35	0,44	0,43
АРМ-(РМ)-гель								
1	0,34	0,61	3,16	0,64	0,48	0,48	0,47	0,34
2	0,43	0,71	2,95	0,65	0,36	0,32	0,47	0,47

Маса органів досліджуваних тварин протягом всього експерименту не змінювалася відносно контрольної групи, що свідчить про нормальний стан тварин і відсутність змін у морфологічній структурі внутрішніх органів.

Гістологічні дослідження. Після закінчення хронічного експерименту тварини забивалися і їхні внутрішні органи (серце, легені, печінка, селезінка, нирки, наднирники, підшлункова залоза, товстий і тонкий кишечник, яєчники, яєчко) були піддані гістологічному дослідженню.

Дані патоморфологічних досліджень не виявили будь-яких патоморфологічних змін внутрішніх органів у тварин досліджуваних груп у порівнянні з контрольною.

Міокард

У тварин контрольної і дослідних груп епікард і субепікардіальна основа залишалась без фіброзних змін. Міокард представлено волокнами кардіоміоцитів у подовжньому і поперечному перерізі з 1-2 чітко контурованими ядрами і тонкими рихлими прошарками міжм'язової сполучної тканини. Зміни вінцевих судин у тварин дослідних груп, у порівнянні з контрольною, не відзначені.

Печінка

У контрольних груп паренхіма печінки розділена вузькими сполучнотканинними перегородками на печінкові дольки. Вони мають багатогранну форму, паренхіма побудована за радіальним принципом із синусовим гемокапіляром у центрі.

Гепатоцити з одним, рідше двома рихлими ядрами і ядерцями, із рівномірно розподіленим хроматином. Цитоплазма світла, гомогенна, переважно вільна від включень і не має дегенеративних змін. Центральна вена, синусоїдальні судини, міждольові вени і капіляри повнокровні.

Гістологічна картина печінки досліджуваної групи не відрізняється від картини контрольної групи.

Підшлункова залоза

У контрольних тварин підшлункова залоза вкрита тонким шаром сполучної тканини, що розділяє її на дольки. Ендокринна частина представлена ацинусами, що складаються із великих ацинозних клітин з ацидофільною цитоплазмою, що містить зимогенні гранули і дрібні вакуолі з невеликими ядрами, які утворюють часточкову будову залози.

У міждольових перегородках розрізняються чітко виражені уставні відділи і міждольові протоки. Артеріальні і венозні судини помірно повнокровні. Місцями зустрічаються ендокринні острівці з невеликого розміру клітин переважно базофільно зафарбованих, у вигляді округлих структур і коротких тяжів. У протоках подекуди відзначалися скупчення крапель оксифільно зафарбованого секрету. У щурів, що одержували ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем,

АРМ-гель та РМ-гель, центроацинозні клітини й ацинуси зберігають будову подібну до будови в контрольних тварин. Змін, що свідчать про деструктивні та атрофічні процеси, не спостерігалося. Епітелій протоки зберігав однорідну будову. В ендокринних островах зберігалося співвідношення бета- і альфа клітин.

Таким чином, патологічних змін у будові підшлункової залози в піддослідних і контрольних тварин не відзначено.

Наднирники

Наднирники представлені корковим і мозковим прошарками. Клубочкова зона, розташована субкапсулярно, має коміркову будову, представлену інтенсивно забарвленими адренокортикоцитами з пікнотичними ядрами й одиничними ліпідними включеннями в цитоплазмі, високопризматичними і кулевидними клітинами з невеликою кількістю ліпідних включень і вакуолізованими світлими клітинами у кількості, що перевищує інтенсивно забарвлені адренокортикоцити. Пучкова зона − великих кубічної і призматичної форми адренокортикоцитів із розпушеними ядрами, ядерцями і численними включеннями в цитоплазмі. Сіткова зона з трабекулами, що анастомозують, із дрібних темно зафарбованих клітин.

Мозковий мішечок, відділений від коркової частини тонкими, місцями переривчастим сполучнотканинним прошарком, представлено великими, округлої форми клітинами з зернистою цитоплазмою і розпушеним ядром, що утворюють альвеолярні трабекулярні структури.

У мікропрепаратах наднирників щурів двох груп морфологічна картина ідентична контрольній.

Селезінка

У препаратах селезінки контрольних тварин капсули без фіброзних змін і субкапсулярних крововиливів. Трабекули не розволокнені, чітко контуруються. Біла пульпа займає приблизно третину площі зрізу, представлена фолікулами периартеріальної зони, що чітко виділяється. Подекуди в зонах розмноження

відзначаються скупчення макрофагів з фагоцитарними лімфоцитами. Зрідка зустрічаються вогнища екстрамедулярного кровотворення, мегакаріоцити.

Червона пульпа подана пульпарними тяжами, синусами і великою кількістю еритроцитів. Ретикуло-ендотеліальна тканина без явищ проліферації.

При застосуванні ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель структура червоної і білої пульпи не відрізнялася від такої у контрольних тварин.

Нирки

У препаратах нирок контрольних тварин капсула у вигляді вузького прошарку сполучної тканини рівномірно покриває коркову речовину, де між сполучнотканинними прошарками розташовані ниркові тільця. Капілярна мембрана без потовщень, клубочки без дистрофічних і проліферативних змін. У мозковому шарі подекуди макрофагальна інфільтрація. При застосуванні ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель патологічних змін не виявлено.

Шлунок

Слизова оболонка тварин контрольної і дослідних груп представлена одношаровим циліндричним залозистим епітелієм із базально розташованими великими рихлими ядрами і цитоплазмою, що містить зерна і краплі мукоїдного секрету в апікальній частині. Шлункові ямки досягають 1/4-1/3 товщини слизової. Фундаментальні залози, що містять рівні парієнтальні і слизуваті клітини, добре розвинуті, помірної довжини. Підслизовий мішечок із рихлої сполучної тканини, що містить артеріальні і венозні судини. М'язовий мішечок представлений гладкими м'язами без видимих патологічних змін.

Патологічних змін у тварин дослідної групи, у порівнянні з контрольною, не відзначено.

Тонкий кишечник

Слизова оболонка тонкого кишечнику тварин контрольної групи має чіткий рельєф, складений з кишкових ворсинок, складок і крипт. Кишкові ворсинки пальцевидної і листоподібної форми, вільно вдаються в просвіт тонкої кишки. Епітелій без дегенеративних змін. Крипти, глибиною до 0,5 мм, подані чотирма типами клітин. Власна пластинка слизової оболонки з пухкої

волокнистої сполучної тканини, подекуди містить лімфоцити і плазматичні клітини і зрідка нейтрофіли.

М'язова пластинка слизової містить циркулярно і поздовжньо розташовані гладкі м'язи. Морфологічна картина тонкого кишечнику в контрольних і дослідних тварин ідентична.

Товстий кишечник

Слизова оболонка помірно повнокровна, складчаста, вміст кишківника представлений комбікормом. Гістологічно слизова оболонка складається з простих слизових залоз, вистелених високим циліндричним епітелієм. Власна пластинка слизової оболонки виражена слабко, з незначною інфільтрацією лімфоцитами. М’язова пластинка власної пластинки слизової оболонки представлена шаром гладеньких м’язів, що формують суцільний шар. М’язова оболонка кишківника без особливостей. Адвентиція тонка, представлена розпушеними колагеновими волокнами. Серозна оболонка представлена шаром пласких клітин мезотелію. Судини товстої кишки помірно повнокровні. Будова товстого кишківника у контрольних та дослідних тварин не відрізняється.

Легені

У легенях тварин контрольної групи тканина подана стромою, що утворює альвеолярні перегородки, вистелені альвеолоцитами 1 і 2 типів. Альвеоли, альвеолярні ходи і бронхіоли зберігають ажурність. У сполучнотканинних прошарках місцями зустрічаються тканинні макрофаги, подекуди плазматичні клітини. Зрідка в просвітах альвеол відзначено гомогенний рожевий вміст, без запальних змін у навколишній тканині легень.

У щурів, що одержували ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель будь-яких змін у порівнянні з контрольною групою не відзначено.

Яєчники

У яєчниках тварин контрольної групи визначалися примордіальні фолікули, що зростають і зріють, помірна кількість жовтих тіл, а також кістозоатрезуючі фолікули. У помірно розвинутій стромі органу визначалася невелика кількість інтерстиціальних клітин.

Яєчко

Інтерстиціальна тканина розпушена, судини помірно повнокровні. Канальці, представлені на поперечних та повздовжніх зрізах, мають овальну або округлу форму. Епітелій канальців являє собою клітини сперматогенного епітелію на різних стадіях дозрівання до утворення зрілих клітин.

Морфологічна картина яєчників та яєчок у контрольних і дослідних тварин ідентична.

Вивчення дії ЛЗ АМО-золь при термічному ураженні шкіри щурів. Експериментальна термічна виразка викликалася розпеченим диском діаметром 2х2 мм в області нижніх кінцівок під ефірним наркозом.

Після розвитку повної картини запалення тваринам 3 і 4 груп застосовували ЛЗ АМО-золь. Спостереження за тваринами проводили на 3, 7, 11, 16 і 21 добу. Про стан тварин судили за місцевими проявами, станом слизової оболонки, апетитом, за динамікою маси і температури тіла, за станом периферійної крові, ШОЕ (табл. 6.22). Через 4-5 годин після початку експерименту розвинулася інтенсивна гіперемія і набряк лапи.

На другу добу спостерігалася динаміка збільшення набряку. З'явилися пухирці із серозною рідиною. Тварини 2, 3 і 4 груп були в'ялі, відмовлялися від їжі.

Таблиця 6.22

Динаміка змін фізіологічних показників крові тварин при застосуванні ЛЗ АМО-золь (модель термічного опіку) (n = 5, P 95 %, t = 2,57)

Етапи експерименту	Група тварин	Показники картини крові, маси та температури тіла					
		Маса тіла, г	Температура, C^0	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, х1012 /л	Лейкоцити, х109/л	ШОЕ, мм/с
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
1 (M±m)	2	3	4	5	6	7	8

Продовження таблиці 6.22

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
Вихідний рівень	1	151,5±13,2	37,5±0,07	117,4±0,7	8,4±0,3	11,4±0,6	2,0±0,3
	2	151,6±8,1	37,5±0,08	115,8±0,9	8,8±0,4	10,6±0,6	2,2±0,4
	3	148,3±12,2	37,4±0,07	116,6±0,9	8,0±0,4	11,4±0,7	1,6±0,2
	4	148,8±12,7	37,4±0,07	116,8±1,1	8,4±0,3	10,8±1,2	1,6±0,2
	5	137,6±6,6	39,6±0,06	105,1±1,8	5,8±0,2	17,5±0,4	5,3±0,5
	6	142,6±5,1	39,4±0,27	104,7±1,2	6,0±0,3	19,0±1,3	7,0±0,6
Повний розвиток патології	1	155,1±9,9	37,5±0,1	117,8±0,6	7,2±0,4	10,8±0,4	2,4±0,4
	2	142,3±7,8	37,9±0,1	109,2±0,9	8,4±0,2	14,6±0,9	4,6±0,3
	3	140,2±7,2	38,6±0,07	110,1±0,8	6,2±0,4	16,8±0,5	5,2±0,3
	4	140,9±7,1	39,0±0,1	105,6±0,6	7,0±0,5	18,2±0,7	5,4±0,5
	5	146,3±3,2	38,5±0,16	106,7±2,3	7,1±0,4	19,0±1,7	7,6±0,3
	6	137,2±8,4	38,3±0,15	110,5±0,6	8,3±0,2	18,7±0,7	6,5±0,4
Третій день лікування	1	154,7±11,5	37,5±0,05	118,0±2,3	8,2±0,2	10,4±0,4	2,4±0,3
	2	137,5±6,6	39,6±0,06	105,0±1,7	5,8±0,3	17,5±0,4	5,5±0,5
	3	142,4±5,1	39,5±0,27	104,7±1,2	6,0±0,4	19,0±1,3	7,0±0,4
	4	133,9±9,4	39,5±0,11	101,3±1,4	7,3±0,4	19,7±1,3	7,7±0,6
	5	151,3±8,1	37,5±0,08	115,4±0,9	8,8±0,4	10,6±0,6	2,6±0,4
	6	148,3±12,3	37,8±0,07	116,6±0,9	8,0±0,7	11,4±0,7	1,6±0,2
Сьомий день лікування	1	155,1±9,2	37,4±0,04	118,2±1,4	8,2±0,3	10,4±0,3	1,8±0,2
	2	129,3±7,0	39,6±0,03	99,3±1,0	5,5±0,5	20,8±0,9	8,7±1,0
	3	146,2±3,7	38,5±0,17	106,7±2,4	7,0±0,4	19,0±1,7	7,0±0,4
	4	137,5±8,6	38,3±0,16	110,3±0,6	8,3±0,2	18,7±0,7	6,7±0,6
	5	143,4±5,1	39,5±0,24	104,8±1,2	6,0±0,5	19,0±1,3	7,0±0,4
	6	133,3±9,6	39,5±0,11	101,3±1,5	7,3±0,6	19,7±1,3	7,8±0,6
Одинадцятий день лікування	1	152,9±7,9	37,2±0,05	118,4±1,2	7,8±0,2	11,0±0,4	2,2±0,4
	2	130,8±6,9	38,7±0,08	101,0±6,1	5,8±0,4	19,0±0,6	5,0±0,4
	3	149,9±3,3	37,9±0,07	109,3±9,4	7,8±0,7	15,3±1,5	5,0±0,4
	4	142,5±4,9	37,2±0,06	115,7±1,6	8,6±0,4	13,7±1,2	2,3±0,2
	5	156,1±9,9	37,6±0,1	117,5±0,6	7,4±0,4	10,5±0,4	2,7±0,4
	6	143,3±7,8	37,8±0,1	109,3±0,9	8,6±0,2	14,7±0,9	4,6±0,3
Шістнадця-тий день лікування	1	162,3±6,1	37,3±0,05	117,2±1,7	8,2±0,2	10,4±0,3	1,8±0,2
	2	132,2±6,3	38,2±0,09	106,8±1,5	7,3±0,5	17,3±0,5	3,8±0,4
	3	152,4±1,8	37,5±0,09	113,7±2,3	7,6±0,2	10,0±0,6	4,0±0,3
	4	145,4±2,6	37,4±0,05	117,0±0,4	9,1±0,4	10,5±0,4	2,1±0,3
	5	137,0±7,2	37,8±0,06	108,3±2,6	10,4±0,6	11,2±0,5	2,5±0,4
	6	153,9±2,5	37,6±0,07	113,0±3,4	8,0±0,4	9,6±0,7	2,3±0,6
Двадцять перший день лікування	1	162,7±8,7	37,4±0,05	117,8±1,4	8,2±0,2	11,0±0,4	2,2±0,2
	2	136,0±7,3	37,9±0,07	109,3±2,5	10,3±0,6	11,0±0,5	2,2±0,4
	3	153,9±2,5	37,6±0,07	113,0±3,4	8,0±0,4	9,6±0,7	2,3±0,6
	4	148,0±4,3	37,3±0,08	119,0±1,3	8,3±0,2	9,0±0,4	2,0±0,4

Продовження таблиці 6.22

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
	5	154,4±1,6	37,4±0,07	113,8±2,3	7,8±0,2	10,1±0,6	4,0±0,3
	6	145,9±2,5	37,8±0,05	118,1±0,5	9,0±0,5	10,0±0,5	2,3±0,6

На 3 добу до опіку приєдналася вторинна інфекція, що проявлялася помірним або великим гнійником, що відокремлюється, з присутнім гнильним запахом.

На третій день лікування не спостерігалось змін в кращий бік тварин у другої, третьої і четвертої груп.

На сьомий день лікування показники стану організму тварин покращились відносно повного розвитку патології з однаковою швидкістю. Зокрема, якщо в третій групі значення гемоглобіну, еритроцитів і ШОЕ покращився приблизно на 9 %, 13 % і 34 % відповідно, то в четвертій групі щурів на 10 %, 12 % і 14 %. Кількість лейкоцитів у тварин обох груп зросла на 10 %.

На одинадцятий день лікування у четвертій групі тварин рівень гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів і ШОЕ покращились на 9 %, 52 %, 24 % і 53 % відповідно, а у третій групі трохи менше, зокрема на 1 %, 13 %, 9 % і 4 %.

На шістнадцятий день лікування щурі четвертої групи повністю одужали і всі показники, що вивчалися, нормалізувалися. А в третій групі тварин рівень гемоглобіну, еритроцитів і ШОЕ ще не досягли вихідного стану.

У нелікованих тварин ще й на 21-й день не всі визначені показники нормалізувалися.

У тварин третьої групи на шістнадцяту-двадцать першу доби лікування спостерігалося утворення поверхневих струпів, відторгнення яких відбулося на дев'ятнадцятій −двадцять першій добах лікування. У ці ж терміни спостерігалося повне зникнення набряку і гіперемії, а також повна епітелізація і рубцювання опікової поверхні. Відбувалося відновлення кількості еритроцитів, що призводило, у свою чергу, до нормалізації вмісту гемоглобіну. Вміст лейкоцитів у крові тварин третьої групи наближався до значення цього показника у здорових тварин.

У тварин четвертої групи на одинадцятій - шістнадцятій добах лікування спостерігалося повне зникнення набряку, гіперемії, нормалізувалася картина периферійної крові. Повне видужання наступило в більш короткі терміни (на сім-вісім днів раніше), ніж у щурів третьої групи.

Загибель тварин у другій групі становила 40 %, а в третій і четвертій у 2 рази менше.

Таким чином, проведені дослідження показали, що застосування АМО-золю скорочувало терміни лікування на сім-вісім днів у порівнянні з препаратом порівняння (третя група) і на 10-15 днів −у порівнянні з нелікованими (друга група).

При макроскопічному та гістологічному дослідженні шкіри щурів після термічного ураження спостерігали наступні зміни.

Так, на 3 добу після опіку у нелікованих щурів спостерігався набряк ранової поверхні, з утворенням дефекту розмірами 0,004 м, який виступав над іншими ділянками здорової шкіри на 0,001 м. Мікроскопічно це утворення було представлене шаром клітинного детриту з густою інфільтрацією лейкоцитами. Епітелій в цій ділянці був відсутній. Від оточуючої тканини ділянка некрозу була відмежована шаром фібрину з лейкоцитарною інфільтрацією. В оточуючій слизовій оболонці спостерігали набряк, повнокров’я судин, дифузну та периваскулярну лейкоцитарну інфільтрацію, поодинокі макрофаги, лімфоцити.

На 7 добу після опіку спостерігали посилення набряку ранової поверхні ушкодженої тканини. Дефект рани діаметром 0,005 м, жовтувато-білого кольору, завтовшки 0,002 м, виступає над оточуючим шаром здорової тканини.

Мікроскопічно цей дефект представлений тканинним дейтритом з лейкоцитарною інфільтрацією. В оточуючій тканині спостерігається утворення грануляційної тканини: капілярів із сполучною тканиною поміж ними, які заміщують ділянку некрозу. Покрівний епітелій на межі з зоною ураження починає підростати під шар некрозу.

На 11 добу експерименту, спостерігалось зменшення набряку шкіри. Дефект рани діаметром 0,003 м, білувато-жовтого кольору, незначно виступає

над поверхнею. Гістологічно дефект рани характеризується вогнищем некрозу з лейкоцитарною інфільтрацією. Грануляційна тканина, яка являє собою дно виразки, є більш зрілою, порівняно з попереднім терміном спостереження, оскільки між капілярами збільшується кількість колагенових волокон. Спостерігалась дифузна лейкоцитарна та лімфоцитарна інфільтрація.

На 16 добу експерименту набряк ушкодженої ділянки тканини був практично відсутній. Спостерігалась пляма жовтувато-білуватого кольору на поверхні діаметром 0,003 м. При гістологічному дослідженні ділянки опіку спостерігалась зріла грануляційна тканина з невеликою кількістю судин та дифузною лімфоцитарною інфільтрацією. В оточуючій тканині спостерігався незначний набряк, розрихлення сполучної тканини та була збільшена кількість капілярів. Епідерміс в ділянці опіку був потоншений.

На 21 добу експерименту ранова поверхня виглядала гладенькою, блискучою. В ділянці опіку спостерігалась пляма білуватого кольору діаметром 0,002 м. Слизова оболонка в цій ділянці була завтовшки 0,001 м. Гістологічно спостерігалось збільшення кількості капілярів з помірним посиленням лімфоцитарної інфільтрації навколо них. Покрівний епідерміс був потоншений.

При застосуванні ЛЗ АМО-золь молода грануляційна тканина з’являлась на 3 добу після термічного ураження, площа та глибина некрозу зменшувалась, на 7-11 добу експерименту спостерігалась епітелізація опікової поверхні, набряк був практично відсутній.

Скорочення тривалості загоєння термічного пошкодження шкіри при лікуванні тварин спостерігалось, таким чином, за рахунок скорочення всіх фаз ранового процесу.

Вивчення подразнюючої і репаративної дії ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель. При застосуванні ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель необхідною умовою було вивчення впливу подразнюючих властивостей на шкіру тварин. Протягом всього експерименту в жодної тварини четвертої групи не спостерігалося гіперемії або набряку слизової у відповідь на вплив АМО-золю, АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю. За зовнішнім виглядом шкіра

експериментальних тварин не відрізнялися від таких у контрольної групи. Поверхня шкіри у всіх групах мала рожеве забарвлення без деструктивних змін. Мікроскопічна картина подана багатошаровим, пласким епітелієм, що має рівномірні складки базального шару. Дерма складається з пухкої сполучної тканини з помірною кількістю клітинних елементів. У підлягаючого м'язового шару чітко виражена структура пучків м'язових волокон.

Таким чином, після 30 денного спостереження встановлено, що з боку впливу на шкіру ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель не викликають змін, що свідчить про відсутність місцевоподразнюючої дії ЛЗ.

З проведеного експерименту можна зробити висновок, що ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель є безпечними та ефективним препаратами і в подальшому доцільно вивчити ефективність їх застосування в комплексному лікуванні ранового процесу.

6.3 Дослідження специфічної (антиальтеративної та антиексудативної) активності плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю

Антиальтеративну активність зразків вивчали на моделі стандартних шкірних ран у щурів за методичними рекомендаціями акад. О.В. Стефанова [78]. Цей метод є найбільш поширеною моделлю для вивчення антиальтеративної активності, яка дозволяє спостерігати лікувальну дію препарату при альтеративному запаленні та його вплив на загоєння ран. Перевагою даного методу є стандартні умови формування ран.

Дослідження проводились в лабораторії віварію Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика під керівництвом доц. М. І. Наумової [39, 84, 157, 169, 208].

Для проведення досліджень на тваринах отримано висновок біоетичної експертизи (Додаток $Н_1$ та $Н_2$).

Визначення *антиальтеративної активності* опрацьованих зразків здійснювали на моделі стандартних шкірних ран у щурів.

Дослідження проводили згідно методичних рекомендацій [78] на білих щурах масою 220-240 г. Стандартні рани шкіри діаметром 10 мм та глибиною скарифікованої рани від 1,5 до 5 мм формували скарифікатором під гексановим наркозом. На попередньо депильованій поверхні робили стандартного діаметру та глибини шкірну рану шляхом повертання тісно прижатого до шкіри скарифікатора. Для оцінки антиальтеративної активності використано показник площі рани (S, мм^2), який вимірювали планіметрично. За цим показником розраховували процент активності досліджуваних ЛЗ відносно нелікованих тварин.

Швидкість загоєння ран розраховували за формулою (6.1)

$$V = \frac{S_y - St}{Sy} \quad X \quad 100\ \%, \qquad (6.1)$$

де: V – швидкість загоєння рани (%);

S_y – початкова площа рани (мм);

St – площа рани в день вимірювання (мм).

Визначення *антиексудадивної активності* опрацьованих зразків здійснювали на моделі термічного запалення лапи мишей.

В якості моделі використовували термічне запалення лапи мишей згідно методичним рекомендаціям акад. О.В. Стефанова [78]. Як препарат порівняння слугував оригінальний лікарський засіб мазь Офлокаїн (виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») з концентрацією офлоксацину 0,1 % та спрей Целіста з концентрацією мірамістину 0,01 % (виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Дані препарати добре зарекомендували себе в хірургічній практиці при лікуванні ранових процесів [404].

Запалення відтворювали згідно методичних рекомендацій акад. А. В. Стефанова шляхом занурення задньої правої лапи мишей у гарячу воду з температурою 65 ± 0,5 °С на 4 с. Тваринам відразу та через 2 год після опіку на обпечену лапу наносили зразки препаратів та препарат порівняння. Потім тварин

виводили із досліду (з обов`язковим виконанням існуючих методичних прийомів) на рівні тазостегнового суглобу ампутували запалені та незапалені задні лапи.

Активність модельних зразків визначали за спроможністю опрацьованих ЛЗ зменшити запалення з порівнянням з контролем (%) за формулою (6.2).

$$A = 100\ \% - \frac{(M_{00} - M_{30}) \cdot 100}{M_{0к} - M_{3к}} \cdot 100\ \%, \qquad (6.2)$$

де: А – протизапальна активність, %;

$M_{оо}$ – маса набряклої лапи у досліду, мг;

Мзо – маса здорової лапи у досліду, мг;

$M_{ок}$ – маса набряклої лапи у контролю, мг;

$M_{зк}$ – маса здорової лапи у контролю, мг.

АМО-золь. Мірамістин до складу ЛФ вводили у формі розчину в етанолі концентрації від 0,025 % до 0,02 %, офлоксацин був введений у формі суспензії з ПЕО 400 (табл. 6.23).

Дослідження антиальтеративної активності проводили згідно методичних рекомендацій за ред. О. В. Стефанова [78].

Таблиця 6.23

Концентрація АФІ в опрацьованому ЛЗ для лікування груп тварин

Група тварин	Лікарський засіб/ № композиції		Концентрація АФІ	
			Офлоксацин	Мірамістин
1	Контрольна патологія		-	-
2	Препарат порівняння	Офлокаїн	-	-
3		Целіста	-	0,01
4	Плівкоутворю-вальний аерозоль	1а	0,1	0,2
5		1б	0,025	0,005
6		1в	0,1	0,01
7		1г	0,05	0,0025

У досліді всі тварини були розділені на 6 груп по шість у кожній.

Результати експерименту представлені в табл. 6.24

Таблиця 6.24

Планіметричні показники результатів застосування плівкоутворювального аерозолю і препаратів порівняння на моделі асептичних шкірних виразок у щурів

Дні лікування	Показник	Контрольна патологія		Офлокаїн, 0,1 %	Целіста, 0,01 %	1а	1б	1в	1г
1-й	S	1,08		1,09	1,03	1,03	1,02	1,04	1,01
3-й	S	0,89		0,92	0,93	0,92	0,89	0,87	0,86
	V	4		6	13	12	9	17	10
5-й	S	0,87		0,89	0,62	0,60	0,71	0,61	0,73
	V	13		16	39	43	35	47	37
7-й	S	0,79		0,83	0,45	0,4	0,29	0,31	0,28
	V	23		19	58	73	68	74	65
9-й	S	0,66		0,74	0,25	0,15	0,18	0,14	0,17
	V	35		28	79	86	85	88	84
11-й	S	0,57		0,55	0,18	0,07	0,09	0,04	0,10
	V	44		47	83	100	93	100	92
13-й	S	0,42		0,28	0,10		0,02		0,03
	V	58		65	90		100		100
15-й	S	0,35		0,16	0,06				
	V	63		76	92				

Примітки. 1. S – площа асептичних виразок, см^2 2. V – швидкість загоєння ран – активність досліджуваних ЛЗ відносно нелікованих тварин, %; 3. * – відхилення вірогідне щодо контрольної патології, Р 95 %; 4. ** – відхилення вірогідне щодо мазі Офлокаїн та спрею Целіста, Р 95 %.

Аналіз даних табл. 6.24 показав, що, починаючи з 5-го дня експерименту площа виразок у тварин усіх груп помітно почала скорочуватись.

У групі тварин, яких лікували зразками плівкоутворювального аерозолю 1а, 1б, 1в та 1г на 5-й день площа ран зменшилась в 1,7; 1,4; 1,7 та 1,4 рази відповідно, порівняно з вихідними даними та в 2,0; 1,8; 1,4 та 1,3 рази відповідно, у порівнянні з площею ран тварин контрольної патології. Так, у порівнянні з Целіста-спрей площа рани скоротилась в 1,8; 1,7; 1,3 та 1,4 рази відповідно, та в 1,9; 1,8; 1,2 та 1,5 рази відповідно, порівняно з маззю Офлокаїн. На 11-й день лікування рани загоїлись при нанесенні зразків 1а та 1в, а при нанесенні зразку 1б та 1г загоїлась на 13 день.

Активне зменшення площі виразок у тварин, що лікували модельними

композиціями плівкоутворювального аерозолю, на 5-7-й та 7-9-й дні лікування відповідно, поява соковитих грануляцій в ранах свідчили про перехід I фази ранового процесу до II фази – грануляції і проліферації.

Враховуючи майже однаковий фармакотерапевтичний ефект на організм тварин при різних концентраціях АФІ нами обрані оптимальні їх концентрації у складі плівкоутворювального аерозолю: офлоксацину 0,1 % і мірамістину 0,01 %.

Спостерігається певна закономірність: лікування композиціями з концентрацією офлоксацину та мірамістину по 0,025 % та 0,005 % (1б) та по 0,05 % та 0,025 % (1 г) відповідно було більш довготривалим у порівнянні з іншими модельними композиціями в групі однієї ЛФ (плівкоутворювальний аерозоль).

Таким чином, методом *in vivo* обґрунтована оптимальна концентрація офлоксацину та мірамістину у складі плівкоутворювального аерозолю, що складає 0,1 % і 0,01 % відповідно.

Підтвердженням вищенаведених експериментальних даних щодо вибору оптимальної концентрації АФІ стало вивчення специфічної (антиексудативної) активності плівкоутворювального аерозолю на білих безпородних мишах масою 17-22 г методом in vivo.

Всі тварини були розділені на 7 груп по п`ять мишей у кожній:

1 група – контрольна;

2 група – миші, яким наносили препарат Офлокаїн;

3 група – миші, яким наносили препарат Целіста;

4 група – миші, яким наносили композицію 1а;

5 група – миші, яким наносили композицію 1б;

6 група – миші, яким наносили композицію 1в;

7 група – миші, яким наносили композицію 1г.

Активність модельних зразків визначали за спроможністю опрацьованих ЛЗ зменшити запалення порівняно з контролем за формулою (6.2) методичних рекомендацій за ред. О. В. Стефанова [78].

Результати порівняльних досліджень протизапальної активності модельних композицій та препаратів порівняння представлені в табл. 6.25.

Таблиця 6.25

Протизапальна активність модельних зразків на моделі термічного запалення лапи у мишей

№ з/п	Групи тварин, яким наносили досліджувані зразки препаратів		Середня різниця в масі набряклої і здорової лапи мишей (мг)	Протизапальна активність, %
1	Контрольна патологія		715,0	-
2	Офлокаїн		692,4	1,83
3	Целіста		431,4	38,0
4	Плівкоутворювальний аерозоль	1а	531,4	24,7
5		1б	520,3	23,8
6		1в	471,8	29,9
7		1г	530,4	23,2

Як видно з приведених результатів, всі досліджувані модельні композиції проявили суттєву протизапальну активність (крім контрольної патології 1-ої групи тварин), оскільки середня різниця маси набряклої та здорової лапи мишей в досліджуваних групах вірогідно відрізнялась від цієї різниці в групі контрольної патології.

Отримані дані свідчать про високу біодоступність досліджуваного ЛЗ [208, 221, 227]. Модельна композиція 1б та 1 г виявила найменшу протизапальну активність, що склала 23,8 % та 23, 2 % відповідно. Слід зазначити, що в даних модельних композиціях концентрація мірамістину склала 0,005 % та 0,025 % відповідно, що вдвічі та в чотири рази менше за концентрацію оригінального ЛЗ. Значну різницю за збільшенням показника «протизапальна активність» показали композиції 1а та 1в (концентрація мірамістину склала 0,2 % та 0,01 % відповідно) у порівнянні з композиціями 1б та 1 г (концентрація мірамістину – 0,005 % та 0,025 % відповідно). Концентрація офлоксацину в цих композиціях склала від 0,025 % до 0,1 %. Не дивлячись на те, що зменшення концентрації мірамістину в модельній композиції 1в було значним у порівнянні зі зразком 1а (з кроком в два рази), – це не призвело до вагомого збільшення протизапальної активності. Тому,

враховуючи, що менша доза АФІ здійснює мінімальне фармакотерапевтичне навантаження на організм та запобігає можливому алергізуючому ефекту при однаковій протизапальній дії композицій, нами обрана модельна композиція 1в з концентрацією мірамістину та офлоксацину 0,01 % та 0,1 % відповідно. Таке поєднання є раціональним для терапії І фази ранового процесу.

Таким чином, проведені доклінічні дослідження терапевтичної ефективності композиції офлоксацин – мірамістин у складі плівкоутворювального аерозолю для комплексного лікування І фази ранового процесу показали, що обрана нами композиція аерозолю з концентрацією офлоксацину та мірамістину у кількості 0,1 % і 0,01 % відповідно, має виражену протизапальну, антимікробну та місцеву імуноад'ювантну дію.

АРМ-крем, АРМ-гель, РМ-гель. До складу основи крему і гелю CO_2 екстракт ромашки (0,4 %) та мірамістин (0,01 %) введено у формі розчину/суспензії з ПЕО 400, а бензокаїн (5 %) – з ПГ (табл. 6.26).

Таблиця 6.26

Концентрація мірамістину в АРМ-кремі, АРМ-гелі та РМ-гелі для лікування груп тварин

Група тварин	Лікарський засіб/ № композиції		Концентрація мірамістину, %
1	Контрольна патологія		-
2	Препарат порівняння	Мірамістин	0,01
3			
4	Крем	1а	0,2
5		1б	0,005
6		1в	0,01
7		1г	0,0025
8	Гель	2а	0,2
9		2б	0,005
10		2в	0,01
11		2г	0,0025

У досліді всі тварини були розділені на 9 груп по шість у кожній.

Результати експерименту представлені в табл. 6.27.

Таблиця 6.27

Планіметричні показники результатів застосування крему та гелю і препаратів порівняння на моделі асептичних шкірних виразок у щурів

Дні лікування	Показ-ник	Контрольна патологія	Мірамістин, 0,01 %	1а	1б	1в	1г	2а	2б	2в	2г
1-й	S	1,01	1,01	1,04	1,03	1,02	1,01	1,04	1,05	1,04	1,03
3-й	S	0,98	0,96	0,90	0,95	0,87	0,85	0,90	0,93	0,82	0,90
	V	3	5	12	8	13	16	12	11	18	13
5-й	S	0,87	0,86	0,59	0,68	0,32	0,55	0,37	0,65	0,28	0,37
	V	14	13	43	34	68	46	64	44	72	64
7-й	S	0,79	0,81	0,27	0,34	0,14	0,27	0,16	0,38	0,10	0,16
	V	22	19	75	67	86	72	84	61	90	84
9-й	S	0,68	0,72	0,13	0,16	0,05	0,11	0,08	0,18	0,04	0,08
	V	33	29	87	84	100	89	92	82	100	92
11-й	S	0,57	0,56	0,04	0,09		0,04	0,03	0,07		0,03
	V	44	45	100	94		100	100	95		100
13-й	S	0,44	0,38		0,03				0,04		
	V	56	61		100				100		
15-й	S	0,39	0,28								
	V	61	73								

Примітки: 1. S – площа асептичних виразок, см^2 2. V – швидкість загоєння ран – активність досліджуваних ЛЗ відносно нелікованих тварин, %; 3. * – відхилення вірогідне щодо контрольної патології, Р 95%; 4. ** – відхилення вірогідне щодо мазі Мірамістин, Р 95 %.

Аналіз результатів табл. 6.27 показав, що починаючи з 5-го дня досліджень площа виразок в усіх груп тварин помітно почала скорочуватись.

У групі тварин, яких лікували зразками кремів 1а, 1б, 1в та 1г на 5-й день площа ран зменшилась в 1,8; 1,5; 3,2 та 1,8 рази відповідно, порівняно з вихідними даними та в 2,0; 1,8; 2,1 та 1,4 рази відповідно, у порівнянні з площею ран тварин контрольної патології. Так, у порівнянні з маззю Мірамістин площа рани скоротилась в 1,8; 1,7; 1,9 та 1,3 рази відповідно. На 11-й день лікування рани загоїлись при нанесенні зразку 1в; на 11-й день рани загоїлись при нанесенні зразків крему 1а та 1г; при нанесенні зразку 1б загоїлась на 13 день.

У групі тварин, яких лікували експериментальними зразками гелю 2а, 2б, 2в та 2г на 5-й день площа ран зменшилась в 3,5; 3,1; 2,7 та 2,9 рази відповідно, порівняно з початковими даними; в 3,3; 3,0; 1,9 та 2,5 рази відповідно, порівняно

з площею ран тварин контрольної групи. У порівнянні з маззю Мірамістин площа рани скоротилась в 3,3; 2,9; 2,7 та 2,5 рази відповідно. На 9-й день лікування рани загоїлись при нанесенні зразків 2а та 2в, на 11-й день рани загоїлись при нанесенні зразків гелю 2а та 2г; при нанесенні зразку 2б загоїлась на 13 день.

Активне зменшення площі виразок у тварин, що лікували модельними композиціями гелів та кремів, на 5-й – 7-й та 7-й – 9-й дні лікування відповідно, поява соковитих грануляцій в ранах свідчили про перехід I фази раневого процесу до II фази – грануляції і проліферації.

Враховуючи майже однаковий фармакотерапевтичний ефект на організм тварин при різних концентраціях АФІ нами у складі гелю та крему обрана оптимальна концентрація мірамістину у кількості 0,01 %. Дана концентрація відповідає кількості у складі референтного препарату, проте, слід зазначити, що швидкість загоєння ран та поява грануляцій у досліджуваних групах тварин з'явилася значно швидше. Це пояснюється присутністю у складі крему та гелю CO_2 екстракту ромашки, а також комплексу допоміжних речовин, що підвищують терапевтичну активність АФІ та забезпечують кращу їх пенетрацію в уражені тканини.

Таким чином, методом in vivo обґрунтована оптимальна концентрація мірамістину у складі ЛЗ (крем, гель) що складає 0,01 %.

Підтвердженням вищенаведених експериментальних даних щодо вибору оптимальної концентрації мірамістину у складі АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю стало вивчення специфічної (антиексудативної) активності на білих безпородних мишах масою 17-22 г методом in vivo.

Всі тварини були розділені на 10 груп по п'ять мишей у кожній.

1 група – контрольна;

2 група – миші, яким наносили препарат Мірамістин;

3 група – миші, яким наносили композицію 1а;

4 група – миші, яким наносили композицію 1б;

5 група – миші, яким наносили композицію 1в;

6 група – миші, яким наносили композицію 1г;

7 група – миші, яким наносили композицію 2а;

8 група – миші, яким наносили композицію 2б;

9 група – миші, яким наносили композицію 2в

10 група – миші, яким наносили композицію 2г.

Активність модельних зразків визначали за спроможністю опрацьованих ЛЗ зменшити запалення порівняно з контролем за формулою (6.2).

Результати порівняльних досліджень протизапальної активності модельних композицій та препарату порівняння представлені в табл. 6.28.

Таблиця 6.28

Протизапальна активність модельних зразків на моделі термічного запалення лапи у мишей

№ з/п	Групи тварин, яким наносили досліджувані зразки препаратів	Середня різниця в масі набряклої і здорової лапи мишей (мг)	Протизапальна активність, %
1	Контрольна патологія	700,0	–
2	Мірамістин	413,3	32,0
3	Крем 1а	497,8	26,1
4	Крем 1б	517,3	24,2
5	Крем 1в	453,1	35,2
6	Крем 1г	529,3	24,4
7	Гель 2а	422,3	34,3
8	Гель 2б	555,7	20,6
9	Гель 2в	444,5	37,3
10	Гель 2г	438,7	26,2

Як видно з приведених результатів табл. 6.28 всі досліджувані модельні композиції проявили суттєву протизапальну активність (крім контрольної патології 1-ої групи тварин), оскільки середня різниця маси набряклої та здорової лапи мишей в досліджуваних групах істотно відрізнялась від цієї різниці в групі контрольної патології. Отримані дані свідчать про високу біодоступність АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю. Модельні композиції 1б та 2б виявили найменшу протизапальну активність.

Слід зазначити, що в даних модельних композиціях концентрація мірамістину склала 0,2 %, що вдвічі більша за концентрацію оригінального ЛЗ.

Значну різницю за збільшенням показника «протизапальна активність» показали композиції 1в та 2в (концентрація мірамістину – 0,01 %). Зменшення концентрації мірамістину в цих модельних композиціях було значним (з кроком в два рази), – що це не призвело до вагомого збільшення протизапальної активності у порівнянні з композиціями 1б та 1г, 1б та 1г (крем) та 2б та 2г (гель) (концентрація мірамістину склала 0,005 % та 0,0025 % відповідно). Тому, враховуючи, що менша доза АФІ здійснює мінімальне фармакотерапевтичне навантаження на організм та запобігає можливому алергізуючому ефекту при однаковій протизапальній дії композицій, нами обрані модельні композиції 1в та 2в з концентрацією мірамістину 0,01 %.

Таким чином, проведені доклінічні дослідження терапевтичної ефективності мірамістину у складі опрацьованих ЛЗ для комплексного лікування ранового процесу показали, що обрані нами композиції крему та гелю з концентрацією мірамістину у кількості 0,01 % мають виражену протизапальну дію. Окремі фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу ряду ЗВО України (Додатки $Л_1$ – $Л_{10}$).

Результати досліджень, що викладені в цьому розділі, опубліковані в 5 друкованих роботах [208, 221, 227, 230, 404].

Висновки до розділу 6

1. Вивчена токсикологічна характеристика опрацьованих ЛЗ в гострому дослідженні на теплокровних тваринах. Середньо-смертельна доза ($ЛД_{50}$) при одноразовому нанесенні на шкіру встановлена на рівні > 2500,0 мг/кг. При одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин – білих щурів та мишей $ЛД_{50}$ становила > 5000 мг/кг.

Встановлено, що за показником «середньосмертельна доза при надходженні до шлунку» розроблені ЛЗ відносяться до малонебезпечних сполук.

2. Встановлено відсутність резорбтивно-токсичного впливу, сенсибілізуючих властивостей та подразнюючої дії на слизові оболонки очей, шкірні покриви.

Патоморфологічні дослідження органів тварин при вивченні гострої токсичності ЛЗ довели, що запропоновані АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель не викликають патологічних змін у внутрішніх органах.

3. У хронічному досліді по вивченню впливу ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на основні показники загального стану організму (функціональний стан печінки, нирок, серцево-судинної та центральної нервової систем, зміну маси тіла, температури, зовнішнього вигляду, поведінкової реакції) встановлено, що ЛЗ істотного не впливають на основні показники загального стану організму. Усі дані знаходяться в межах фізіологічної норми, характерної для даного виду тварин.

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

В результаті проведених експериментальних досліджень доведено, що ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель відносяться до групи токсично-безпечних препаратів. Дослідження по вивченню нешкідливості ЛЗ довели, що вони не мають істотного впливу на основні показники загального стану організму дослідних тварин: функціональний стан печінки, нирок, серцево-судинної та центральної нервової системи, масу тіла, температуру і зовнішній вигляд тварин. Усі показники знаходились в межах фізіологічної норми, характерної для даного виду тварин. Гістологічними дослідженнями внутрішніх органів тварин встановлено, що ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель не викликають патологічних змін у серці, селезінці, наднирниках, шлунку, тонкому і товстому кишечнику.

Дослідженнями по вивченню лікувальної дії ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель встановлено, що при їх використанні одужання дослідних тварин проходило в два рази швидше, у порівнянні з контролем.

4. Проведені доклінічні дослідження специфічної (антиальтеративної та антиексудативної) активності щодо терапевтичної ефективності опрацьованих ЛЗ для комплексного лікування ранового процесу. Встановлена виражена протизапальна активність АМО-золю, АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю.

ВИСНОВКИ

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

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

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

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

3. Проведено маркетингові дослідження та визначено основні тенденції національного фармацевтичного ринку дерматологічних ЛЗ. Установлено імпортозалежність ринку ЛЗ групи D. Проведено розподіл ЛЗ за АТС класифікацією, природою АФІ, складом ЛЗ, лікарськими формами та країнами-виробниками. Досліджено номенклатуру АФІ на основі лікарських рослин та біогенних речовин, які входять до складу ЛЗ для місцевого лікування ран, і виявлено обмежений асортимент вітчизняних комбінованих ЛЗ. Обґрунтовано

розширення асортименту ЛЗ групи D для лікування ранового процесу як в системі національної охорони здоров'я, так і для потреб військової медицини, за рахунок комбінованих препаратів вітчизняного виробництва з вмістом біологічно активних речовин лікарських рослин.

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

– плівкоутворювальний аерозоль: обґрунтовано якісно-кількісні характеристики основи плівкоутворювального аерозолю Na-КМЦ (1,5 %); МЦ (1,5 %); ПВС (1,5 %); ПВП (1,5 %); етанол (35 %), ПГ (2,5 %); ПЕО 400 (5,0 %); концентрацію та спосіб введення АФІ (in vitro та in vivo) до основи – бензокаїн (5 %) у формі розчину в етанолі, мірамістин (0,01 %) – розчин у ПЕО 400 і ПГ, а офлоксацин – (0,1 %) у формі розчину у воді з наступним додаванням до розчину Na-КМЦ і МЦ. Установлено зворотньо пропорційну залежність щільності розчину концентрату від температури ведення технологічного процесу: з підвищенням температури від 10 °С до 30 °С щільність лінійно зменшується. Доведено низьку кінематичну (16,32–9,26, $мм^2 \cdot с^{-1}$) та динамічну в'язкість (10–40 мПа·с) розчину концентрату в межах температур 15 °С – 30 °С, що стає на заваді створенню факторів ризику в ході ведення технологічного процесу при дозуванні препарату до балонів;

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

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

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

– крем, гель: установлено однорідність, термо- і колоїдну стабільність, кислотно-лужний баланс (pH 5,5–7,5), масу вмісту контейнера (19,2–20,8 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, що проходять за рівнянням першого порядку:

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

– із гелю першим вивільняється CO_2 екстракт ромашки (хамазулен) з протизапальною, антимікробною дією, наступним (майже на рівні хамазулену) вивільняється бензокаїн, який виявляє анестезуючу активність і насамкінець вивільняється мірамістин. Завдяки своїм антимікробним властивостям, він забезпечує таку дію упродовж терміну лікування. Визначений комплекс

фармакотерапевтичної дії відповідає вимогам, які висуваються до ЛЗ для місцевого застосування;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абаев Ю. К. История лечения ран хирургическими повязками. *Медицинские знания.* 2012 ; (2) : 9-12.

2. Абакумова А. А., Бойко И. А. Отличия в технологии изготовления суспензионных и эмульсионных мазей. *Символ науки.* 2018 ; (7) : 136-137.

3. Авдеев С. Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. *Русский медицинский журнал.* 2002 ; (5) : 255.

4. Алексеев К. В. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ. *Вестник новых медицинских технологий.* 2012; XIX(4) : 43.

5. Алексеева О. Г., Дуева Л. А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. Москва : Медицина. 1978. 272 с.

6. Алексеева И. В., Соловьева К. Л., Веселкова Т. А. Разработка состава, технологии и оценка качества фитопленок на основе сухих растительных экстрактов. *Современные проблемы науки и образования.* 2012; (5). http://www.science-education.ru/ru/article/view?id

7. Андрєєва І. В., Вишневська Л.І. Вивчення реологічних властивостей аерозолю комбінованого складу. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* Київ, 2015. Вип. 24, кн. 4. С. 240-244

8. Андреев А. А., Глухов А. А., Остроушко А. П., Карапитьян А. Р., Чуян А. О. Влияние кислотности на динамику репаративных процессов в мягких тканях. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2017 ; 10(1) : 64-71.

9. Андреев Д. Ю., Парамонов Б. А., Мухтарова А. М. Современные раневые покрытия. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2009 ; (3) : 98-102.

10. Андрєєва І. В., Тихонов О. І., Жукова Т. В. Вибір діючої речовини в плівкоутворюючому аерозолі з фенольним гідрофобним препаратом прополісу. *Вісник фармації.* 2004; (1) : 32-35.

11. Ахметов Б. А. Оптимизация методов лечения раненых с огнестрельными переломами костей конечности: автореф. дис… докт. мед. наук. Санкт-Петербург. 2010. 46 с.

12. Бадюк М. І., Гайда І. М. Медична реабілітація учасників бойових дій на регіональному рівні. *Екстренна медицина : від науки до практики*. 2018; 1(27) : 21-30.

13. Бадюк М. І., Середа І. К., Микита О. О. та ін. Оптимізація медичної допомоги у військових частинах і підрозділах тактичного рівня Збройних Сил України в сучасних умовах. *Здоров'я нації.* 2016 ; 4/1(41) : 13-18.

14. Балабанов В. И. Нанотехнологии : наука будущего. Москва : Эксмо. 2009. 246 с.

15. Балынина Е. И., Тимофеевская Л. А. К вопросу применения показателей поведенческих реакций в токсикологических исследованиях. *Гигиена и санитария.* 1978 ; (7) : 54-58.

16. Бариев Э. А. Разработка состава и технологии производства лекарственной формы налоксона гидрохлорида в виде спрея : автореф. дис…канд. фарм. наук. Москва. 2018. 189 с.

17. Безрукавий Є. А. Розробка складу, технології та дослідження мазі для застосування на стадії репарації ран: автореф. дис… канд. фарм. наук. Харків. 2007. 21 с.

18. Безуглая Е. П., Ляпунов Н. А., Бовтенко В. А. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и его стандартизация. *Промышленное обозрение* - декабрь, 2008 ; 6(11) : 36-42.

19. Беляев А. П., Кучук В. И. Физическая и коллоидная химия. Москва : ГЭОТАР-Медиа. 2014. 752 с. http://www.studentlibrary.ru/ book/ISBN 9785970427668.html

20. Береза Б. М., Гончар О. О., Зарицький О. М. До питання фізико-хімічної, мікробіологічної характеристики антисептиків дексаметоксину, декасану, мірамістину. *Вісник морфології.* 2016 ; 2(22) : 236-239.

21. Білий В. Я., Верба А. В., Жаховський В. О. Еволюція поглядів та розвиток системи лікувально-евакуаційного забезпечення військ – уроки для Збройних Сил України. *Медичне забезпечення антитерористичної операції: науково-організаційні та медико-соціальні аспекти*: зб. наук. праць. Київ : ДП НВЦ Пріоритети, 2016. С. 60 -76.

22. Блатун Л. А. Местное медикаментозное лечение ран. *Хирургия*. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2011 ; (4) : 51-59.

23. Бледнов А. В. Перспективные направления в разработке новых перевязочных средств. *Новости хирургии*. 2006 ; 14(1) : 9-19.

24. Большаков И. Н., Кириченко А. К., Еримеев А. В. и др. Применение коллаген-хитозанового раневого покрытия с культурой эмбриональных фибробластов при местном лечении глибоких ожогов. *Фундаментальные исследования*. 2008 ; (10) : 59-60. http://www.cyberleninka.ru/ article/n/primenenie-kollagenhitozanovogo-ranevogo-pokrytiya-s-kulturoy-embrionalnyh-fibroblastov-pri-mestnom-lechenii-glubokih-oz-hogov.

25. Бриндіков Ю. Л. Теорія та практика реабілітації військовослужбовців-учасників бойових дій в системі соціальних служб : дис.… докт. пед. наук. Хмельницький. 2018. 552 с.

26. Буркацкая Е. Н., Бейер В. Ф. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях. Киев. 1980. 47 с.

27. Бутко А. Ю. Дослідження впливу густиї екстрактів рослин роду *Inula* на гематологічні показники крові щурів із трафаретними ранами. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2013 ; 8(4) : 92-94.

28. Ващук В. А. Розробка складу та технології стоматологічного гелю на основі комбінації CO_2-екстрактів. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для молодих вчених та студентів)* (19 - 20 квітня 2012 р. : тези доп. Одеса : Одеський медуніверситет. 2012. С. 101.

29. Ващук В. А., Бірюкова С. В., Колоколова О. Б., Давтян Л. Л. Визначення оптимальної концентрації CO_2-екстрактів шавлії та ромашки методом in vitro. *Фармацевтичний журнал*. 2012 ; (5) : 63-66.

30. Верниковский В. В. Биофармацевтические исследования по разработке раноочищающих мазей с протеолитическими ферментами. *Известия ВУЗов*. 2006. С. 31-33.

31. Вільцанюк О. А., Хуторянський М. О. Клінічна оцінка ефективності застосування сучасних препаратів для місцевого медикаментозного лікування гнійних ран. *Галицький лікарський вісник.* 2012 ; 3(19) : 21-22.

32. Винник Ю. С., Маркелова Н. М., Соловьева Н. С**.** и др. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран. *Новости хирургии*. 2015 ; 23(5) : 552-558.

33. Выдающиеся имена в мировой медицине. *Great Names in World History.* Под ред. А. А. Грандо. Київ : РИА Триумф. 2002. 495 с.

34. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Аналіз сегмента дерматологічних м'яких лікарських засобів для лікування трофічних виразок. *Фармацевтичний журнал.* 2012 ; (5) : 11-15. http://nbuv.gov.ua/ UJRN/ pharmazh_2012_ 5_3

35. Власенко И. А., Тарасенко В. А., Подлесный А. В., Давтян Л. Л. Маркетинговый аудит дерматологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины. *Рецепт*. 2019 ; 22(6) : 924-927.

36. Воєнно-польова хірургія. За ред. проф. Заруцького Я. Л., проф. Білого В. Я. : підручник. Київ : Фенікс. 2018. 544 с.

37. Волков А. О., Большакова Г. М. Мікрофлора гнійних ран та сучасні підступи до застосування антисептиків в хірургічній практиці. *Annals of Mechnikov Institute.* 2009 ; (2) : 19-23.

38. Волковой В. А., Кучинська І. В., Сілаєв А. О., Альхуссейн В. В. Вивчення протимікробної активності нової мазі з кори осики. *Материалы XXV Юбилейной научно-практ. конф. с междунар. участием «Лекарства - человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств».* Харьков. 2008. С. 33 -34.

39. Воронин А. С. Разработка и экспериментально-клиническое обоснование использования фитотерапетических раневых покрытий в местном лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей: автореф. дис… канд. мед. наук. Волгоград. 2012. 25 с.

40. Востаникян А. В., Мириджанян М. М., Манкян Г. В. и др. Применение левосин-вобензимовой мази в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей. *Медицина и качество жизни.* 2012 ; (3) : 45.

41. Гайда І. М. Медико-соціальне обґрунтування удосконалення системи медичної реабілітації військовослужбовців на регіональному рівні: дис… канд. мед. наук. Київ. 2018.

42. Гайда І., Бадюк М., Сушко І. Особливості структури та перебігу сучасної бойової травми у військовослужбовців Збройних Сил України. *Патологія*. Запоріжжя. 2018 ; 15(1/42) : 73-76.

43. Галимов О. В., Туйсин С. Р., Закиев Т. З., и др. Биохимические механизмы заживления ран. *Башкирский химический журнал*. 2008 ; 15(3) : 82-83.

44. Гармаев Б. Н. Ранозаживляющее действие мазей с экстрактом *Pentaphylloides fruticose O. Schwarz* : дис… канд. мед. наук. Улан-Удэ, 2017. 112 с.

45. Гідрогелеві пов’язки - інноваційний метод лікування опіків і ран, які важко загоюються. *Участковый врач*. 2016 ; (8) : 5-6.

46. Гладух Є. В., Сері Анан Марсель, Ніколайчук Н. О., Шматенко В. В. Розробка та дослідження гелю з екстрактом лопуха для застосування в дерматології. *ScienceRise.* 2016 ; 2/4(19) : 23-27.

47. Гладух Є. В., Сайко І. В., Січкар А. А., Солдатов Д. П. Теоретичні основи фармацевтичної технології: навч. посібник. Харків : НФаУ. 2016. 203 с.

48. Головина Х. Н., Бойко И. А. Технология изготовления и ассортимент мазей аптечного и заводского изготовления в дерматологической практике. *Символ науки*. 2016 ; 11(4) : 124-125. ISSN 2410-700X.

49. Гончаренко Н. В., Шматенко О. П., Тарасенко В. О. та ін. Організаційно-психологічні чинники в системі фармацевтичної діяльності. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2018; (32) : 264-273.

50. Гориневская В. В. Современные методы лечения ран. Москва : Медгиз. 1942. 84 с.

51. Горицький В. М., Сметаніна К. І. Сучасний підхід до оптимізації технології олеогелів ранозагоюючої дії. *Медична гідрологія та реабілітація.* 2012 ; 2(10) : 103-106.

52. Гоцуля Т. С., Самко А. В. Полімерні матеріали у фармації. *Запорожский медицинский журнал*. 2010 ; 12(3) : 153-156.

53. Григорьев Г. Е., Ильина О. П., Лепехова С. А. Новые возможности в лечении гнойно-некротических ран. *Вестник КрасГАУ*. 2009 ; (11) : 146-151.

54. Григорьян А. Ю., Бежин А. И., Панкрушева Т. А. и др. Лечение гнойных ран с применением многокомпонентных мазей на основе энтеросгеля. *Сибирский медицинский журнал*. Иркутск. 2011 ; (8) : 12-15.

55. Гур'єв С. О., Танасієнко П. В., Гуселетова Н. В., Мостипан О. О. Аналіз медико-санітарних наслідків військових дій під час проведення сучасних контртерористичних операцій. *Екстренна медицина від науки до практики*. 2014 ; (4) : 3-8.

56. Гур'єв С. О., Танасієнко П. В., Марцинковський І. П. Вакуум-активна терапія у комплексному лікуванні постраждалих із вогнепальними пораненнями. *Травма*. 2017; 18 (5): 83-86.

57. Давтян Л. Л. Технологічний спосіб введения діючих речовин до основи препарату. *Військова медицина України*. 2009 ; 12(4) : 61-63.

58. Давтян Л. Л., Ващук В. А. Вивчення структурно-механічних властивостей стоматологічного гелю на основі CO_2 екстрактів ромашки та шавлії. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. (23 листопада 2012 р.). Полтава : ВДНЗУ Українська медична стоматологічна академія. 2012. 65 с.

59. Давтян Л. Л., Загорій Г. В., Вороненко Ю. В., Коритнюк Р. С., Дроздова А. О., Шматенко О. П., Тарасенко В. О. та ін. Лікарська взаємодія та безпека ліків : посібник. Київ. 2011. 744 с.

60. Давтян Л. Л., Тарасенко В. О. Фармако-технологічні дослідження м'якого лікарського засобу комплексної дії для місцевого лікування ран у військовослужбовців. The III International scientific congress of scientists of Europe and Asia. (19-20th April 2018). Vienna, Austria. 2018 : 472-487.

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

62. Давтян Л. Л., Тарасенко В. О., Ковальова Н. В. Обґрунтування температурного режиму введення компонентів мазі : матеріали наук. конф. мол. вчених (5-6 лютого 2016 р.). Ч. ІІ. Київ. 2016. С. 66-67.

63. Давтян Л. Л., Шматенко О. П., Тарасенко В. О. Основа для плівкоутворюючого аерозолю: методичні рекомендації. Київ, 2019. 18 с. (Узгоджено Департаментом реалізації політик МОЗ України від 25.11.2019 р.).

64. Давтян Л. Л., Шматенко О. П., Тарасенко В. О., Власенко О. М. та ін. Дослідження мікробіологічної чистоти крему з мірамістином, анестезином і CO_2 екстрактом ромашки для застосування у хірургічній практиці. *Фармацевтичний журнал*. 2018 ; (5-6) : 80-89.

65. Давтян Л. Л., Шматенко А. П., Тарасенко В. А., Руденко Е. Н. Микробиологические исследования CO_2 экстракта ромашки в составе комбинированной мягкой лекарственной формы для лечения раневого процесса. *Здоров'я суспільства*. 2018 ; 7(5-6) : 267-272.

66. Давтян Л. Л. Науково-практичне обгрунтування технології м'яких лікарських форм для стоматології: автореф. дис… докт. фарм. наук. Київ. 2006. 42 с.

67. Дадаев А. Я., Масляков В. В., Киндаров З. Б., Барсуков В. Г. и др. Медицинские аспекты лечения огнестрельных и пулевых ранений гражданских

лиц во время вооруженного локального конфликта. *Вестник медицинского института «Реавиз» (реабилитация, врач и здоровье).* 2019 ; 2(38) : 92-98.

68. Девяткин А. А., Супильников А. А., Гуленко О. Н., Павлова О. Н. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса. *Медицинский вестник*. 2016 ; (23) : 144-151.

69. Державна фармакопея України. Державна служба лікарських засобів і виробів мед. призначення. Харків, 2008. 1-е вид. Доповнення 2. Розділ «М'які лікарські засоби, що знаходяться під тиском». С. 311-312.

70. Державна фармакопея України. Державна служба лікарських засобів і виробів мед. призначення. Харків, 2008. 1-е вид. Розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». С. 507-511.

71. Державна фармакопея України. ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 1. Харків : РІРЕГ, 2004. 494 с.

72. Державна фармакопея України. Державна служба лікарських засобів і виробів мед. призначення. Харків, 2008. 1-е вид. Доповнення 2 : введено в дію 1 лютого 2008 р. Наказом МОЗ України від 29 січня 2008 р. № 33. С. 298-301, 312-315.

73. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 2-е вид. Т.1 : введено в дію з 1 січня 2016 р. наказом МОЗ України від 8 грудня 2015 року № 830. 1128 с.

74. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. ІІІ. Під ред. В. Є. Бліхара, В. Т. Чумака, В. І. Мальцева та ін. Київ, 2011.

75. Державний реєстр лікарських засобів України. МОЗ України. http://www.drlz.com.ua/

76. Деримедведь Л. В., Перцев И. М., Загорий Г. В. и др. Рациональное применение мазей. *Провизор*. 2002 ; (1) : 20-22.

77. Диагностика посттравматического стрессового расстройства : Центр специальных исследований и экспертиз. Москва. https://www.psy-expert.ru/ диагностика-птср/ (дата звернення: 20.12.2018).

78. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендации. Под ред. А. В. Стефанова. Киев : Авицена. 2002. 568 с.

79. Донбас і Крим – ціна повернення : монографія. За заг. ред. В.П. Горбуліна, О. С. Власюка, Е. М. Лібанової, О. М. Ляшенко. Київ : НІСД. 2015. 474 с.

80. Доровський В. О., Тихонов О. І. Розробка складу та технології комбінованої мазі для лікування ранового процесу. *Вісник фармації*. 2008 ; 2(54) : 12-16.

81. Доценко Б. М., Седак В. В. Теоретическое обоснование технологии полифункциональных аэрозолей. Москва : Медицина, 2010. 279 с.

82. Дроздова А. О. Дослідження фармакокінетики діючих речовин у складі аерозолю методом *in vitro. Фармацевтичний часопис*. 2012 ; (4) : 155-158.

83. Дроздова А. О. Вивчення фізико-хімічних властивостей пінного аерозолю. Наук. конф. мол. вчених УВМА (21-22 березня 2014 р.). Ч. 1. Київ. 2014. С. 72.

84. Дроздова А. О., Лакатош В. М., Черняєв С. В., Давтян Л. Л. Вивчення специфічної активності пінного аерозолю методом *in vitro*. *Український медичний альманах*. 2012 ; 15(6) : 50-52. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uma_2012_15_6_16

85. Дроздова А. О., Соловйов О. С. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України на наявність аерозолів. *Фармацевтичний журнал*. 2016 ; (1) : 19-25.

86. Дроздова А. О., Соловйов О. С. Спреї та аерозолі на вітчизняному фармацевтичному ринку. *Фармацевтичний журнал.* 2016 ; (2) : 21-17.

86. Дроздова А. О. Науково-практичне обгрунтування складу та технології лікарських засобів антимікробної та сперміцидної дії для гінекології : . дис… докт. фарм. наук. Київ. 2017. 493 с.

87. Дронов А. И., Скомаровский А. А., Колесник В. А. и др. Современные подходы к лечению ран в зависимости от фаз раневого процесса. *Шпитальна хірургія.* 2013 ; (2) : 68-69.

88. Дулеба В. П., Гнатів З. Я. Очищення акриламіду для інгібіторів полімеризації для виготовлення високоякісних флокулянтів на основі поліакриламіду. *CTAS.* 2020 ; 3(2) : 109-113.

89. Ермолов А. С., Смирнов С. В., Хватов В. Б., Истрано Л. П. и др. Биологическая повязка для лечения ожоговых ран. *Хирургия.* Журнал имени Н.И. Пирогова. 2008 ; (10) : 4-9.

90. Єрещенко О. А., Стрельников Л. С., Кабачний Г. І., Компанієць Є. І. Розробка складу пінного препарату з комплексом бактеріофагів у аерозольній упаковці. Обгрунтування вибору типу пропеленту та його кількості. *Запорожский мед. журнал*. 2010 ; (2) : 92-95.

91. Жадинський А. М. Розробка способу корекції ранового процесу, що прискорює загоєння гнійних ран : автореф. дис.… канд. мед. наук. Донецьк. 2010. 19 с.

92. Жадинский А. Н., Жадинский Н. В. Лечение гнойных ран в первой фазе раневого процесса. *Український журнал хірургії*. 2012 ; 2(17) : 109-114.

93. Жогло Ф. А. Неводні розчинники: характеристика, властивості та застосування в технології готових лікарських форм. Львів. 2002.

94. Зозуля І. С., Слонецький Б. І., Максименко М. В. та ін. Рани: загальні поняття, діагностично-лікувальні підходи на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах : навч. посібник. Вінниця : ТОВ Меркьюрі Поділля. 2013. 78 с.

95. Иванникова Е. В., Жердев В. П., Бойко С. С. и др. Исследование фармакокинетики и биодоступности в создании новых оригинальных лекарственных средств пептидной структуры и их оптимальных лекарственных форм. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2013 ; (2) : 1-17.

96. Іванов Д. Д. Застосування офлоксацину в лікуванні хворих з інфекціями сечостатевої системи. *Український медичний часопис*. 2000 ; 6(20). XI-XII.

97. Ивануса С. Я., Зубарев П. Н., Рисман Б. В., Литвинов О. А. Современные принципы лечения гнойных ран: учебное пособие для слушателей факультета подготовки врачей и ординаторов по специальности «Хирургия». СПб.: Онли-Пресс. 2017. 36 с.

98. Іванцик Л. Б., Бутко Я. О., Булига Л. О. Порівняння протизапальної активності комбінованих мазей вітчизняного виробництва для лікування гнійних рана на різних моделях гострого запалення. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2011 ; 6(3) : 48-52.

99. Іванцик Л. Б., Бутко Я. О., Гербіна Н. А. та ін. Вивчення спектру фармакологічної активності нової мазі з антисептиком для лікування ран в першій фазі ранового процесу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2012 ; 3(20) : 10-13.

100. Іванцик Л. Б., Дроговоз С. М., Гербіна Н. А. та ін. Переваги складу та активності нової комбінованованої мазі з етонієм у лікуванні ранового процесу. *Лікарська справа.* 2019 ; (1-2) : 126-133.

101. Калніковський О. Є., Дронов О. І., Польовий В. П., Сандер С. В. Загальна хірургія з клінічною психологією : підручник. Вінниця : Діло. 2015 : 662.

102. Каркищенко Н. Н., Хоронько В. В., Сергеева С. А. Фармакокінетика. Ростов-на-Дону : Фенікс. 2001. 384 с.

103. Каторкин С. Е., Быстров С. А., Лисин О. Е. и др. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.* 2019 ; (1-2) : 146-152. https://doi.org/ 10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152

104. Квитчатая А. И., Лукиенко О. В., Оклей Д. В. Бактериальные инфекции кожных покровов: рациональное лечение, эффективная профилактика, фармацевтическая опека. *Аптека*. № 24 (895) от 17.06.2013.

105. Кенжекулов К. К. Новые подходы к лечению гнойных ран. *Современная медицина : актуальные вопросы* : сб. статей по материалам LIV-LV междунар. научно-практ. конф. Новосибирск : СибАК. 2016 ; 4-5(49) : 114-121.

106. Кищенко В. М., Степанова Э. Ф. Разработка оригинальной лекарственной формы - пленок ранозаживляющего действия. *Успехи современного естествознания.* 2014 ; (12) : 76-78.

107. Кобелева Т. А., Сичко А. И., Илиев К. И. Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе: монография. Минздрав России, Тюменский ГМУ. Тамбов : ООО Консалтинговая компания Юком. 2017. 88 с.

108. Кобець Ю. М. Розробка складу та технології комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процессу : дис. канд. фармац. наук. Харків. 2008. 159 с.

109. Коваленко О. М. Сучасні ранові покриття (огляд). *Сучасні медичні технології*. 2010 ; (4) : 88-97.

110. Коваленко О. М., Коваленко А. О., Осадча О. І. Вплив ранових покриттів на pH рани при поверхневих опіках. *Клінічна хірургія*. 2017 ; (2) : 28-30.

111. Кокун О. М., Агаєв Н. А., Пішко І. О., Лозінська Н. С. Основи психологічної допомоги військовослужбовцям в умовах бойових дій : метод. посібник. Київ : НДЦ ГП ЗСУ. 2015. 170 с.

112. Колсанов А. В., Воронин А. С., Толстов А. В. и др. Оценка эффективности применения раневых фитопокрытий при лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей в эксперименте. *Морфологические ведомости.* 2013 ; (3) : 57-61.

113. Колсанов А. В., Толстов А. В., Воронин А. С. Новое в лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014 ; 18(4) : 65-66.

114. Компендиум 2019 - лекарственные препараты. За ред. В. М. Коваленка. Київ : Моріон. 2019. 2480. http://compendium.com. ua

115. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О., Укадике Ченемере Некоторые вопросы реологии мягких лекарственных форм. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2012. 21(4) : 430-438.

116. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О., Укадіке Ченемере Технологічна та фізико-хімічна характеристика гелів. *Фармацевтичний журнал.* 2012 ; (3) : 38-43.

117. Корнієнко В. В. Морфофункціональні особливості регенерації шкіри при опіковій травмі та застосування хітозанових плівок у віковому аспекті : дис… канд. мед. наук. Суми. 2016. 199 с.

118. Котенко П. К., Пак Р. В., Головинова В. Ю. Движение легкораненых и легкобольных в военных госпиталях в ходе операции по принуждению Республики Грузия к миру (август 2008 г.). *Военно-медицинский журнал*. 2014 ; 335(9) : 14-19.

119. Кравців М. І. Комплексне лікування гнійних ран м’яких тканин : автореф. дис… канд. мед. наук. Київ, 2010. 20 с.

120. Кран О. С. Розробка складу та технології гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу: дис… канд. фарм. наук. Київ, 2015. 156 с.

121. Компанієць А. О. Вакуумні пов’язки в хірургічному лікуванні поранених з дефектами м’яких тканин при бойовій травмі: дис… канд. мед. наук. Київ. 2019. 171 с.

122. Крайдашенко О. В., Главацький О. М. Клінічна фармакологія в практиці лікаря-анестезіолога : навч. посібник. Запоріжжя. 2016. 42 с.

123. Креми косметичні. Загальні технічні умови : ДСТУ 4765:2007. [Чинний від 2009-01-01]. Київ : Держспоживстандарт України. 2008. 7 с. (Національний стандарт України).

124. Кризина П. С. Нові лікарські засоби широкого спектру дії на основі нанодисперсних феромагнетичних порошків для місцевого лікування ран. Україна. *Здоров'я нації*. 2007 ; (3-4) : 188-189.

125. Кризина П. С. Нанотехнології в місцевому лікуванні інфікованих ран. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2008 ; 7(1) : 82-84.

126. Кузнецова Т. А., Беседнова Н. Н., Ковалев Н. Н., Сомова Л. М. и др. Экспериментальная оценка эффективных гелевых форм раневых покрытий, содержащих биологически активные вещества из морских гидробионтов. *Вестник Нац. медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова*. 2015 ; 10(4) : 65-68.

127. Кучін Ю. Л., Пилипенко М. М., Налапко Ю. І., Крегг Р. Місцеві анестетики: механізм дії токсичні реакції та їх профілактика. *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаєва*. 2011 ; 12(2) : 33-47.

128. Кучмістов В. О., Кучмістова О. Ф., Тарасенко В. О. Біофармацевтична платформа безпечної фармакотерапії окремої категорії хворих. *Впровадження належних практик у фармації: досягнення, перспективи та проблеми* : зб. матералів наук.-практ. конф. (15 листопада 2017 р.). Київ: КиМУ. 2017. С. 35-38.

129. Кучмістова О. Ф., Тарасенко В. О., Рикова О. М. Фармакотерапевтичне забезпечення місцевого лікування ран : матеріали наук. конф. мол. вчених УВМА (м. Київ, 21-22 травня 2021 р.). Ч. ІІ. Київ. 2021. С. 75-77.

130. Кучмістова О. Ф., Шматенко О. П., Кучмістов В. О. Фармакогнозія. Гомеопатія. Фітотерапія : навч. посібник. Київ : МП Леся. 2016. 551 с.

131. Лавер О., Матяшовська Б. Людські втрати української держави у війнах і конфліктах ХХІ століття : зб. наук. праць. 2019 ; 1(22) : 66-86.

132. Лігоненко О. В., Дігтяр І. І. Прогнозування перебігу загоєння гнійних ран. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2010 ; 14(2) : 50-54.

133. Лігоненко О. В., Дігтяр І. І., Кравців М. І., Зубаха А.Б. та ін. Динаміка мікробіоценозу гнійних ран при використання комбінованої метаболітотропної терапії. *Укр. журнал хірургії*. 2011 ; 3(12) : 196-198.

134. Літус О. І., Проценко Т. В., Юрчик Я. М., Давтян Л. Л., Козіко Н. О., Тарасенко В. О. Персоналізований підхід до зовнішньої терапії в дерматології : навч.-метод. посібник. І вид. Київ: Med-KnowHubPress. 2020. 69 с**.**

135. Логачов В. К., Исаев Ю. И., Головина О. А. и др. Дифференцированное применение мазей при лечении инфицированных ран. *Харківська хірургічна школа*. 2012 ; 3(54) : 95-98.

136. Лозінська Н. С. Психотравма як наслідок травматичного стресу в різних напрямках сучасної психології. *Вісник Національного університету оборони України.* 2018 ; 2(50) : 65-73.

137. Лупальцов В. И., Клименко Н. А. Роль медиаторов воспаления в патогенезе раневого процесса. *Клінічна хірургія.* 2008 ; (11/12) :17-18.

138. Ляпунов Н. А. Технологические и биофармацевтические основы создания пенных препаратов в аэрозольной упаковке антибактериального и противовоспалительного действия: дис. докт. фармац. наук. Харків. 1989. 481 с.

139. Майданюк В. П. Аналіз ефективності функціонування мобільних лікарсько-сестринських бригад ВМКЦ Південного регіону в АТО. *Проблемні питання надання хірургічної допомоги пораненим в АТО* : матеріали наук.-практ. конф. Київ . 2015.

140. Максимова М. Светило науки. Хирург Александр Вишневский и его знаменитые открытия. *Аргументы и факты*. Казань, 04.09.2014.

141. Максюта В. А., Скворцов Ю. Р., Чмырев И. В. и др. Сравнение эффективности раневых покрытий животного и синтетического происхождения после некрэктомии у пострадавших с глибокими ожогами. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2012 ; 3(35) : 60-63.

142. Малюгіна О. О., Смойловська Г.П., Мазулін О.В. Фармацевтична технологія : навч. посібник. Ч. ІІ. Запоріжжя : ЗДМУ. 2018. 88 с.

143. Мартемянов В. В. Застосування серветок з іммобілізованим металокомплексом Cu^{2+} для лікування гнійних ран м'яких тканин: автореф. дис… канд. мед. наук. Дніпропетровськ. 2009. 25 с.

144. Масляков В. В., Барсуков В. Г., Усков А. В. Результаты оказания медицинской помощи гражданскому населению с огнестрельными ранениями шеи в условиях локального военного конфликта. *Медицина в Кузбассе.* 2016 ; (4) : 24-30.

145. Матушевская Е. В. Антибактериальные препараты в форме аэрозолей в топической терапии пиодермий и дерматозов, осложненных вторичной инфекцией. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014 ; (2) : 60-63.

146. Махмудова З. Р., Кароматов И. Д. Перспективные применения меда в хирургии (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина*. 2018 ; 5(22) : 134-145.

147. МВ 9.9.5-143-2007. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : метод. вказівки. Затв. Наказом МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167. МОЗ. Видання офіційне. Київ, 2007. 74 с.

148. Мельниченкова А. А., Бойко И. А. Особенности изготовления комбинированных мазей. *Символ науки*. 2018 ; (6) : 127 - 128.

149. Мизина П. Г., Быков В. А., Настина Ю. И., Е. А. Фоменко Е. А. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор). *Вестник Воронежского госуд. ун-та. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2004 ; (1) : 176–183.

150. Микуляк М. Я., Олійник А. О. Лікування ран. *Ветеринарна медицина України*. 2013 ; 10(212) : 41.

151. Миронов В. И., Фролов А. П., Гилева И. И. Учение о ранах: история, развитие, перспективы. Ч. I. *Сибирский медицинский журнал*. 2010 ; (4) : 118-122. Ч. II. *Сибирский медицинский журнал.* 2010 ; (5) : 134-138.

152. Мирский М. Б. Хирургия от древности до современности : очерки истории. Москва. 2000. 798 с.

153. Михалик О. І. Про рідкі лікарські форми антипептичної дії. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2015 ; 1(17) : 107-114.

154. Михеева Н. С., Охотникова В. Ф., Сокольская Т. А. Выбор основы при технологии мазей. *Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии*. 2013 ; (10) : 26-28.

155. Молочков А. В., Овсянникова Г. В. Метронидазол в наружном лечении розацеа. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2016 ; 2(61) : 85-88.

156. Мощиц В. Ф., Дмитрієвський Д. І., Гербін Н. А. Розробка технології мазі «Естан» із використанням рослинних екстрактів різної консистенції. *Фармацевтичний часопис*. 2012 ; (1) : 28-31.

157. Настанова 42-7.1:2005. Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності. Офіційне видання. Київ : МОЗ України. 2005. 18 с.

158. Настанова 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Офіційне видання. Київ : МОЗ України. 2020. 356 с.

159. Настанова 42-01-2003. Лікарські засоби. Технологічний процес. Офіційне видання. Київ : МОЗ України. 2003. 56 с.

160. Ниязов Б. С., Абдылдаев Н. К., Динлосан О. Р., Ниязова С. Б. Современные представления о лечении гнойных ран. *Научный форум: медицина, биология и химия*: сб. статей по материалам III междунар. научно-практ. конф. Москва : МЦНО. 2017 ; 1(3) : 38-49.

161. Оболенский В. Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. *Русский медицинский журнал*. 2013 ; 21(5) : 282-289.

162. Общая токсикология. Под ред. А. О. Лойта. Санкт-Петербург : ЭЛБИ. 2006. 224 с.

163. Огоновський Р. З. Форми застосування антисептичних препаратів на ранніх фазах ранового процесу. Львівський медичний часопис. 2007 ; (3) : 118-121.

164. Осадчий О. Гентасепт - гарантований успіх місцевого лікування гнійних ран. Український медичний часопис. 2019 ; 3(131) : 66.

165. Організація медичного забезпечення військ : підруч. для студентів вищ. мед. (фармацевт.) навч. закл. освіти України III-IV рівнів акредитації. Під ред. Бадюка М. І.; УВМА МО України. Вид. 2. Київ : Леся, 2014. 492 с.

166. Офлоксацин: почему мы вибираем именно его? *Аптека*. № 45(266) от 20 ноября 2000 г.

167. Павлович К. В. Місцеве лікування гнійних ран і трофічних виразок сорбентом «Гентаксан» на фоні обтяженого загального стану хворих. *Харківська хірургічна школа*. 2010 ; 4(42) : 31-35.

168. Пастушенко Т. В., Маруший Л. Б., Жуков А. А. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ. *Гигиена и санитария*. 1985 ; (6) : 46-48.

169. Патент на полезную модель 2320349 C1 РФ, A61K 33/00. Способ лечения ожоговых ран / А. С. Ермолов, С. В. Смирнов, В. Б. Хватов, М.В. Сычевский и др. №2006124648/14; заявл. 11.07.2006; опубл. 27.03.2008 г.

170. Патент на полезную модель RU2312658C1 РФ. Пленкообразующий аэрозоль для защиты ран при лечении и способ его применения / И. М. Райгородский, В. М. Копылов, Д. В. Иванов, Л. Ф. Стернина и др.; опубл. 20.12.2007 г.

171. Патент 142295 Україна, МПК6 А 61 К 9/12. Лікарський засіб у формі плівкоутворювального аерозолю антимікробної та анестезуючої дії / Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко, А. О. Дроздова, О. П. Шматенко. № u 2019 11996; заявл. 18.12.19; опубл. 25.05.2020. Бюл. № 10.

172. Патент 142740 Україна, МПК6 А 61 К 9/00. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної протизапальної та анестезуючої дії / Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко, А. О. Дроздова, О. П. Шматенко. № u 2019 12252; заявл. 26.12.19; опубл. 25.06.2020. Бюл. № 12.

173. Патент 142340 Україна, МПК6 А 61 К 9/06. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії / Л. Л.

Давтян, О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, В. О. Тарасенко, А. М. Соломенний, Н.О. Козіко. № u 2020 00232; заявл. 15.01.2020; опубл. 25.05.2020 р., Бюл. № 10.

174. Перцев И. М. и др. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : монография. Харьков : НФаУ; Золотые страницы. 2003. 288 с.

175. Перцев І. М., Рубан О. А. Біофармацевтичний кластер у створенні ліків. Повідомлення 1. Формування біофармацевтичного наукового напряму. *Фармацевтичний журнал*. 2013 ; 1(8) : 38-45.

176. Петренко О. М., Безродний Б. Г., Тихомиров А. О. Моніторинг перебігу ранового процесу у гнійних ранах. *Хірургія України*. 2014 ; (2) : 65-69.

177. Підлісний О. В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран : *Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики* : зб. тез наук. робіт міжнар. наук.-практ. конф. (22-23 травня 2020 р.). Одеса. 2020. С. 23-28.

178. Підлісний О. В., Тарасенко В. О., Соломенний А. М., Притула Р. Л. Обгрунтування вибору основи при виготовленні м'якого лікарського засобу у формі крему. *Реформування та розвиток гуманітарних та природничих наук* : матеріали II наук.-практ. конф. (22-23 травня 2020 р.). Херсон : Молодий вчений. 2020. С. 110-113.

179. Пирогов Н. И. Начала общей военно-полевой хирургии. Москва : Изд-во АН СССР, 1941-1944. Т. 1-2. 12.

180. Плотиця С. І. Вольтамперометричне визначення місцевих анестетиків групи амідів з попередньою дериватизацією : автореф. дис… канд. хім. наук. Ужгород. 2020. 25 с.

181. Покровская М. П., Макарова М. А. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран. Москва : Медгиз. 1942. 42 с.

182. Полєвода Ю. А. Дослідження гліцериномістких поверхнево-активних речовин в харчових і переробних виробництвах. *Вібрації в техніці та технологіях.* 2020 ; 1(96) : 141-148.

183. Поліщук В. М. Тваринні та рослинні жири як сировина для виробництва біодизеля (узагальнення досвіду). *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України* : зб. наук. праць. 2010. Вип. 144.

184. Половко Н. Н. та ін. Аптечна технологія ліків : метод. рек. для самостійної роботи здобувачів вищої освіти спеціальності «Фармація, промислова фармація» денної та заочної форми навчання. Харків : Вид-во НФаУ. 2018. 72 с.

185. Полякова Д. С. Ібупрофен : переваги застосування при гострих респіраторних захворюваннях. *Український медичний часопис*. 2019 ; 1(1/129). I/II.

186. Попадюк О. Я. Перспективи застосування нанооксиду цинку в лікуванні гнійних ран. *Медичні перспективи.* 2015 ; XX(1) : 10-14.

187. Попадюк О. Я., Малишевская О. С., Ропяк Л. Я. и др. Исследование лечебных и физико-химических свойств наносодержащих биополимерных пленок. *Новости хирургии*. 2019 ; 27(1) : 16-25.

188. Потий В. В., Долгополов В. В., Чайка О. О. и др. Комплексное последовательное применение комбинированных мазей на современных полимерных водорастворимых основах. *Український медичний альманах.* 2009; 12(2) : 128.

189. Привольнев В. В., Даниленков Н. Д. Мед в лечении инфицированных ран. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014 ; 16(3) : 219-228.

190. Привольнев В. В., Забросаев В. С., Даниленков Н. В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2015 ; 14(3) : 85-91.

191. Привольнев В. В., Зубарева Н. А., Каракулина Е. В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017 ; 19(2) : 131-138.

192. Прискока А. О., Чекман І. С. Нанотехнології у розробці доставки лікарських засобів. *Український медичний часопис*. 2010 ; 1(75). I-II.

193. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек : Наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812.

194. Про затвердження Порядку постачання медичного майна Збройним силам України в мирний час : Наказ Міністра оборони України від 11.05.2017 р. № 261. 105 с. http://zakon2.rada. gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF

195. Прокопчук Н. Р., Меламед В. Д., Прищепенко Д. В. Инновационные раневые покрытия с нановолокнами хитозана. *Труды Белорусского гос. технического ун-та.* 2017 ; 2(1) : 15-22.

196. Раны и раневая инфекция : руководство для врачей. Под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченка. 2-е изд. Москва : Медицина. 1990. 592 с.

197. Резуненко Ю. К., Прокопов В. О., Жуков В. І. Вплив поліолів на основі гліцеролу, етилені пропіленгліколю на процеси вільнорадикального окислення в організмі щурів. *Мир медицины и биологии.* 2012 ; (2) : 143-154.

198. Рибалко Є. А. Аплікаційна сорбція в комплексному лікуванні хірургічної інфекції : робота на здобуття кваліф. ступеня магістра за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. Сумський державний університет. Суми. 2014.

199. Родин А. В., Даниленков Н. В., Привольнев В. В. Топическое применение антибиотиков в лечении раневой инфекции на примере неомицина. *Амбулаторная хирургия*. 2018 ; (3-4) : 42-50.

200. Родин А. В., Привольнев В. В., Савкин В. А. Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга. *Амбулаторная хирургия*. 2017 ; (3-4) : 43-51.

201. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А., Маслій Ю. С. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. За ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

202. Руденко В. В. Розробка технології виготовлення мазі для лікування ран у І фазі ранового процесу. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2013 ; 8(2) : 63-65.

203. Руденко В. В. Фізико-хімічні дослідження мазі для лікування ран у II фазі ранового процесу. *Фармацевтичний журнал.* 2013 ; (2) : 52-54.

204. Руденко В. В., Власенко І. О., Ващук В. А. Вивчення осмотичної активності комбінацій гідрофільних неводних розчинників на моделювання препарату для лікування I фази ранового процесу. *Фармацевтичний журнал*. 2013 ; (1) : 46-49.

205. Сакипова З. Б., Жетерова С. К., Блатов Р. М. Трансдермальные лекарственные формы и их место в фармацевтическом секторе. *Scientific-Practical Journal of Medicine Vestnik «KazNMU».* 2013.

206. Самсон А. А., Кузьмин Ю. В., Самсон М. А. Антибактериальная терапия гнойных ран. *Медицина невідкладних станів*. 2018 ; 7(94) : 13-18.

207. Саханда І. В., Косяченко К. Л., Негода Т. С., Козіко Н. О., Дроздова А. О., Тарасенко В. О. Методологія сучасного фармацевтичного маркетингу. *Військова медицина України.* 2017 ; 17(3-4) : 134-138.

208. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 46773. Книга «Лікарська взаємодія та безпека ліків». Давтян Л. Л., Загорій Г. В., Вороненко Ю. В., Коритнюк Р. С., Дроздова А. О., Шматенко О. П., Тарасенко В. О. та ін. зареєстр. 14.12.2012.

209. Сидоров К. К. Введение веществ в желудок, в трахею, под кожу, в вену и другие пути введения ядов лабораторным животным. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. Москва. 1976. 87 с.

210. Снєгірьов П. Аптечне виготовлення ліків: чинна Належна практика PIC/S крізь призму сучасних українських реалій. *Аптека* №14 (1135) від 9 квітня 2018 р.

211. Сосновський Т. Г. Оцінка нового складу порошку для інгаляції, що містить флюимказону пропіонат. *Укр. пульмонол. журнал.* 2014; (3) : 37-41.

212. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015. За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних. Київ, 2015. 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

213. Стасюк В. В., Бочаров М. М. Аналіз підходів до прогнозування психогенних втрат військ (сил) в бойових умовах: структура чинників. *Сучасні інформаційні технології у сфері безпеки та оборони.* 2019 ; 1(34) : 13-18. doi: 10.33099/2311-7249/2019-34-1-13-18

214. Створення піни для лікування ран на полі бою…. (штат Пенсільванія, США). 1News (2019). http://www.1news.az/world/ 20130801045542370.html

215. Степанова Э. Ф., Корянова К. Н., Хартюнова Е. И., Майорова А. В. Выбор оптимальной композиции вспомогательных веществ дерматологических лекарственных форм с димебоном: биофармацевтические исследования in vitro. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2010 ; (5) : 51-55.

216. Степанова Э.Ф., Саенко А.Ю., Компанцев Д.В., Петров А.Ю., Куль И.Я. Создание суппозиториев с рибоксином : технология, биофармацевтическая характеристика, стандартизация. *Современные проблемы науки и образования*. 2014 ; 2.

217. Стрільчук Л. Гентасепт - комплексний вплив на всі фази ранового процесу. *Здоров'я України XXI сторіччя.* № 11-12 (432-433), червень 2018 р.

218. Сухомлинов К. Медики, изменившие мир. Москва : Эксмо. 2014. 384с.

219. Тарасенко В. О. Дослідження кінетики вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів з плівкоутворюючого аерозолю методом in vitro. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020 ; 6(1) : 16-22.

220. Тарасенко В. О. Біофармацевтичні дослідження обґрунтування концентрації та способу введення анестезину до основи аерозолю. *Фітотерапія. Часопис.* 2020 ; (1) : 57-61.

221. Тарасенко В. О., Войтенко Г. М., Давтян Л. Л., Соломенний А. М. Дослідження токсикологічних властивостей плівкоутворюючого аерозолю антимікробної й анестезуючої дії. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2020 ; 14(1) : 63-70.

222. Тарасенко В. О., Гончарук Н. М., Козіко Н. О., Коритнюк Р. С. Оптимізація технологічних параметрів за допомогою математичної моделі

кількісного співвідношення введених компонентів до складу гелю : *матеріали наук. конф. мол. вчених* (20-21 квітня 2018 р.). Київ. 2018. С. 83.

223. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Визначення фармакокінетики параметрів гелю на основі цефтриаксону та німесуліду методом in vitro. *Запорожский мед. журнал.* 2008 ; (5) : 139-141.

224. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018 ; 11(1/26) : 69-73.

225. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Волох Д. С., Кучмістова О. Ф. та ін. Висвітлення окремих аспектів засобів для лікування ран і ранової інфекції: історико-еволюційний підхід. *Фітотерапія. Часопис*. 2020 ; (2) : 43-47.

226. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Дроздова А. О. Клінічна фармакологія гострого больового синдрому. *Фармацевтичний кур'єр*. 2012 ; (23) : 33-37.

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

228. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Козіко Н. О. Дослідження розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів у складі крему для лікування ранового процесу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали V наук.-практ. міжнар. конф. (27-28 вересня 2018 р.). Тернопіль : ТДМУ. 2018. С. 132-134.

229. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Козіко Н. О. Дослідження впливу температури, швидкості та тривалості перемішування на структурно-механічні параметри досліджуваного крему. *Проблеми військ. охорони здоров'я* : зб. наук. праць УВМА. Київ. 2018. Вип. 50. С. 173–181.

230. Тарасенко В. А., Давтян Л. Л., Шматенко А. П., Кучмистова Е. Ф. Определение антимикробной активности углекислотного экстракта ромашки аптечной методом in vitro. *Science progress in European countries*: *new concepts*

and modern solutions : papers of the 3th Intern. Scient. Conf. (23th November 2018). Stuttgart, Germany. 2018. P. 25-35.

231. Тарасенко В. О., Дроздова А. О., Миропольська О. В. Науково-теоретичні підходи до розробки мазі для лікування опікової хвороби у військовослужбовців : *матеріали наук. конф. мол. вчених УВМА* (25-27 травня 2020 р.). Ч. ІІ. Київ. 2020. С. 71-72.

232. Тарасенко В. А., Кучмістова О. Ф., Соломенний А. М., Підлісний О. В. Структуризація особливостей та наслідків бойової травми у військовослужбовців. *Військова медицина України.* 2019 ; 19(4) : 111-117.

233. Тарасенко В. О., Листопад І. Ю. Обгрунтування складу мазі з протизапальною та антибактеріальною дією : *матеріали наук. конф. мол. вчених УВМА* (27-28 травня 2019 р.). Київ, 2019. С. 55-56.

234. Тарасенко В. О., Підлісний О. В., Козіко Н. О., Соломенний А. М. Обґрунтування технологічних параметрів ведення процесу виготовлення крему для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань шкіри. *Здоров'я суспільства*. 2019 ; 8(5-6) : 186-192.

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

236. Тарасенко В. О., Шматенко В. В., Давтян Л. Л. Наукове обґрунтування створення сучасної комплексної ранозагоюючої мазі для потреб військової медицини. *Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (13-14 квітня 2018 р.). Дніпро. 2018. С. 103-108.

237. Тарасенко В. О., Шматенко В. В., Давтян Л. Л. Використання м'яких лікарських засобів в умовах проведення антитерористичної операції в Україні. *Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю (29-30 березня 2018 р.). Харків. 2018. С. 248-255.

238. Тарасенко В. О., Шматенко О. П., Сирота П. С., Миропольська О. В., Шматенко В. В. Маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів для лікування ранового процесу та опікової хвороби у військовослужбовців на госпітальному етапі. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021 ; 7(1) : 71-79.

239. Тертишний С. В. Комплексне хірургічне лікування постраждалих з гнійними ускладненнями вогнепальних ран м'яких тканин : дис.… канд. мед. наук. Київ, 2018. 164 с.

240. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації. Вид. 4. Вінниця : Нова Книга. 2016. 536 с.

241. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Зупанець І. А. та ін. Біофармація : підруч. для студентів вищ. навч. закл. і фармац. фак-тів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акред. Харків : НФАУ : Золоті сторінки, 2010. 238 с.

242. Тищенко Е. М. История медицины: научное пособие. Гродно : ГрГМУ. 2015. 420 с.

243. Трембач О. І., Хохленкова Н. В. Перспективи використання ліпофільних рослинних екстрактів при лікуванні ран різної етіології. *Сучасна фармація : історія, реалії та перспективи розвитку :* матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України (19-20 вересня 2019 р.) : у 2-х т. Харків: НФаУ. 2019. Т. 1. С. 259-260.

244. Тризна Н. М. Опыт применения аэрозоля Неомицин в амбулаторной хирургии. *Хирургия Восточной Европы*. 2015 ; (2) : 68-71.

245. Трихліб В. І., Дуда О. К., Майданюк В. П., Ткачук С. І. Структура бойової травми залежно від характеру уражувальних факторів під час деяких сучасних локальних війн, військових конфліктів. *Сімейна медицина*. 2015 ; (4) : 63-70. http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2015_4_19

246. Трохимчук В. В., Шматенко В. В., Тарасенко В. О., Дроздова А. О Технологічний спосіб введення діючих речовин до основи мазі. *Фармацевтичний журнал*. 2015 ; (1) : 38-43.

247. Трутяк І., Гайда І., Богдан І. та ін. Особливості сучасної бойової хірургічної травми. *Праці Наукового товариства імені Шевченка. Медичні науки.* 2015 ; (XLI) : 109-116.

248. Фазлиев С. А., Аминов С. Н. Технология получения гемостатического геля «Лагоден» на основе карбопола. *Фармация и фармакология*. 2016 ; 4(6) : 44-47.

249. Фармацевтична енциклопедія. Під заг. ред. акад. Черниха В. П., проф. Перцева І. М. Вид. 3. К.: МОРІОН, 2016.

250. Фармацевтическая технология экстемпоральных лекарственных средств: учебник для фармац. вузов и факультетов. Под ред. В. В. Гладышева. Днепропетровск : Экономика. 2014. 374 с.

251. Фаттахов В. Л., Винник Ю. С., Теплякова О. В., и др. Влияние кислотно-основного состояния среды на течение раневого процесса при сахарном диабете. *Сибирское медицинское обозрение*. 2009 ; 60(6) : 35-38.

252. Федоров В. Д., Светухин А. М., Глянцев С. П. Учение о ране: от А. В. Вишневского до наших дней. *Хирургия.* 2004 ; (8) : 56-61.

253. Хаджиева З.Д. Пенные терапевтические системы : технологические аспекты и классификация. *Фармация*. 2007 ; (1) : 35-37.

254. Халифаев Д. Р., Шаропов Ф. С., Зоиров С. Б., Сагдуллоев Д. Н. Исследования по выбору основы для бактерицидной мази. *Фармация*. 2012 ; (6) : 38-41.

255. Хлиева О. Я., Полюганич М. П., Рябикин С. С. и др. Исследование плотности бинарных и тройных водных растворов этиленгликоля, пропиленгликоля и этанола. *Refrigeration Engineering and Technology.* 2015 ; 52(2). https://doi.org/10.21691/ret.v52i2.56

256. Хоменко І. П., Король С. О., Матвійчук Б. В. та ін. Сучасні лікувально-евакуаційні аспекти надання травматологічної допомоги пораненим з вогнепальними ушкодженнями гомілки на рівнях медичного забезпечення. *Світ медицини та біології.* 2019 ; 3(69) : 168-173.

257. Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Зубченко Т. М. Розробка промислової технології мазі «Пролідоксид». *Фармацевтичний журнал*. 2004 ; (2) : 76-81.

258. Хлебцова Е. Б., Турченков С. С. Разработка технологии изготовления мягких лекарственных форм на основе густого экстракта Лофанта анисового : материалы IV ежегод. конф. проф.-препод. сост. Чеченского гос. ун-та (28 февраля 2015 г.). Грозный. 2015. С. 171-174.

259. Чадаев А. П., Климиашвили А. Д. Современные методики местного медикаментозного лечения инфицированных ран. *РМЖ*. 2002 ; (26) : 1211.

260. Чаплик В. В, Олійник П. В. Невідкладна військова хірургія: підручник. Київ : Мистецька агенція Наш формат. 2015.

261. Ческидова Л. В. Экспериментальная и клиническая фармакология пенных терапевтических аэрозолей для лечения воспалительных заболеваний половых органов у коров и свиноматок : дис. … докт. вет. наук. Воронеж. 2017. 312 с.

262. Чорнопищук Р. М. Локальна імунокорекція в комплексному лікування інфікованих ран : дис… канд. мед. наук. Вінниця. 2017.

263. Чуешов В. И., Гладух Е. В., Сайко И.В. и др. Технология лекарств промышленного производства : учеб. для студ. ВУЗов : в 2-х ч. Винница : Нова книга. 2014. Ч. 2. 662 с.

264. Шалімов О. О., Саєнко В. Ф., Даценко Б. М. та ін. Сучасне медикаментозне лікування ран: відомча інструкція. Ін-т хірургії та трансплантології АМН України. Київ. 2002. 35 с.

265. Шапринський В. О., Скальський С. С., Паламарчук С. В., Шапринський Є. В. Сучасні підходи до лікування гнійних ран. Невирішені проблеми. *Шпитальна хірургія*. 2015 ; (3) : 70-73.

266. Шишков С. И. Клинико-морфологическая характеристика регенераторного процесса при лечении гнойных ран с применением новых антисептических средств : дис… канд. мед. наук. Рязань. 2002. 110 с.

267. Шостак Т. А., Білоус С. Б., Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г. Порівняльний аналіз Фармакопей провідних країн світу щодо класифікації м’яких лікарських

засобів. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014; (3-4) : 136-139.

268. Шматенко В. В., Тарасенко В. О. Модель конструювання м'яких лікарських форм для постраждалих із політравмою. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів:* матеріали V наук.-практ. міжнар. конф. (27-28 вересня 2013 р.). Тернопіль. 2013. С. 167-169.

269. Шматенко В. В., Тарасенко В. О. Деякі аспекти фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів : *матеріали наук. конф. мол. вчених УВМА* (17-18 травня 2013 р.). Ч. 2. Київ. 2013. С. 37-38.

270. Шматенко В. В., Тарасенко В. О. Визначення структурно-механічних властивостей антимікробної мазі з протизапальною та анестезуючою дією. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. Київ. 2015 ; 1(85) : 257.

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

272. Шматенко В. В., Трохимчук В. В., Тарасенко В. О. Обгрунтування вибору температурного режиму у технології виготовлення антимікробної мазі з протизапальною та антимікробною активністю. *XV конгрес СФУЛТ* : матеріали V наук. міжн. наук.-практ. конф. (16-18 жовтня 2014 р.). Чернівці-Київ-Чикаго. 2014. С. 497-498.

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

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

275. Шматенко О. П., Давтян Л. Л., Тарасенко В. О., Дроздова А. О. та ін. Біофармацевтичні дослідження як основа конструювання м'яких лікарських засобів при лікуванні ранового процесу у поранених військовослужбовців. *Військова медицина України*. 2018 ; 18(4) : 93-97.

276. Шматенко О. П., Давтян Л. Л., Тарасенко В. О., Гринчук І. Г. та ін. Визначення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів крему для лікування ранового процесу у поранених військовослужбовців. *Сучасні аспекти військової медицини* : зб. наук. праць НВМКЦ «ГВКГ» МО України. Київ. 2018 ; (25) : 148-156.

277. Шматенко О. П., Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Дроздова А. О., Тарасенко В. О. та ін. Макроелементи в лікарських засобах і розчинах перитоніального діалізу : навч.-метод. посібник. Київ : Людмила. 2019. 183 с.

278. Шматенко О. П., Кучмістова О. Ф., Кучмістов В. О. Біофармація – теоретична основа виробництва лікарських засобів: курс лекцій з фармац. технології для позааудит. роботи інтернів, а також слухачів післядипломн. навч. спец-ті «Фармація». Вип. 1. Київ : Вид-во УВМА, 2013. 82 с.

279. Шматенко О. П., Кучмістова О. Ф., Тарасенко В. О., Козіко Н. О. Історичні та сучасні аспекти використання аплікаційних лікарських форм та їх технологічна характеристика. *Advances of science* : proceedings of articles the Internat. Scient. conf. Czech. Republic (21 December 2018). Karlovy Vary- Ukraine (Kyiv). MCNIP. 2018. P. 124-133.

280. Шматенко О. П., Підлісний О. В., Соломенний А. М., Тарасенко В. О. Визначення оптимальних моделей місцевого лікування ран у медичній службі Збройних Сил України. *Science, society, education: topical issues and development*

prospects : The 2nd Internat. Scient. and Pract. Conf. (January 20-21, 2020). Kharkiv (Ukraine). 2020. P. 141-143.

281. Шматенко О. П., Соломенний А. М., Підлісний О. В., Тарасенко В. О. Послідовність фармакоекономічного вибору препаратів у виді крему для місцевого лікування ран. *Topical issues of the development of modern science* : proceedings of articles the 5th Intern. Scient. and Pract. Conf. (Sofia, Bulgaria). 2020. P. 1020-1023.

282. Шматенко О. П., Тарасенко В. О. Бедловський Д. А. Маркетингові дослідження вітчизняного ринку різних груп лікарських засобів : наук. конф. мол. вчених УВМА (5-6 лютого 2016 р.). Київ. 2016. С. 88-89.

283. Шматенко О. П., Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Дроздова А. О., Шматенко В. В. Дослідження впливу фармацевтичних факторів на технологію крему. *Військова медицина України*. 2012 ; (12) : 123-126.

284. Шматенко О. П., Тарасенко В. О., Козіко Н. О. Фармацевтична розробка антимікробної мазі з протизапальною та анестезуючою дією для потреб військової медицини. *Фармація XXI століття : тенденції та перспективи:* матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України (13-16 вересня 2016 р.). т. 1. Харків. 2016. С. 428.

285. Шматенко О. П., Убогов С. Г., Притула Р. Л. З історії організації медичного і фармацевтичного забезпечення Української повстанської армії у 1942-1953 роках. *Військова медицина України*. 2012 ; (12) : 82-87.

286. Шрам Н. А., Мошніц В. Ф., Дмітриєвський Д. І. Дослідження стабільності та визначення умов зберігання і терміну придатності мазі «Естан». *Фармацевтичний часопис.* 2017 ; (2) : 59-63. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2. 7908

287. Штанюк Є. А., Мінухін В. В., Ляпунов М. О. та ін. Вивчення антимікробної активності мазей, які містять офлоксацин та левофлоксацин, щодо основних збудників ранової інфекції. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2014 ; (22) : 64–67.

288. Улащик В. С. Трансдермальное введение лекарственных веществ и физические факторы : традиции и инновации. Минск: Белар. наука. 2017. 266 с.

289. Фисталь Э. Я., Солошенко В. В. Наш опыт клинического использования гидрофобных сетчатых раневых покритий. *Медицина неотложных состояний.* 2009 ; 1(20) : 21-24.

290. Яковлєва Л. В., Бутенко І. Г., Бездітко К. П. Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазей та гелів : інформаційний лист №101. Київ. 2013. 5 с.

291. Яковлев В. П., Яковлев С. В., Александрова И. А. Рациональная антимикробная фармакотерапия : Рук. Для практикуючих врачей. Под. общ. ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. Москва : Литтера. 2003. 1008 с.

292. Ярных Т. Г., Гаргавцева О. А. Анализ ассортимента мазевых основ. *Научные ведомости Белгородского гос. ун-та.* Серия: Медицина. Фармация. 2012 ; 21(140) : 9-15.

293. Ярных Т. Г., Хохленкова Н. В. Создание мазей с густым экстрактом коры дуба. *Научные ведомости Белгородского гос. ун-та*. Серия: Медицина. Фармация. 2012 ; 22(141) : 120-123.

294. Abrantes C. G., Duarte D. & Reis C. P. (2016). An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe. *Journal Pharmaceutical Science.* 105(7) : 2019-2026.

295. Ajay V. Singh, Aditi A. S., Gade W.N., Tanushree Vats et al. (2010). Nanomaterials : New Generation Therapeutics in Wound Healing and Tissue Repair. *Current Nanoscience*. 6(6) : 577-86.

296. Al-Kassas R.S., Gilligan C. A. & Li Wan Po A. (1993). Processing factors affecting particle size an in vitro drug release of sustained-release ibuprofen microspheres. *Int. J. Pharm.* 94.

297. Alves M. P., Scarrone A. L., Santos M., Pohlmann A. R. & Guterres S. S. (2007). Human skin penetration and distribution of nimesulide from hydrophilic gels containing nanocarriers. *Pharmaceutical Nanotechnology.* 341(1-2) : 215-220.

298. Anghel I. (2012). Modified wound dressing with phyto-nanostructured coating to prevent staphylococcal and pseudomonal biofilm development. *Nanoscale Research Letters.* (7) : 690.

299. Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. et al. (2015). Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. *CellCycle.* 14 (I, 1) : 46-55.

300. Atiyeh B. S., Dibo S. A. & Hayek S. N. (2009). Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *International Wound Journal.* 6(6) : 420-430.

301. Barajas-Nava L. A., López-Alcalde J., Roqué i Figuls M., Solà I. & Bonfill Cosp X. (2013). Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (6).

302. Bigliardi P. L., Alsagoff SAL, El-Kafrawi H. Y. et al. (2017). Povidone iodine in wound healing: A rewiew of current concepts and practices. *Int J Surg.* 44 : 260-268.

303. Bhowmik D. et al. (2012). Recent advances in novel topical drug delivery system. *The Pharma innovation.* 1(9) : 12-31.

304. Breeze J., Gibbons A. J., Shieff C. et al. (2011). Combat_related craniofacial and cervical injuries: a 5–year review from the British military. *J. Trauma*. 71(1) : 108–113.

305. British Pharmacopoeia (2017). Vol. IV. Matricaria Flower. Matricaria Liquid Extract Matricaria oil. *Health & Medicine.*

306. Brown K. V., Guthrie H. C., Ramasamy A. et al. (2012). Modern military surgery: lessons from Iraq and Afghanistan. *J Bone Joint Surg Br.* 94(4) : 536-43.

307. Bryan J. (2004). Moist wound healing: a concept that changed our practice. *J. Wound Care*. (13) : 227-235.

308. Bhowmik D. et al. (2012). Recent advances in novel topical drug delivery system. *The Pharma innovation*. 1(9) : 12-31.

309. Cardinal M. M., Eisenbud D. E. & Armstrong D. G. (2009). Serial surgical debridement : a retrospective study on clinical outcomes in chronic lower extremity wounds. *Wound Repair and Regeneration.* 17(3) : 306-311.

310. Connelly D. (2018) Breakdown of the OTC medicines market in Britain. http://www.acade_mia.edu/3285646/Blast_mines_physics_injury_mechanisms_and_vehicle_protection.

311. Chan R. K., Siller-Jackson A., Verrett A. J. et al. (2012). Ten years of war: a characterization of craniomaxillofacial injuries incurred during operations Enduring Freedom and Iraqi Freedom. *J Trauma Acute Care Surg.* 73(6) : 453-458.

312. Chan B. A., Sunting X., Li A., Simpson J. M., Sternhagen G. L., Yu T., Darvish O. A., Naisheng J. & Donghui Z. (2017). Polypeptid polymers: synthesis, characterization, and properties. *Biopolymers.* 68(2) : 424-446.

313. Chamisa I. (2008). Civilian abdominal gunshot wounds in Durban, South Africa: a prospective study of 78 cases. *Ann R Coll Surg Engl.* 90(7) : 581-586.

314. Chamomille. URL: http://www.koop-phyto.org/en/medicinal-plants/chamomille.php (дата обращения: 10.05.2017).

315. Chauhan N. P. S., Pathak A. K. & Bhanat K. (2016). Encyclopedia of biomedical polymers and polymeric biomaterials. Taylor & Francis, New York.

316. Collier M. (2003). Wound bed preparation: theory to practice. *Nurse Stand*. (17) : 45-52.

317. Davtian L. L., Shmatenko A. P., Tarasenko V. A. & Kuchmistova O. F. (2019). Proving the choice of temperature in the technology of producing the ointment. *Modern aspects of extemporaneous allopathic, homeopathic and cosmetic medicines creation.* Proceedings papers issue 3. Kharkiv. P. 8-11.

318. Debjit B., Harish G., B. Pragati K. S., Duraivel K. P. & Sampath K. (2012). Recept advances in novel topical drug delivery system. *The Pharma Innovation.* 1(9) : 12-31.

319. Dipen M. Patel & Kavitha K. (2011). Formulation and evaluation aspects of transdermal drug delivery system. *International Journal of Pharmacy Sci. Rev. and Res*. 6(2) : 83-90.

320. Dhawan S., Varma M &, Sinha V.R. (2005). High molecular weight poly(ethylene oxide)-based drug delivery systems. Part 1: hydrogeles and hydrophilic matrix systems. *Pharm. Technol.* 29(5).

321. Dohmen P. M. (2008). Antibiotic resistanse in common pathogens reinforces the need to minimize surgical site infections. *Journal of Hospital Infection.* 70(2) : 15-20.

322. Duong M., Salvo F., Pariente A. et al. (2014) Usage patterns of 'over-the-counter' vs. prescription-strength nonsteroidal anti-inflammatory drugs in France. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 77(5) : 887-895.

323. Emergency War Surgery (2013). Fourth United States Revision. San-Antonio.

324. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Ed. by J. Swarbrick. 3rd ed. New York ; London : Informa healthcare, 2007 ; (1). https://ru.scribd.com/document/250553175/4-Encyclopedia-of-Pharmaceutical-Technology-Third-Edition-pdf .

325. Erfurt-Berge C. & Renner R. (2015). Recent developments in topical wound therapy: impact of antimicrobiological changes and rebalancing the wound milieu. *BioMed Research International* (issue ID 819525). Hindawi Publishing Corporation Date Views 14.01.2015.

326. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition]. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Strasbourg, 2013. 3638 p.

327. Farooq U., Rishabh M., Bansal V. & Pragati K. S. (2014). Characterization of some polymers as pharmaceutical excipient. *Advances in Biological Research.* 8(3) : 123-126.

328. Fashner J., Ericson K. & Werner S. (2012). Treatment of the common cold in children and adults. *Am. Fam. Physician.* 86(2): 153-159.

329. Giordano Ed. C. (2005). Sorbents and their clinical applications. New York; London: Academic Press. P. 138-213.

330. Gullapalli R. P. (2010). Soft gelatin capsules (softgels). *Journal Pharmaceutical Science*. 99(10) : 4107-48.

331. Guozhong Lu, Kai Ling, Peng Zhao, Zhenghong Xu, Jin Huang & Jinghua Chen (2010). A novel in situ-formed hydrogel wound dressing by the photocross-linking of a chitosan derivative. *Wound Repair and Regeneration*. 18(1) : 70-79.

332. Guriev S., Tanasienko P., Guseletova N. & Mostipan O. (2014). Analysis of the health consequences of military action during the current counter-terrorism operations. *Ekstrena medytsyna vid nauky do praktyky.* (4) : 3-8.

333. Haag R. & Kratz F. (2006). Polymer therapeutics: concepts and applications. *Angewandte Chemie International Edition in English.* 45(8) : 1198-215.

334. Handbook of Pharmaceutical Excipiets (2006). Ed. by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. London–Chicago.

335. Healy B. M. & Freedman A. M. (2010). ABC of wound healing Infections. *British Medical Journal.* (332) : 838-841.

336. Hughes Maria A. Wound infection: a knowledge deficit that needs addressing British Journal of Nursing. 2016. Vol. 25. P. 46-51.

337. Hinsley D. E., Rosell P. A., Rowlands T. K. & Clasper J. C. (2005). Penetrating missile injuries during asymmetric warfare in the 2003 Gulf conflict. *Br J Surg.* 92(5) : 637–642.

338. Hotz B. V., Visekruna A. A., Buhr H. J. & Hotz H. G. (2010). Beyond epithelial to mesenchymal transition: a novel role for the transcription factor snail in inflammation and wound healing. *World Journal of Gastrointestinal Surgery.* 14(2) : 388-397.

339. Hursch E. F. (2008). The Treatment of Infected Wounds», Alexis Carrel's Contribution to the Care of Wounded Soldiers During World War I. *J. Trauma*. (64) : 209-210.

340. Isaas V. L. B., Galdorfini Chiari-Andreo B., Marto J. M., Moraes J. D. D. et al. (2015). Rheology as a tool to predict the release of alfa-lipoic acid from emulsions used for the prevention of skin aging. *Hindawi Publishining International.* 8-16.

341. Islam M. T. Rodríguez-Hornedo N. P. & Ciotti S. E. (2014). Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH. *Journal Pharmaceutical Research.* 7(21) : 1192-1199.

342. Janis J. E. & Harrison B. (2016). Wound healing: part I. Basic science. *Plastic and Reconstructuctive Surgery*. 138(3) : 9-17.

343. Jones V., Grey J.E. & Harding K.G. (2006). ABC of wound healing. Wound dressings. *BMJ*. (332) : 777-780.

344. Jonson S. M., Saint John B. E. & Dine A. P. (2008). Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surgical Infections*. 9(2) : 205-213.

345. Kadajji V. G. & Betageri G. V. (2011). Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers*. 3(4) : 1972-2009.

346. Kanabar D. J. (2017) A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology.* 25(1): 1-9.

347. Kasturi Ganesh, Mithun Sinha, Shomita S. Mathew-Steiner et al. (2015). Chronic Wound Biofilm Model. *Advances in Wound Care.* 4(7) : 382-388.

348. Kiamahalleh M. V., Mellati A., Madani S. A., Pendleton Ph., Zhang Hu & Hadi Madani S. H. (2017). Smart carriers for controlled drug delivery: thermosensitive polymers embedded in ordered mesoporous carbon. *Journal Pharmaceutical Science*. 106(6).

349. Koltovich A. P. (2011). Severe associated, multiple and combined mine blast injuries (diagnostic and surgical treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 112(5) : 22-48.

350. Killen B. U. & Corrigon O. I. (2001). Factors influencing drug release from stearic acid based compacts. *Int. J. Pharm.* 2001 ; 228(1-2).

351. Lahkar S. An overview on: pharmaceutical aerosols. *Int. Res. J. Pharm*. 2012 ; 3(9) : 68-75.

352. Lindley L. E., Stojadinovic O., Pastar I. & Tomic-Canic M. (2016). Biology and biomarkers for wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 138(3) : 18-28.

353. Lister D. (1867). On the antiseptic principle in the practice of surgery. *Lancet.* (2) : 353-356.

354. Liu H.-F., Zhang F. & Lineaweaver W. C. (2017). History and Advancement of Burn Treatments. *Annals of Plastic Surgery.* 78 (2/1) : 2-8.

355. Leekha S., Terrell C. & Edson R. (2011). General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clinic Proceedings.* 86(2) : 156-167.

356. Longaker M. T. & Gurtner G. C. (2012). Introduction: wound repair. *Semin. Cell Dev. Biol.* (23) : 945.

357. Mace H. & Carrion C. (1969). Technology of consistent aerosol foam dispensing without costly gadgetry. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 20(9) : 511-523.

358. Mastropietro D. J., Nimroozi R. & Omidian H. (2013). Rheology in parmaceutical formulations-A perspective. *Journal of Developing Drugs.* (2) : 108.

359. Maisch T. (2007). Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future. *Lasers in Medical Science*. 22(2) : 83-91.

360. Maitz M. F. (2015). Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*. 1(3).

361. Mastropietro D. J., Nimroozi R. & Omidian H. (2013). Rheology in parmaceutical formulations-A perspective. *Journal of Developing Drugs.* (2) : 108.

362. Melissa L O'Brien, Joanna E Lawton, Chris R Conn et al. (2011). Best practice wound care. *International Wound Journal.* (8) : 145-154.

363. Merkle H. P. (2015). Drug delivery's quest for polymers: where are the frontiers? *European Journal Pharmaceutical Biopharmaceutics.* (97) : 293-303.

364. Mulley G., Jenkins A. & Waterfield N. (2014). Inactivation of the antibacterial and cytotoxic properties of silver ions by biologically relevant compounds. *PLoS One*. 9(4) : 409.

365. Neely A. N., Gardner J. & Durkee P. (2009). Are topical antimicrobials effective against bacteria that are highly resistant to systemic antibiotics? *J. Burn. Care Res*. 30(1) : 19-29.

366. Nishio N. S. & Suzuki I. H. (2009). Antibodies to wounded tissue enhance cutaneous wound healing. *Immunology.* 128 (3), 369-380.

367. Nishio N., Ito S. & Suzuki H. (2016). Antibodies to wounded tissue enhance cutaneous wound healing. *Immunology.* (128) : 369-380.

368. Ofner C. M. & Klech-Gelotte C. M. (2007). Encyclopedia of pharmaceutical technology. Ed. by J. Swarbrick. 3rd ed. New York. *Informa Healthcare.* (3) : 1875-1890.

369. Ovington L. G. (2002). The evolution of wound management: ancient origins and advances of the past 20 years. *Home Health Nurse.* 20(10) : 652 p.

370. Owens C. D. & Stoessel K. P. (2008). Surgical site infections : epidemiology, microbiology and prevention. *Journal of Hospital Infection.* 70(2) : 3-10.

371. Pedreschi F., Mariotti M. S. & Granby K. (2013). Current issues in dietary acrylamide: formation, mitigation and risk assessment. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 94(1) : 9-20.

372. Pierce C. A. & Voss B. (2010) Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK 79235)

373. Polischuk Y., Drozdova A., Davtyan L. & Maletska Z. (2013). Study of Kinetic rates of medical product with antimicrobic action by in vitro method. *International Journal of Drug Development and Research*. India. 5(3) : 192-198.

374. Popivanov G., Mutafchiyski V. M., Belokonski E. L. et al. (2014). A modern combat trauma. *GJ R Army Med Corps.* 160(1) : 52-55.

375. Puoci F., Piangiolino C., Givigliano F., Parisi O. I. et al. (2012). Ciprofloxacin-collagen conjugate in the wound healing treatment. *Journal of Functional Biomaterials.* (3) : 361-371.

376. Ramasamy A., Hill A. M., Hepper A. E. et al. Blast Mines: Physics, Injury Mechanisms And Vehicle Protection. http://www.acade_mia.edu/ 3285646/Blast_mines_physics_injury_mechanisms_and_vehicle_protection.

377. Ritenour A. E., Blackbourne L. H., Kelly J. F. et al. (2010). Incidence of primary blast injury in US military overseas contingency operations: a retrospective study. *Ann Surg.* (215) : 1140-1144. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181e01270.

378. Rivero A., Garcia M.A. & Pinotti A. (2009). Compositeand bi-layer films based on gelatin and chitosan. *J. Food Eng.* (90) : 531-539.

379. Rüttermann M., MaierHasselmann A., Nink-Grebe B. & Burckhardt M. Local. (2013). Treatment of chronic wounds. *DeutschesÄrzteblatt International.* 110(3) : 25-31.

380. Rowe R. C., Shesky P. J. & Owen S. C. (2006). Handbook of Pharmaceutical Excipiens. London-Chicago.

381. Santoro M. & Maini C. (2003). Which water for pharmaceutical use? *Eur. J. Parenter. Pharm. Sci.* (8).

382. Sarganas G., Buttery A.K., Zhuang W. et al. (2015). Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol. Toxicol.* (16) : 28.

383. Sayaka O., Ryutro I. & Yukiko I. (2014). Increased wound pH as an indicator of local wound infection in second degree burns. *Burns*. 41(4). 820 : 4-18.

384. Sowmya C., Suryaprakash Reddy C., Amrutha V. et al. (2012). Transdermal Therapeutic System – An Over View. *International Journal of Pharmacy & Industrial Research.* (2) : 256 p.

385. Sheskey P. J., Cook W. G. & Cable C. G. (2017). Handbook of pharmaceutical excipients. London : APhA/Pharmaceutical Press.

386. Schintler M. V. (2012). Negative pressure therapy: theory and practice. Schintler. *Diabetes Metab Res Rev.* 28(1) : 72 -77.

387. Schoenfeld A. J., Dunn J. C., Bader J. O. & Belmont P. J. (2013). The nature and extent of war injuries sustained by combat specialty personnel killed and wounded in Afghanistan and Iraq, 2003–2011. *J Trauma Acute Care Surg.* 75(2) : 287–291.

388. Schreiber M. A., Zink K., Underwood S. et al. (2008). A comparison between patients treated at a combat support hospital in Iraq and a Level I trauma center in the United States. *J Trauma.* 64(2) : 118-121.

389. Schremi S., Szeimies R.M., Karrer S. et al. (2010). The impact of the pH value on skin integrity and cutaneous wound healing. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* (4) : 373-378.

390. Sheskey P. J., Cook W. G. & Cable C. G. (2017). Handbook of pharmaceutical excipients. London : APhA/Pharmaceutical Press, 2017.

391. Sievens-Figueroa L., Bhakay A., Jerez-Rozo J. I. et al. (2012). Preparation and characterization of hydroxypropylmethylcellulose films containing stable BCS

Class II drug nanoparticles for pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics.* 423(2) : 496-508.

392. Smith J. E. (2011). The epidemiology of blastlung injury during recent military conflicts: a retrospective database review of cases presenting to deployed military hospitals, 2003-2009. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 27. 366(1562) : 291-294.

393. Subsai et al. (2015). Antiinflammatory and Wound Healing Effects of Caesalpinia sappan L. *Phytotherapy Research.* (29) : 850-856.

394. Swarbrick J. (2013). Encyclopedia of pharmaceutical science and technology. Fourth Edition, Six Volume Set Dasel Marcel Dekker, New York.

395. Tarasenko V. A. (2019). The influence of polymers and hydrophilic non-derivative solvents on the osmotic activity of compositions in the form of floating aerosol. *Norwegian Journal of development of the International Science*. (36) : 52-54.

396. Tarasenko V., Volokh D., Solomennyi A., Davtian L. et al. (2020). The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action. *Journal of Global Pharma Technology.* 12(06) : 32-36. *(Web of Science).*

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

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

399. Tarasenko V. & Pidlisniy O. (2020). Conceptual options for the development of medical science and education : *collective monograph.* Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing». P 568-591.

400. Tarasenko V., Pidlisnyy A., Koval A., Solomennyy A. et al. (2020). Technological and biopharmaceutical aspects of developingthe basics of soft medicinal local action. *Archives of Pharmacy Practice.* 11(1) : 92-99. *(Web of Science).*

401. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A. & Pidlisnyy A. (2020). Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia.* 1(4) : 37-39. = Фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження м'якої ЛФ протизапальної та знеболюючої дії.

402. Tarasenko V., Solomennyy A., Pidlisnyy A., Koval A. et al. (2020). Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application. *Arch Pharma Pract. 11*(2) : 130-136. *(Web of Science).*

403. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N. et al. (2020). The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. *Asian Journal of Pharmaceutics* (Apr-Jun 2020). 14(2) : 297-300. *(Web of* Science).

404. Tarasenko V. O., Shmatenko V. V., Kuchmistov V. O., Koziko N. O. et al. (2017). Pharmaceutical development of complex wound-healing ointment for the military medicine needs. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 8(4) : 662-672. *(Web of Science).*

405. The pharmacological basis of therapeutics. *Goodman & Gylman's* (11 ed.). 2006 : 143-150.

406. The United States Pharmacopoeia, 37th ed., NF 32, 2014. 5230 p.

407. Torchilin V. (2009). Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* (71) : 431-444.

408. Trostrup H., Bjarnsholt T., Kirketerp-Moller K., Hoiby N. & Moser C. (2013). What is new in the understanding of non-healing wounds epidemiology, pathophysiology and therapies. *Hundawi Publishing Corporation* (ID 625934).

409. Turkoglu M. & Yener S. (1997). Design and in vivo evaluation of ultrafine inorganic-oxide-containing-sunscreen formulations. *Int. J. Cosmet. Sci.* (19).

410. Uzun M., Anand S. C. & Shah T. (2012). The effect of wound dressings on the pH stability of fluids. *Wound Care.* 21(2) : 88-95.

411. Vaschuk V. A. (2013). Stuiding of the antimicrobial activity of sage and chamomile CO_2 extracts. *Материалы IV Междунар. (XI итоговой) научно-практ. конф. мол. ученых* (25 апреля 2013 г.). Челябинск : Изд-во Южно-Уральского госуд. ун-та. 2013. С. 27-29.

412. Velnar T., Bailey T. & Smrkolj V. (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J. Int. Med. Res.* 37(5) : 1528-1542.

413. Vigani A. & Culler C. A. (2017). Systemic and Local Management of Burn Wounds. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 47(6) : 1149-1163.

414. Vogt P. M., Kolokythas P., Niederbichler A., Knobloch K. et al. (2007). Innovative wound therapy and skin substitutes for burns. *Chirurg.* 78(4) : 335-342.

415. Vogt P. M. et al. (2001). Polyvinyl pirrolidone-iodine liposome hydrogel improves epithelization by combining moisture and antiseptics. A new concept in wound therapy. *Wound Repair Regen.* 9(2) : 116-122.

416. Vyas K. S. & Vasconez H. C. (2014). Wound healing: biologics, skin substitutes, biomembranes and scaffolds. *Healthcare.* 2(3) : 356-400. https://doi:10. 3390/ healthcare2030356.

417. Wang Q. & Xie M. (2010). Antibacterial activity and mechanism of luteolin on Staphylococcus aureus : article in Chinese M. *Wei Sheng Wu Xue Bao*. 50(9) : 1180-1184.

418. Woodford R. B. & Barry B. W. (1977). Barry Bioavailability and activity of topical corticosteroids from a novel drug delivery system, the aerosol quick-break foam. *J. Pharm. Sci*. 66(1) : 99-103.

419. Zhang M. X., Lupan D. M. & Kozel T. R. (1997). Mannan-specific immunoglobulin G antibodies in normal human serum mediate classical pathway initiation of C3 binding to Candida albicans. *Infect. Immun*. 65(9) : 3822-3827.

420. Ziemba R. (2012). Types of injuries among Polish soldiers and civilian staff in the 7th, 8th, 9th and 10th rotation of the Afghan stabilization mission. *Med Sci Monit.* 18(3) : 9-15.

421. Zhao Y., Jones S. A. & Brown M. B. (2010). Dynamic foams in topical drug delivery . *J. Pharm. Pharmacol.* 62(6) : 678-684.

Д О Д А Т К И

Додаток $А_1$

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 142340

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ КРЕМУ КОМПЛЕКСНОЇ АНТИМІКРОБНОЇ, ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНЕСТЕЗУЮЧОЇ ДІЙ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **25.05.2020.**

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України Д.О. Романович

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ * ідентифікаційний код 37508596 *

Міністерство оборони ... військово-медичний ... Начальник відділу особового складу ... Код 22990499 ... О.В. ПРУТ

Додаток А2

УКРАЇНА

(19) UA (11) 142295 (13) U

(51) МПК (2020.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/00
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2019 11996
(22) Дата подання заявки: 18.12.2019
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2020
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2020, Бюл.№ 10

(72) Винахідник(и):
Давтян Лена Левонівна (UA),
Тарасенко Вікторія Олександрівна (UA),
Дроздова Анна Олександрівна (UA),
Шматенко Олександр Петрович (UA)

(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА,
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ ПЛІВКОУТВОРЮЮЧОГО АЕРОЗОЛЮ АНТИМІКРОБНОЇ ТА АНЕСТЕЗУЮЧОЇ ДІЇ

(57) Реферат:

Лікарський засіб у формі плівкоутворюючого аерозолю антимікробної та анестезуючої дії для зовнішнього застосування містить натрійкарбоксиметилцелюлозу (NaКМЦ), метилцелюлозу (МЦ), полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП), пропіленгліколь (ПГ), ПЕО-400, гліцерин, спирт етиловий, лимону кислоту і воду. Додатково містить анестезин, мірамістин та офлоксацин.

Міністерство оборони України Військово-медичний клінічний центр Код 22998499

Начальник відділу особового складу та строєвого Української ВМА полковник О.В.ПРУТ

UA 142295 U

Додаток А3

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **142740** (13) **U**

(51) МПК (2020.01)
A61K 9/00
A61K 31/00
A61P 17/00
A61P 23/02 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2019 12252**
(22) Дата подання заявки: **26.12.2019**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.06.2020**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.06.2020, Бюл.№ 12**

(72) Винахідник(и):
Давтян Лена Левонівна (UA),
Тарасенко Вікторія Олександрівна (UA),
Дроздова Анна Олександрівна (UA),
Шматенко Олександр Петрович (UA)

(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА,
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ КРЕМУ КОМПЛЕКСНОЇ АНТИМІКРОБНОЇ, ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНЕСТЕЗУЮЧОЇ ДІЇ

(57) Реферат:

Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії для місцевого лікування ран містить мірамістин, пропіленгліколь, поліетиленоксид-400 та очищену воду. Додатково містить CO_2 екстракт ромашки, анестезин, гліцерин, емульгатор № 1, емульсійний віск, вазелінове масло.

Міністерство оборони України Військово-медичний клінічний центр Код 22998499
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ОСОБОВОГО СКЛАДУ ТА СТРОЙОВОГО ВМА
О.В.ПРУТ

UA 142740 U

Додаток Б

ЗАТВЕРДЖУЮ:
Генеральний директор
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ
Ю. М. Здаревська _____
«15»«06» 2020 р.

ПЛАН ВПРОВАДЖЕННЯ ІННОВАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Згідно плану впровадження інноваційних лікарських засобів будуть впроваджені у виробництво ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» оригінальні лікарські засоби: «АРМ-крем» та «АРМ-гель» із CO_2 екстрактом ромашки, мірамістином та бензокаїном; лікарський засіб «РМ-гель» (без бензокаїну) в термін до 2026 р.

Відповідальний за впровадження:
Заступник генерального директора з науки ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» С. О. Фесенко

Додаток В

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
Ю. М. Здаревська
_____
«15» «_____» 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Запропонована технологія повністю відтворюється у промислових умовах. Одержаний лікарський засіб у вигляді крему та гелю відповідає показникам якості згідно проекту МКЯ. Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії Тарасенко В. О. на тему «Науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних сил України» були використані при опрацюванні технології лікарського засобу у вигляді м'яких лікарських засобів.

Розроблені технології крему та гелю апробовані в умовах промислового виробництва згідно проектів технологічного регламенту.

Відтворюваність технологій доведені 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 С. О. Фесенко
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Додаток Д1

УКРАЇНА, м. КИЇВ
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

УЗГОДЖЕНО:
Начальник Української військово-медичної академії
проф. В. Л. Савицький
«17»«06» 2020 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ:
Генеральний директор
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ
Ю. М. Здаревська
«15»«06» 2020 р.

ПРОЕКТ

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ

виробництво

ARM-cream, крем

по 20 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 Д1

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25^{0}С, в захищеному від світла місці.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Генеральний директор
ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ" Ю. М. Здаревська

Додаток Д2

УКРАЇНА, м. КИЇВ
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

УЗГОДЖЕНО:
Начальник Української військово-медичної академії
проф. В. Л. Савицький
«17» 06 2020 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ:
Генеральний директор
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ
Ю. М. Здаревська
«15» 06 2020 р.

ПРОЕКТ

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ

виробництво

ARM-gel, гель

по 20 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 Д$_2$

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25^{0}С, в захищеному від світла місці.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Генеральний директор
ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ" Ю. М. Здаревська

Додаток $Е_1$

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

ARM-cream

Крем

по 20 г у тубі та пачці

Додаток $Е_2$

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

ARM-gel

Гель

по 20 г у тубі та пачці

Додаток Ж1

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби
_____ А. КАЗМІРЧУК
«16» 03 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу

АРМ-крем
ARM-cream

Склад:

CO_2 екстракт ромашки	0,4
Мірамістин	0,01
Анестезін	5,0
Гліцерин	5,0
ПЕО-400	5,0
ПГ	5,0
Емульсійний віск	2,0
Емульгатор 1	8,0
Вазелінове масло	20,0
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика
Професор, д. фарм. н. – Давтян Лена Левонівна
Здобувач – Тарасенко Вікторія Олександрівна

Интелектуальна власність розробників
захищена Патентом України на корисну модель

Продовження Додатку Ж1

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі крему.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у 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 провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор Л. Л. Давтян

Здобувач В. О. Тарасенко

Додаток Ж$_2$

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби
А. КАЗМІРЧУК

«16» березня 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу

АРМ-гель
ARM-gel

Склад:

CO_2 екстракт ромашки	0,4
Мірамістин	0,01
Анестезін	5,0
ПЕО-400	5,0
ПГ	5,0
Карбопол 940 Р	1,0
Flogel 700	0,47
Триетаноламін	0,65
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика
Професор, д. фарм. н. – Давтян Лена Левонівна
Здобувач – Тарасенко Вікторія Олександрівна

Интелектуальна власність розробників
захищена Патентом України на корисну модель

Продовження Додатку Ж$_2$

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі крему.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у 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 провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор Л. Л. Давтян

Здобувач В. О. Тарасенко

Додаток Ж3

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби
А. КАЗМІРЧУК

«16» березня 2020 р

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу

РМ-гель
RM-gel

Склад:

CO_2 екстракт ромашки	0,4
Мірамістин	0,01
ПЕО-400	5,0
ПГ	5,0
Карбопол 940 Р	1,0
Flogel 700	0,47
Триетаноламін	0,65
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Професор, д. фарм. н. – Давтян Лена Левонівна
Здобувач – Тарасенко Вікторія Олександрівна

Интелектуальна власність розробників
захищена Патентом України на корисну модель

Продовження Додатку Ж3

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі крему.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у 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 провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор Л. Л. Давтян

Здобувач В. О. Тарасенко

Додаток Ж4

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби
А. КАЗМІРЧУК

«16» 03 2020 р.

АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії на тему: «Науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу під умовною назвою «АРМ-крем» згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб під умовною назвою «АРМ-крем»відповідає показникам якості.

Начальник фармацевтичного центру
Національного військово-медичного
клінічного центру «Головний військовий
клінічний госпіталь»
полковник медичної служби Р. ПРИТУЛА

Додаток Ж5

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби
А. КАЗМІРЧУК

«27» 04 2020 р.

АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії на тему: «Науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу під умовною назвою «АРМ-гель» згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб під умовною назвою «АРМ-гель» відповідає показникам якості.

Начальник фармацевтичного центру
Національного військово-медичного
клінічного центру «Головний військовий
клінічний госпіталь»
полковник медичної служби Р. ПРИТУЛА

Додаток Ж$_6$

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби
А. КАЗМІРЧУК

«23» 04 2020 р

АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії на тему: «Науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу під умовною назвою «РМ-гель» згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб під умовною назвою «РМ-гель» відповідає показникам якості.

Начальник фармацевтичного центру
Національного військово-медичного
клінічного центру «Головний військовий
клінічний госпіталь»
полковник медичної служби Р. ПРИТУЛА

Додаток Ж7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства "Бориспільська центральна аптека № 24"
(Київська обл., м. Бориспіль)
Хомич О.О.

«16» 03 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу

АРМ-крем
ARM-cream

Склад:

CO_2 екстракт ромашки	0,4
Мірамістин	0,01
Анестезін	5,0
Гліцерин	5,0
ПЕО-400	5,0
ПГ	5,0
Емульсійний віск	2,0
Емульгатор 1	8,0
Вазелінове масло	20,0
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Професор, д. фарм. н. – Давтян Лена Левонівна
Здобувач – Тарасенко Вікторія Олександрівна

Интелектуальна власність розробників
захищена Патентом України на корисну модель

Продовження Додатку Ж7

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі крему.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у 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 провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор Л. Л. Давтян

Здобувач В. О. Тарасенко

Додаток Ж8

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства "Бориспільська центральна аптека № 24"
(Київська обл. м. Бориспіль)
Хомич О.О.
_____
«16» 03 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу

АРМ-гель
ARM-gel

Склад:

CO_2 екстракт ромашки	0,4
Мірамістин	0,01
Анестезін	5,0
ПЕО-400	5,0
ПГ	5,0
Карбопол 940 Р	1,0
Flogel 700	0,47
Триетаноламін	0,65
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Професор, д. фарм. н. – Давтян Лена Левонівна
Здобувач – Тарасенко Вікторія Олександрівна

Интелектуальна власність розробників
захищена Патентом України на корисну модель

Продовження Додатку Ж8

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі крему.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у 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 провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор Л. Л. Давтян

Здобувач В. О. Тарасенко

Додаток Ж9

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства "Бориспільська центральна аптека № 24"
(Київська обл. м. Бориспіль)
Хомич О.О.
_____
«16» 03 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу

РМ-гель
RM-gel

Склад:

CO_2 екстракт ромашки	0,4
Мірамістин	0,01
ПЕО-400	5,0
ПГ	5,0
Карбопол 940 Р	1,0
Flogel 700	0,47
Триетаноламін	0,65
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Професор, д. фарм. н. – Давтян Лена Левонівна
Здобувач – Тарасенко Вікторія Олександрівна

Интелектуальна власність розробників захищена Патентом України на корисну модель

Продовження Додатку Ж9

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі крему.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у 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 провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор Л. Л. Давтян

Здобувач В. О. Тарасенко

Додаток Ж10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства "Бориспільська центральна аптека № 24"
(Київська обл. м. Бориспіль)
Хомич О.О.
«23» 04 2020 р.

АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії на тему: «Науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу під умовною назвою «РМ-гель» згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб під умовною назвою «РМ-крем» відповідає показникам якості.

Директор О.О. Хомич

Додаток Ж11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства "Бориспільська центральна аптека № 24" (Київська обл. м. Бориспіль)
Хомич О.О.
_____
«27» 09 2020 р.

АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії на тему: «Науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу під умовною назвою «АРМ-гель» згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб під умовною назвою «АРМ-гель» відповідає показникам якості.

Директор О.О. Хомич

Додаток Ж12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства "Бориспільська центральна аптека № 24"
(Київська обл. м. Бориспіль)
Хомич О.О.
_____
«16» 03 2020 р.

АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії на тему: «Науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу під умовною назвою «АРМ-крем» згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб під умовною назвою «АРМ-крем» відповідає показникам якості.

Директор О.О. Хомич

Додаток Ж13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства "Яготинська центральна районна аптека № 20"
(Київська обл. м. Яготин)
Шанайда К. М.
_____
«16» 03 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу

АРМ-крем
ARM-cream

Склад:

CO_2 екстракт ромашки	0,4
Мірамістин	0,01
Анестезін	5,0
Гліцерин	5,0
ПЕО-400	5,0
ПГ	5,0
Емульсійний віск	2,0
Емульгатор 1	8,0
Вазелінове масло	20,0
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Професор, д. фарм. н. – Давтян Лена Левонівна
Здобувач – Тарасенко Вікторія Олександрівна

Интелектуальна власність розробників захищена Патентом України на корисну модель

Продовження Додатку Ж13

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі крему.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у 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 провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор Л. Л. Давтян

Здобувач В. О. Тарасенко

Додаток Ж14

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства "Яготинська центральна районна аптека № 20"
(Київська обл. м. Яготин)
Шанайда К. М.
«16» 03 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу

АРМ-гель
ARM-gel

Склад:

CO_2 екстракт ромашки	0,4
Мірамістин	0,01
Анестезін	5,0
ПЕО-400	5,0
ПГ	5,0
Карбопол 940 Р	1,0
Flogel 700	0,47
Триетаноламін	0,65
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика
Професор, д. фарм. н. – Давтян Лена Левонівна
Здобувач – Тарасенко Вікторія Олександрівна

Продовження Додатку Ж14

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі крему.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у 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 провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор Л. Л. Давтян

Здобувач В. О. Тарасенко

Додаток Ж15

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства "Яготинська центральна районна аптека № 20"
(Київська обл. м. Яготин)
Шанайда К. М.

«16» 03 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу

РМ-гель
RM-gel

Склад:

CO_2 екстракт ромашки	0,4
Мірамістин	0,01
ПЕО-400	5,0
ПГ	5,0
Карбопол 940 Р	1,0
Flogel 700	0,47
Триетаноламін	0,65
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Професор, д. фарм. н. – Давтян Лена Левонівна
Здобувач – Тарасенко Вікторія Олександрівна

Продовження Додатку Ж15

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі крему.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у 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 провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор Л. Л. Давтян

Здобувач В. О. Тарасенко

Додаток Ж16

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства "Яготинська центральна районна аптека № 20"
(Київська обл. м. Яготин)
Шанайда К. М.
_____
«16» 03 2020 р.

АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії на тему: «Науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу під умовною назвою «АРМ-крем» згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб під умовною назвою «АРМ-крем»відповідає показникам якості.

Директор К. М. Шанайда

Додаток Ж17

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства "Яготинська центральна районна аптека № 20"
(Київська обл. м. Яготин)
Шанайда К. М.

«27» 09 2020 р.

АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії на тему: «Науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу під умовною назвою «АРМ-гель» згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб під умовною назвою «АРМ-гель» відповідає показникам якості.

Директор К. М. Шанайда

Додаток Ж18

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства "Яготинська центральна районна аптека № 20"
(Київська обл. м. Яготин)
Шанайда К. М.
_____
«23» 04 2020 р.

АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи здобувача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії на тему: «Науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу під умовною назвою «РМ-гель» згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб під умовною назвою «РМ-гель» відповідає показникам якості.

Директор К. М. Шанайда

Додаток З

ЗВІТ
ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ МІРАМІСТИНУ, ОФЛОКСАЦИНУ, АНЕСТЕЗИНУ ТА CO_2 ЕКСТРАКТУ РОМАШКИ

Для організації промислового виробництва лікарських засобів (ЛЗ) необхідним етапом є проведення доклінічних досліджень щодо встановлення ступеня його небезпеки при різних шляхах надходження до організму.

Гостра токсичність була вивчена для одержання токсикологічної характеристики розроблених ЛЗ, а також для з'ясування ступеню їх нешкідливості. Враховуючи те, що крем гель та аерозоль є засобами для зовнішнього застосування, було вивчено їх можливий токсичний вплив при різних шляхах надходження до організму у відповідності до вимог ГОСТ 12.1.007-76.

У зв'язку з тим, що до складу опрацьованих ЛЗ входять АФІ, які широко використовуються в медицині і їх дози лежать в межах терапевтичної концентрації, дослідження канцерогенної активності препаратів не проводилось.

Дослідження проводили у відповідності з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, использующихся для экспериментальных и других научных целей».

Задачі досліджень:

- визначення ступеня небезпеки аерозолю, крему та гелю при одноразовому та багаторазовому надходженні до організму через шлунково-кишковий тракт;
- визначення ступеня небезпеки аерозолю, крему та гелю при його надходженні до організму через шкіряні покрови;
- визначення подразнюючої дії аерозолю, крему та гелю при нанесенні на шкіру при одноразовому та багаторазовому надходженні;
- визначення подразнюючої дії аерозолю, крему та гелю при контакті із слизовими оболонками очей;
- визначення наявності/відсутності сенсибілізуючої дії крему та гелю.

Дослідження щодо вивчення токсикологічних характеристик були проведені згідно токсикологічним, біохімічним та статистичним методикам.

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).

Продовження Додатку З

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 сенсибілізуючої дії опрацьованих ЛЗ.

тварин за показником "середньосмертельна доза при надходженні до шлунку" відносяться до малонебезпечних сполук.

Вивчена токсикологічна характеристика опрацьованих ЛЗ (крем, гель, аерозоль) в "гострому" дослідженні на теплокровних тваринах. Середньосмертельна доза ($ЛД_{50}$) при одноразовому нанесенні на шкіру встановлена на рівні > 2500,0 мг/кг. При одноразовому надходженні до ШКТ теплокровних тварин – білих щурів та мишей $ЛД_{50}$ опрацьованих ЛЗ становила > 5000 мг/кг.

Результати проведених досліджень свідчать про відсутність резорбтивно-токсичного впливу, сенсибілізуючих властивостей та подразнюючої дії на слизові оболонки очей, шкірні покриви. Патоморфологічні дослідження органів тварин при вивченні гострої токсичності ЛЗ показали відсутність патологічних змін у внутрішніх органах. З позицій токсикології даний ЛЗ є безпечними.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

За токсикологічними властивостями м'які лікарські засоби (крем, гель, аерозоль) відносяться до малонебезпечних сполук, не мають шкірно-резорбтивних та сенсибілізуючих властивостей, не подразнюють слизові оболонки очей та шкіряні покрови (ГОСТ 12.1.007-76).

Доцент кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика
к.мед.н., доцент М. І. Наумова

Старший викладач кафедри
військової фармації
Української військово-медичної академії,
к. фарм. н., доцент В. О. Тарасенко

Зав. кафедри фармацевтичної технології і
біофармації НУОЗ імені П.Л. Шупика
МОЗ України
д. фарм. н., професор Л. Л. Давтян

Міністерство оборони України Українська військово-медична академія
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ОСОБОВОГО СКЛАДУ ТА СТРОЙОВОГО
С.В. ВРУТ

МОЗ України
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
Підпис М. Наумової, Л. Давтяна
ЗАСВІДЧУЮ
Учений секретар В. Горячук
«____» _____ 20__ р.

Додаток И

З В І Т

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ТА «МІКРОБІОЛОГІЧНА ЧИСТОТА» ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ МІРАМІСТИНУ, ОФЛОКСАЦИНУ, АНЕСТЕЗИНУ ТА CO_2 ЕКСТРАКТУ РОМАШКИ

Визначення антимікробної активності МЛЗ проводили методом дифузії в агаровий гель, згідно ДФУ.

У відповідності з рекомендаціями ВООЗ та тими, що запропоновані ДФУ для оцінки активності препаратів як тест-культури використовували 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 агар АГВ (агар Гвинталя-Ведьминой) для E. Coli, 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 в 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 Мак Фарланда. Відбирали гладкі, або рівномірно пігментовані колонії з характерним ростом і тінкторіальними властивостями при забарвленні за Граммом, пересіювали їх на щільне живильне середовище того ж складу та інкубували в залежності від виду мікроорганізмів протягом 18 – 24 год або 24 – 48 год, відповідно для аеробних та анаеробних бактерій.

При випробувані МЛЗ для досягнення густого газону мікроорганізмів в частину розплавленого поживного середовища при температурі 48 - 50 °С вносили суспензію мікроорганізмів до концентрації 10^7 КУО/мл (колоніє утворюючі одиниці). За допомогою обертового столика на попередньо застиглий стерильний агаровий шар наносили по 5 мл інокульованого поживного середовища і залишали при кімнатній температурі до застигання агару. За допомогою стерильного стержня з внутрішнім діаметром 6 мм робили лунки в двошаровій товщі агаризованого поживного середовища. Після цього в лунки вносили зразки (по 50 мкл спрею; по 50 мкл препарату порівняння), інкубували в термостаті 18-24 год при температурі 30– 35 °С. При вимірюванні (з точністю до 1мм) зон затримки росту тест-культур орієнтувалися на зону повного пригнічення видимого росту тест-мікроорганізмів. Діаметри зон затримки росту тест-культур вимірювали з

Продовження Додатку И

точністю до 1 мм штангенциркулем.

Таким чином, випробування аерозолю з анестезином, мірамістином та офлоксацином під умовною назвою АМО-золь, крему, гелю під умовними назвами АРМ-крем, АРМ-гель, РМ-гель за показником „мікробіологічна чистота" (бактерії - методом мембранної фільтрації, гриби - методом прямого висівання) встановили їх відповідність нормам ДФУ 1.4,5.1.4 як для ГЛЗ: в 1 г МЛЗ загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів менше 10^2 бактерій і грибів сумарно.

Pseudomonas aeruginosa та Staphylococcus aureus і представники родини Escherichia coli відсутні.

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

Старший викладач кафедри
військової фармації
Української військово-медичної академії
к. фарм. н., доцент В.О. Тарасенко

Зав. кафедри фармацевтичної технології і
біофармації НУОЗ імені П.Л. Шупика
МОЗ України
д. фарм. н., професор Л.Л. Давтян

Додаток К1

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Начальник Національного військово-медичного клінічного центру "Головний військовий клінічний госпіталь"
генерал-майор медичної служби
Анатолій КАЗМІРЧУК
«03» 03 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A., Pidlisnyy A.. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N., Drozdova A., Davtian L., Sakhanda I., Bilous M. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у практичній діяльності Фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру "Головний військовий клінічний госпіталь".
5. **Термін впровадження:** «____» _____ 2022року.
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 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 ВМКЦ (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:
Начальник медичного постачання -
начальник фармацевтичного центру
Національного військово-медичного
клінічного центру "Головний військовий
клінічний госпіталь"
полковник медичної служби
«05» 03 2021 року

Руслан ПРИТУЛА

Додаток К$_2$

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Начальник Військово-медичного
клінічного центру Південного регіону
полковник медичної служби
_____ Р. КАЛЬЧУК
«04» 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A., Pidlisnyy A.. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N., Drozdova A., Davtian L., Sakhanda I., Bilous M.. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у практичній діяльності відділу медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону.
5. **Термін впровадження:** «____» грудня 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 Військово-медичного клінічного центру Південного регіону.		

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у практичній діяльності відділів/відділень медичного постачання ВМКЦ (військових госпіталів).

Відповідальний за впровадження:
Заступник начальника Військово-медичного
клінічного центру Південного регіону
з медичного постачання,
полковник медичної служби
«04» 12 20 року

Олексій ГОЛЮК

Додаток К3

ЗАТВЕРДЖУЮ
Начальник Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь)
полковник медичної служби
Володимир ЛОПАЙЧУК
«12» травня 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A., Pidlisnyy A.. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N., Drozdova A., Davtian L., Sakhanda I., Bilous M.. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у практичній діяльності відділу медичного постачання Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь).
5. **Термін впровадження:** «____» травня 2021року.
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 Головного військово-медичного клінічного центру «Центральний клінічний госпіталь»		

7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Помічник начальника Головного центру - начальник відділу медичного постачання
майор медичної служби
«12» травня 2021року
Наталія КОВАЛЬ

Додаток Л$_1$

ЗАТВЕРДЖУЮ
Ректор Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова академік НАМН України, професор
В.М. МОРОЗ
«08» 05 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A., Pidlisnyy A.. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N., Drozdova A., Davtian L., Sakhanda I., Bilous M.. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.
5. **Термін впровадження:** січень–травень 2020 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
професор
«18» травня 2020 року Протокол № 16

О.В. Кривов'яз

Додаток Л$_2$

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи та навчальної роботи Запорізького державного медичного університету
доцент С.А. Моргунцова
«13» 02 2024 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A., Pidlisnyy A.. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N., Drozdova A., Davtian L., Sakhanda I., Bilous M.. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету
5. **Термін впровадження:** «___» протягом 2024 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

«15» 02 2024 року

Додаток Л3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
чл.кор. НАМН України М.Р.Гжегоцький
"24" 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.
3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects / V.Tarasenko, L.Davtian, A.Solomennyy, A.Pidlisnyy. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol/ V.Tarasenko, N.Tachtaulova, O.Shmatenko et al. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

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» і «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском».
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 Л4

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного університету
«Львівська політехніка»
доктор медичних наук, професор
О.Р. ДАВИДЧАК
«22» червня 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A., Pidlisnyy A.. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N., Drozdova A., Davtian L., Sakhanda I., Bilous M.. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри біологічно-активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».
5. **Термін впровадження:** «22» червня 2020 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. завідувач кафедри технології
біологічно-активних сполук, фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»
доктор хімічних наук,
професор
«22» 06 2020 року

В. І. Лубенець

Додаток Л5

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор НУОЗ України
імені П. Л. Шупика
член-кор. НАМН України,
професор
_____ Ю.П. Вдовиченко
«12» 02 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A., Pidlisnyy A.. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N., Drozdova A., Davtian L., Sakhanda I., Bilous M.. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ імені П. Л. Шупика МОЗ України.

5. **Термін впровадження:** «____» травня 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:
Професор кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України
імені П. Л. Шупика
доктор фармацевтичних наук, професор
«12» 02 2021 року А. О. Дроздова

Додаток Л6

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор
Інна ВЛАДИМИРОВА
«05» листопада 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A., Pidlisnyy A.. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N., Drozdova A., Davtian L., Sakhanda I., Bilous M.. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету.
5. **Термін впровадження:** «____» грудня 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 товарознавства
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор
«05» листопада 2021 року
Інна БАРАНОВА

Додаток Л7

ЗАТВЕРДЖУЮ
Ректор Одеського національного
медичного університету
доктор медичних наук, професор
_____ В. М. Запорожан
«22» 05 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A., Pidlisnyy A.. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N., Drozdova A., Davtian L., Sakhanda I., Bilous M.. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** «____» травня 2020 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
«22» 05 2020 року _____ Л. М. Унгурян

Додаток Л8

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. проректора з наукової роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського
доктор медичних наук

О. О. Шевчук
«22» червня 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A., Pidlisnyy A.. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N., Drozdova A., Davtian L., Sakhanda I., Bilous M.. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

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:** «____» протягом 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
«22» червня 2021 року

Т. А. Грошовий

Додаток Л9

ЗАТВЕРДЖУЮ
Начальник Української військово-медичної академії
доктор медичних наук, професор
Валерій САВИЦЬКИЙ
«26» 11 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A., Pidlisnyy A.. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N., Drozdova A., Davtian L., Sakhanda I., Bilous M.. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.
5. **Термін впровадження:** «____» грудня 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:
Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії
доктор фармацевтичних наук, професор

«26» 11 2020 року

Олександр ШМАТЕНКО

Додаток Л10

ЗАТВЕРДЖУЮ:
Проректор з науково-педагогічної роботи Донецького національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Чернишова О.Є.
_____
«02» червня 2022 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** науково-практичне та експериментальне обгрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 – Тарасенко В.О.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Том. 11, № 1(26). С. 69-73.

3.2. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. Tarasenko V., Davtian L., Solomennyy A., Pidlisnyy A.. *Annali d'Italia.* 2020. 1(4). P. 37-39.

3.3. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol. Tarasenko V., Tachtaulova N., Shmatenko O., Goncharenko N., Drozdova A., Davtian L., Sakhanda I., Bilous M.. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. 14 (2). P. 297-300.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** «02» червня 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.

Власноручний підпис Хоменко В.М.
ПІДТВЕРДЖУЮ
«02» червня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри фармації та фармакології
Донецького національного медичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор
«02» червня 2022 року

В. М. Хоменко

Додаток М

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П. Л. ШУПИКА

«УЗГОДЖЕНО»
Директор Департаменту
реалізації політик МОЗ України
_____ А. Гаврилюк
«25» листопада 2019 р.

ОСНОВА ДЛЯ ПЛІВКОУТВОРЮЮЧОГО АЕРОЗОЛЮ

(методичні рекомендації)

Київ – 2019

Додаток $Н_1$

ЗАТВЕРДЖУЮ
Начальник Української військово-медичної академії
полковник медичної служби

В. Л. Савицький
«10» березня 2016 року

Рішення
комісії з питань етики

(Протокол № 2 від 3 березня 2016 р.)
на матеріали дисертаційного дослідження здобувача кафедри військової фармації військово-медичного інституту Української військово-медичної академії Тарасенко Вікторії Олександрівни на тему: «Розробка складу та технології м'яких лікарських форм для стоматології» 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 25 листопада 2013 року № 145, у складі:

голова комісії: начальник кафедри військової токсикології, радіології та медичного захисту Української військово-медичної академії, доктор медичних наук, професор, полковник медичної служби Левченко О.Є.;

члени комісії: професор кафедри військово-профілактичної медицини, доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, працівник ЗС України Хижняк М.І.;

начальник кафедри військової терапії, доктор медичних наук, професор, полковник медичної служби Красюк О.О.

Комісія розглянула матеріали дисертаційного дослідження на тему: «Розробка складу та технології м'яких лікарських форм для стоматології», виконавцем якого є старший викладач кафедри військової фармації військово-медичного інституту Української військово-медичної академії Міністерства оборони України, кандидат фармацевтичних наук, доцент Тарасенко Вікторія Олександрівна.

Згідно наданим на розгляд Комісії матеріалам, дослідження проводилось впродовж 2015-2016 рр.. У дослідженні використовувались наступні методи: системно-оглядовий, бібліографічний, фізико-хімічні, біофармацевтичні, фармакотехнологічні, фармакокінетичні, мікробіологічні, фізико-механічні, статистичний, маркетинг-аналізу та математико-статистичний.

Продовження Додатку $Н_1$

Вказані методи не містять підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та використовувались з урахуванням існуючих етичних норм та стандартів.

Матеріали справи містять всі 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 Тарасенко В.О. до захисту.

Голова комісії:
Начальник кафедри військової токсикології, радіології та медичного захисту Української військово-медичної академії, доктор медичних наук, професор
полковник медичної служби О.С. Левченко

Члени комісії:
Професор кафедри військово-профілактичної медицини, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України
працівник ЗС України М.І. Хижняк

Начальник кафедри військової терапії, доктор медичних наук, професор
полковник медичної служби О.О. Красюк

Додаток $Н_2$

ЗАТВЕРДЖУЮ
Начальник Української військово-медичної академії
полковник медичної служби

Валерій САВИЦЬКИЙ
«11» червня 2021 року

Рішення
комісії з питань етики
(Протокол № 5 від 11 червня 2021 р.)
на матеріали дисертаційного дослідження старшого викладача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії ТАРАСЕНКО Вікторії Олександрівни на тему: «Науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією 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 № 189 від 20 листопада 2018 року (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: «Науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби збройних сил України», виконавцем якого є старший викладач кафедри військової фармації Української військово-медичної академії Міністерства оборони України працівник ЗС України ТАРАСЕНКО Вікторія Олександрівна.

Продовження Додатку Н2

Згідно наданим на розгляд Комісії матеріалам, дослідження проводилось впродовж 2015-2021 рр. У дослідженні використовувались наступні методи: 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 ТАРАСЕНКО В.О. 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

Результати визначення стабільності ЛЗ АРМ-крем у процесі зберігання у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям при температурі + 2 - + 8 ˚С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	В	В	В	В	В	В
pH		5,5 – 7,5	5,64 ±0,03	5,66 ±0,03	5,65 ±0,04	5,66 ±0,02	5,64 ±0,05	5,64 ±0,04
Однорідність		Однорідна маса в'язкої консистенції	В	В	В	В	В	В
Ідентифікація	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	В	В	В	В	В	В
	Бензокаїн / Мірамістин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	В	В	В	В	В	В
Кількісний вміст	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	При випуску від 3,8 мг до 4,2 мг (0,2 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 3,6 мг до 4,4 мг в 1 г препарату	3,82±0,06	3,88±0,04	3,95±0,03	3,92±0,05	3,97±0,03	3,92±0,03
	Бензокаїн	При випуску від 47,5 мг до 52,5 мг (5,0 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 45 мг до 55 мг в 1 г препарату	49,52±0,03	47,82 ±0,02	49,22 ±0,03	49,29 ±0,03	49,6 2 ±0,02	49,54 ±0,03
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,098±0,03	0,099±0,03	0,096±0,04	0,097±0,03	0,098±0,03	0,096±0,02

Продовження Додатку П$_1$

Супровідні домішки: бензокаїн	Амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь яка індивідуальна невідома домішка – не більше 0,1 %; Сума домішок – не більше 1,0 %	В	В	В	В	В	В
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) – не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S.aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Маса вмісту упаковки	Маса вмісту однієї туби має бути від 19,2 - 20,8 г	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру	Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування	Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	В	В	В	В	В	В

Додаток $П_2$

Результати визначення стабільності ЛЗ АРМ-гель у процесі зберігання у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям при температурі + 2 - + 8 °С

Номер серії		101218					
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу				
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	В	В	В	В	В	В
pH		5,5 – 7,5	5,82 ±0,03	5,68 ±0,03	5,66 ± 0,04	5,88 ±0,03	5,99 ±0,05	5,67 ±0,03
Однорідність		Однорідна маса в'язкої консистенції	В	В	В	В	В	В
Ідентифікація	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	В	В	В	В	В	В
	Бензокаїн / Мірамістин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	В	В	В	В	В	В
Кількісний вміст	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	При випуску від 3,8 мг до 4,2 мг (0,2 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 3,6 мг до 4,4 мг в 1 г препарату	3,85±0,06	3,87±0,04	3,85±0,03	3,97±0,05	3,87±0,03	3,92±0,03

Продовження Додатку П$_2$

	Бензокаїн	При випуску від 47,5 мг до 52,5 мг (5,0 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 45 мг до 55 мг в 1 г препарату	49,48±0,03	49,22 ±0,02	49,55 ±0,03	49,11 ±0,03	49,54 ±0,02	49,78 ±0,03
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,099±0,03	0,098±0,03	0,097±0,04	0,098±0,03	0,096±0,03	0,098±0,02
Супровідні домішки: бензокаїн		Амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь яка індивідуальна невідома домішка – не більше 0,1 %; Сума домішок – не більше 1,0 %	В	В	В	В	В	В
Мікробіологічна чистота		Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) –не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Маса вмісту упаковки		Маса вмісту однієї туби має бути від 19,2 - 20,8 г	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру		Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування		Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	В	В	В	В	В	В

Результати визначення стабільності ЛЗ РМ-гель у процесі зберігання у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям при температурі + 2 - + 8 °С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	В	В	В	В	В	В
pH		5,5 – 7,5	5,87 ±0,03	5,67 ±0,03	5,69 ±0,04	5,66 ±0,02	5,64 ±0,05	5,82 ±0,04
Однорідність		Однорідна маса в'язкої консистенції	В	В	В	В	В	В
Ідентифікація	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	В	В	В	В	В	В
	Мірамістин	При випуску від 3,8 мг до 4,2 мг (0,2 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 3,6 мг до 4,4 мг в 1 г препарату	В	В	В	В	В	В

Продовження Додатку П3

Кількісний вміст	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	При випуску від 47,5 мг до 52,5 мг (5,0 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 45 мг до 55 мг в 1 г препарату	3,94±0,06	3,98±0,04	3,95±0,03	3,93±0,04	3,97±0,03	3,95±0,05
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,099±0,03	0,099±0,02	0,098±0,03	0,097±0,02	0,099±0,03	0,096±0,04
Мікробіологічна чистота		Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) −не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) – не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Маса вмісту упаковки		Маса вмісту однієї туби має бути від 19,2 - 20,8 г	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру		Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування		Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	В	В	В	В	В	В

Результати визначення стабільності ЛЗ АРМ-крем у процесі зберігання у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям при температурі + 15 - + 25 ˚С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	В	В	В	В	В	В
pH		5,5 – 7,5	5,66 ±0,03	5,82 ±0,03	5,77 ±0,04	5,95 ±0,02	5,88 ±0,05	5,64 ±0,03
Однорідність		Однорідна маса в'язкої консистенції	В	В	В	В	В	В
Ідентифікація	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	В	В	В	В	В	В
	Бензокаїн / Мірамістин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	В	В	В	В	В	В
Кількісний вміст	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	При випуску від 3,8 мг до 4,2 мг (0,2 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 3,6 мг до 4,4 мг в 1 г препарату	3,83±0,06	3,84±0,04	3,96±0,03	3,95±0,05	3,96±0,03	3,97±0,03

	Бензокаїн	При випуску від 47,5 мг до 52,5 мг (5,0 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 45 мг до 55 мг в 1 г препарату	48,52±0,03	48,82 ±0,02	48,22 ±0,03	48,89 ±0,03	49,45 ±0,02	49,24 ±0,03
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,099±0,02	0,096±0,03	0,096±0,03	0,097±0,02	0,098±0,04	0,096±0,03
Супровідні домішки: бензокаїн		Амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь яка індивідуальна невідома домішка – не більше 0,1 %; Сума домішок – не більше 1,0 %	В	В	В	В	В	В
Мікробіологічна чистота		Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) −не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) − не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Маса вмісту упаковки		Маса вмісту однієї туби має бути від 19,2 - 20,8 г	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру		Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування		Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	В	В	В	В	В	В

Результати визначення стабільності ЛЗ АРМ-гель у процесі зберігання у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям при температурі + 15 - + 25 ˚С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	В	В	В	В	В	В
pH		5,5 – 7,5	5,78 ±0,03	5,85 ± 0,03	5,96 ± 0,04	5,46 ±0,04	5,84 ±0,05	5,37 ± 0,05
Однорідність		Однорідна маса в'язкої консистенції	В	В	В	В	В	В
Ідентифікація	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	В	В	В	В	В	В
	Бензокаїн / Мірамістин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	В	В	В	В	В	В
Кількісний вміст	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	При випуску від 3,8 мг до 4,2 мг (0,2 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 3,6 мг до 4,4 мг в 1 г препарату	3,84±0,06	3,85±0,04	3,96±0,03	3,93±0,05	3,96±0,03	3,95±0,03

	Бензокаїн	При випуску від 47,5 мг до 52,5 мг (5,0 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 45 мг до 55 мг в 1 г препарату	49,85±0,03	47,77 ±0,03	49,66 ±0,03	49,75 ±0,03	49,82 ±0,02	49,53 ±0,03
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,096±0,03	0,099±0,02	0,098±0,04	0,097±0,02	0,097±0,03	0,096±0,03
Супровідні домішки: бензокаїн		Амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь яка індивідуальна невідома домішка – не більше 0,1 %; Сума домішок – не більше 1,0 %	В	В	В	В	В	В
Мікробіологічна чистота		Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) −не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) − не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Маса вмісту упаковки		Маса вмісту однієї туби має бути від 19,2 - 20,8 г	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру		Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування		Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	В	В	В	В	В	В

Результати визначення стабільності ЛЗ РМ-гель у процесі зберігання у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям при температурі + 15 - + 25 ˚С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	В	В	В	В	В	В
pH		5,5 – 7,5	5,75 ±0,03	5,73 ±0,03	5,64 ±0,05	5,84 ±0,02	5,33±0,05	5,64 ±0,03
Однорідність		Однорідна маса в’язкої консистенції	В	В	В	В	В	В
Ідентифікація	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	В	В	В	В	В	В
	Мірамістин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	В	В	В	В	В	В

Продовження Додатку П6

Кількісний вміст	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	При випуску від 3,8 мг до 4,2 мг (0,2 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 3,6 мг до 4,4 мг в 1 г препарату	3,84±0,06	3,97±0,04	3,99±0,03	3,96±0,05	3,99±0,03	3,91±0,04
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,097±0,03	0,099±0,04	0,098±0,03	0,098±0,03	0,098±0,02	0,097±0,03
Мікробіологічна чистота		Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) −не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та пліснеевих грибів (ТУМС) – не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Маса вмісту упаковки		Маса вмісту однієї туби має бути від 19,2 - 20,8 г	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру		Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування		Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	В	В	В	В	В	В

Результати визначення стабільності ЛЗ АРМ-крем у процесі зберігання у банках скляних з темного скла при температурі + 2 - + 8 ˚С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	В	В	В	В	В	В
pH		5,5 – 7,5	5,63 ±0,04	5,68 ±0,03	5,67 ±0,02	5,66 ±0,02	5,69 ±0,05	5,88±0,03
Однорідність		Однорідна маса в'язкої консистенції	В	В	В	В	В	В
Ідентифікація	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	В	В	В	В	В	В
	Бензокаїн / Мірамістин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	В	В	В	В	В	В
Кількісний вміст	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	3,83±0,06	3,85±0,04	3,88±0,03	3,92±0,05	3,99±0,03	3,98±0,03

Продовження Додатку П$_7$

	Бензокаїн	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	49,54±0,03	47,87 ±0,02	49,95 ±0,03	49,34 ±0,03	49,41 ±0,02	49,22 ±0,02
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,096±0,03	0,098±0,03	0,096±0,02	0,096±0,03	0,097±0,02	0,096±0,03
Супровідні домішки: бензокаїн		Амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь яка індивідуальна невідома домішка – не більше 0,1 %; Сума домішок – не більше 1,0 %	В	В	В	В	В	В
Мікробіологічна чистота		Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) – не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Маса вмісту упаковки		Маса вмісту однієї туби має бути від 19,2 - 20,8 г	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру		Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування		Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	В	В	В	В	В	В

Результати визначення стабільності ЛЗ АРМ-гель у процесі зберігання у банках скляних з темного скла при температурі + 2 - + 8 ˚С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	В	В	В	В	В	В
pH		5,5 – 7,5	5,89 ±0,03	5,67 ±0,03	5,95 ±0,04	5,88 ±0,02	5,99 ±0,05	5,64 ±0,03
Однорідність		Однорідна маса в'язкої консистенції	В	В	В	В	В	В
Ідентифікація	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	В	В	В	В	В	В
	Бензокаїн / Мірамістин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	В	В	В	В	В	В
Кількісний вміст	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	3,95±0,06	3,92±0,04	3,93±0,03	3,91±0,05	3,97±0,02	3,92±0,03

Продовження Додатку П$_8$

	Бензокаїн	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	49,95±0,03	47,84 ±0,02	49,28 ±0,03	49,67 ±0,03	49,56 ±0,02	49,67 ±0,03
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,097±0,03	0,099±0,02	0,098±0,02	0,097±0,02	0,098±0,02	0,097±0,02
Супровідні домішки: бензокаїн		Амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь яка індивідуальна невідома домішка – не більше 0,1 %; Сума домішок – не більше 1,0 %	В	В	В	В	В	В
Мікробіологічна чистота		Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) – не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Маса вмісту упаковки		Маса вмісту однієї туби має бути від 19,2 - 20,8 г	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру		Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування		Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	В	В	В	В	В	В

Результати визначення стабільності ЛЗ РМ-гель у процесі зберігання у банках скляних з темного скла при температурі + 2 - + 8 ˚С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	В	В	В	В	В	В
pH		5,5 – 7,5	5,96 ±0,03	5,68± 0,03	5,72 ± 0,04	5,93 ± 0,2	5,77 ±0,05	5,67 ± 0,03
Однорідність		Однорідна маса в'язкої консистенції	В	В	В	В	В	В
Ідентифікація	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	В	В	В	В	В	В
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	В	В	В	В	В	В

Продовження Додатку П9

Кількісний вміст	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	3,89±0,05	3,98±0,04	3,99±0,03	3,99±0,03	3,87±0,03	3,91±0,03
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,097±0,03	0,098±0,03	0,098±0,04	0,099±0,03	0,097±0,03	0,097±0,03
Мікробіологічна чистота		Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) –не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) – не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Маса вмісту упаковки		Маса вмісту однієї туби має бути від 19,2 - 20,8 г	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру		Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування		Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	В	В	В	В	В	В

Результати визначення стабільності ЛЗ АРМ-крем у процесі зберігання у банках скляних з темного скла при температурі + 15 - + 25 ˚С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	В	В	В	В	В	В
pH		5,5 – 7,5	5,86 ±0,03	5,82 ±0,03	5,99 ±0,04	5,75 ±0,02	5,66 ±0,05	5,64 ±0,06
Однорідність		Однорідна маса в’язкої консистенції	В	В	В	В	В	В
Ідентифікація	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	В	В	В	В	В	В
	Бензокаїн / Мірамістин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	В	В	В	В	В	В
Кількісний вміст	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	3,82±0,06	3,88±0,04	3,95±0,03	3,92±0,05	3,97±0,03	3,92±0,03

	Бензокаїн	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	49,52±0,02	47,89 ±0,02	49,27 ±0,03	49,37 ±0,03	49,85 ±0,02	49,94 ±0,03
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,096±0,03	0,098±0,03	0,096±0,03	0,098±0,03	0,098±0,02	0,096±0,03
Супровідні домішки: бензокаїн		Амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь яка індивідуальна невідома домішка – не більше 0,1 %; Сума домішок – не більше 1,0 %	В	В	В	В	В	В
Мікробіологічна чистота		Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) −не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) − не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Маса вмісту упаковки		Маса вмісту однієї туби має бути від 19,2 - 20,8 г	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру		Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування		Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	В	В	В	В	В	В

Результати визначення стабільності ЛЗ АРМ-гель у процесі зберігання у банках скляних з темного скла при температурі + 15 - + 25 ˚С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	В	В	В	В	В	В
pH		5,5 – 7,5	5,75 ±0,03	5,82 ±0,03	5,77 ± 0,03	5,88 ±0,02	5,99 ±0,05	5,97 ±0,02
Однорідність		Однорідна маса в'язкої консистенції	В	В	В	В	В	В
Ідентифікація	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	В	В	В	В	В	В
	Бензокаїн / Мірамістин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	В	В	В	В	В	В
Кількісний вміст	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	3,84±0,06	3,89±0,04	3,96±0,03	3,97±0,05	3,96±0,03	3,95±0,03

	Бензокаїн	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	49,25±0,03	47,17 ±0,02	49,38 ±0,03	49,99±0,03	49,37 ±0,02	49,64 ±0,03
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,099±0,03	0,098±0,03	0,097±0,04	0,098±0,03	0,099±0,03	0,097±0,02
Супровідні домішки: бензокаїн		Амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь яка індивідуальна невідома домішка – не більше 0,1 %; Сума домішок – не більше 1,0 %	В	В	В	В	В	В
Мікробіологічна чистота		Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) −не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) − не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Маса вмісту упаковки		Маса вмісту однієї туби має бути від 19,2 - 20,8 г	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру		Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування		Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	В	В	В	В	В	В

Результати визначення стабільності ЛЗ РМ-гель у процесі зберігання у банках скляних з темного скла при температурі + 15 - + 25 ˚С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	В	В	В	В	В	В
pH		5,5 – 7,5	5,68 ±0,03	5,68 ±0,03	5,77 ±0,04	5,82 ±0,02	5,85 ±0,05	5,64 ±0,05
Однорідність		Однорідна маса в’язкої консистенції	В	В	В	В	В	В
Ідентифікація	Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	В	В	В	В	В	В
	Мірамістин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	В	В	В	В	В	В

Продовження Додатку П12

Кількісний вміст								
Co_2 екстракт ромашки (хамазулен)	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	3,95±0,06	3,91±0,04	3,94±0,03	3,93±0,05	3,94±0,03	3,78±0,03
Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,099±0,03	0,098±0,03	0,097±0,04	0,098±0,03	0,099±0,03	0,097±0,02
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) – не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Маса вмісту упаковки	Маса вмісту однієї туби має бути від 19,2 - 20,8 г	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру	Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування	Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	В	В	В	В	В	В

Результати визначення стабільності ЛЗ АМО-золь у аерозольних балонах при температурі + 2 - + 8 ˚С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Прозора, безбарвна або злегка жовтуватого кольору рідина зі специфічним запахом	В	В	В	В	В	В
pH		3,5 – 5,5	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
Ідентифікація	Бензокаїн / Мірамістин / Офлоксацин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	В	В	В	В	В	В
Кількісний вміст	Офлоксацин	При випуску від 0,95 мг до 1,05 мг (0,05 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,9 мг до 0,1 мг в 1 г препарату	0,98±0,08	0,99±0,07	0,97±0,07	0,98±0,08	0,99±0,08	0,96±0,07
	Бензокаїн	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	48,54±0,03	48,80±0,02	49,01 ±0,03	49,55 ±0,03	49,52±0,02	48,51±0,03
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,097±0,03	0,098±0,03	0,099±0,04	0,098±0,03	0,097±0,03	0,096±0,02

Продовження Додатку $П_{13}$

Супровідні домішки: бензокаїн	Амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь яка індивідуальна невідома домішка – не більше 0,1 %; Сума домішок – не більше 1,0 %	В	В	В	В	В	В	В
Кольоровість	Забарвлення препарату має бути не інтенсивніше за еталон Y_6	В	В	В	В	В	В	В
Товщина плівки, мкм	100 – 200 мкм	163±2,49	165±2,52	165±2,47	166±2,51	166±2,53	164±2,48	
Відносна густина, г/см^3	$1,40000 \bullet 10^{-3} – 1,43000 \bullet 10^{-3}$	1,40773 ± 0,003	1,40773 ±0,001	1,40774 ±0,003	1,40774 ±0,002	1,40774 ±0,004	1,40773 ± 0,003	
Динамічна в`язкість, мПа с	20 – 40	29,18±1,92	29,19±1,84	29,17±1,79	28,98±1,91	28,97±1,94	29,88±1,92	
Визначення середньої маси препарату в одній дозі	Середня маса однієї дози має бути від 200 мг до 300 мг	В	В	В	В	В	В	
Визначення відсотку виходу вмісту балона	Не менше 90 % від маси вмісту балону	В	В	В	В	В	В	
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) –не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г.	В	В	В	В	В	В	

Продовження Додатку $П_{13}$

Тиск всередині контейнера	0,4 МПа	В	В	В	В	В	В
Перевірка клапана	Клапан повинен відкриватися при натисканні на розпилювач, надітий на шток клапана і відразу герметично закриватися після припинення натискання. Виділення вмісту повинно проходити тільки через отвір розпилювача. Витікання препарату при закритому клапані не допускається	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру	Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування	Аерозольні балони	В	В	В	В	В	В

Результати визначення стабільності ЛЗ АМО-золь у аерозольних балонах при температурі + 15 - + 25 ˚С

Номер серії		101218						
Найменування показника		Специфікація	Дата аналізу					
			10.12.18	11.03.19	10.09.19	10.03.20	11.09.20	15.03.21
Опис		Прозора, безбарвна або злегка жовтуватого кольору рідина зі специфічним запахом	В	В	В	В	В	В
pH		3,5 – 5,5	4,48 ± 0,04	4,85 ±0,03	4,77 ± 0,03	4,92 ±0,03	4,91 ±0,02	4,94 ±0,04
Однорідність		Однорідний	В	В	В	В	В	В
Ідентифікації	Бензокаїн / Мірамістин / Офлоксацин	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразку	В	В	В	В	В	В
Кількісний вміст	Офлоксацин	При випуску від 0,95 мг до 1,05 мг (0,05 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,9 мг до 0,1 мг в 1 г препарату	0,98±0,08	0,99±0,07	0,97±0,07	0,98±0,08	0,99±0,08	0,96±0,07
	Бензокаїн	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	48,44±0,02	47,89±0,04	49,65 ±0,03	49,33 ±0,03	49,62±0,03	48,76±0,03
	Мірамістин	При випуску від 0,095 мг до 1,105 мг (0,005 мг ± 10 %), протягом терміну зберігання – від 0,09 мг до 0,11 мг в 1 г препарату	0,099±0,03	0,096±0,03	0,096±0,04	0,098±0,03	0,097±0,03	0,099±0,02

Продовження Додатку П14

Супровідні домішки: бензокаїн	Амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь яка індивідуальна невідома домішка – не більше 0,1 %; Сума домішок – не більше 1,0 %	В	В	В	В	В	В
Кольоровість	Забарвлення препарату має бути не інтенсивніше за еталон Y_6	В	В	В	В	В	В
Товщина плівки, мкм	100 – 200 мкм	155±1,58	155±1,54	155±1,52	155±1,57	156±1,55	157±1,54
Відносна густина, г/см^3	$1,40000 \cdot 10^{-3} – 1,43000 \cdot 10^{-3}$	1,40773 ± 0,003	1,40773 ±0,001	1,40774 ±0,003	1,40774 ±0,002	1,40774 ±0,004	1,40773 ± 0,003
Динамічна в`язкість, мПа с	20 – 40	29,18±1,92	29,19±1,84	29,17±1,79	28,98±1,91	28,97±1,94	29,88±1,92
Визначення середньої маси препарату в одній дозі	Середня маса однієї дози має бути від 200 мг до 300 мг	В	В	В	В	В	В
Визначення відсотку виходу вмісту балона	Не менше 90 % від маси вмісту балону	В	В	В	В	В	В

Продовження Додатку П14

Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше 10^2 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісеневих грибів (ТУМС) – не більше 10^1 КУО/г. Не допускається наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г	В	В	В	В	В	В
Тиск всередині контейнера	0,4 мПа	В	В	В	В	В	В
Перевірка клапана	Клапан повинен відкриватися при натисканні на розпилювач, надітий на шток клапана і відразу герметично закриватися після припинення натискання. Виділення вмісту повинно проходити тільки через отвір розпилювача. Витікання препарату при закритому клапані не допускається	В	В	В	В	В	В
Герметичність контейнеру	Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В	В
Упакування	Аерозольні балони	В	В	В	В	В	В

Додаток С

Список публікацій здобувача Тарасенко Вікторії Олександрівни за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

Список публікацій здобувача

Статті у наукових фахових виданнях України

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

2. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О., Укадике Ченемере. Некоторые вопросы реологии мягких лекарственных форм. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2012. № 21 (4). С. 430–438. (*Особистий внесок:* планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання статті).

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

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

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

6. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників

крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. № 11 (1/26). С. 69–73. (*Особистий внесок:* планування та виконання досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

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

8. Дослідження мікробіологічної чистоти крему з мірамістином, анестезином і CO_2 екстрактом ромашки для застосування у хірургічній практиці / Л. Л. Давтян, О. П. Шматенко, В. О. Тарасенко, О. М. Власенко та ін. *Фармацевтичний журнал.* 2018. № 5–6. С. 80–89. (*Особистий внесок:* планування та виконання досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

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

10. Давтян Л. Л., Шматенко А. П., Тарасенко В. А., Руденко Е. Н. Микробиологические исследования CO_2 экстракта ромашки в составе комбинированной мягкой лекарственной формы для лечения раневого процесса. *Здоров'я суспільства.* 2018. № 7 (5–6). С. 267–272. (*Особистий внесок:* приготування зразків препарату, участь в обговоренні експериментального матеріалу, оформлення статті до друку).

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

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

12. Тарасенко В. О., Підлісний О. В., Козіко Н. О., Соломенний А. М. Обґрунтування технологічних параметрів ведення процесу виготовлення крему для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань шкіри. *Здоров'я суспільства*. 2019. № 8 (5–6). С. 186–192. (*Особистий внесок:* приготування зразків препарату, участь в обговоренні експериментального матеріалу, оформлення статті до друку).

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

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

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

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

17. Тарасенко В. О. Дослідження кінетики вивільнення активних

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

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

Статті в міжнародних фахових виданнях

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

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

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

22. The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, D. Volokh, A. Solomennyi, L. Davtian et al. *Journal of Global Pharma Technology.* 2020. № 12 (06). P. 32–36.

(Web of Science). (*Особистий внесок:* приготування зразків препарату, участь в обговоренні експериментального матеріалу, оформлення статті до друку).

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

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

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

Статті в інших виданнях

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

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

28. Власенко И. А., Тарасенко В. А., Подлесный А. В., Давтян Л. Л.

Маркетинговый аудит дерматологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины. *Рецепт.* 2019. № 22 (6). P. 924–927. *(Особистий внесок:* аналіз ринку ЛЗ групи D для дерматології, аналіз та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні та оформленні статті до друку).

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

Патенти

30. Лікарський засіб у формі плівкоутворювального аерозолю антимікробної та анестезуючої дії / Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко, А. О. Дроздова, О. П. Шматенко : пат. 142295 Україна: МПК A61K 9/12. № u 2019 11996; заявл. 18.12.19; опубл. 25.05.2020. Бюл. № 10. (*Особистий внесок:* патентний пошук, розробка методики, підготовка формули та опису до патенту).

31. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної протизапальної та анестезуючої дії / Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко, А. О. Дроздова, О. П. Шматенко : пат. 142740 Україна: МПК A61K 9/00. № u 201912252; заявл. 26.12.19; опубл. 25.06.2020. Бюл. № 12. (*Особистий внесок:* патентний пошук, розробка методики, підготовка формули та опису до патенту).

32. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії / Л. Л. Давтян, О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, В. О. Тарасенко, А. М. Соломенний, Н. О Козіко : пат. 142340 Україна: МПК A61K 9/06. № 202000232; заявл. 15.01.20; опубл. 25.05.20, Бюл. № 10. (*Особистий внесок:* патентний пошук, розробка методики, підготовка формули та опису до патенту).

Монографії

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

Посібники

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

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

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

Методичні рекомендації

37. Давтян Л. Л., Шматенко О. П., Тарасенко В. О. Основа для плівкоутворювального аерозолю : метод. реком. Київ, 2019. 18 с. (*Особистий внесок*: пошук, обробка та узагальнення первинного матеріалу, написання методичних рекомендацій, участь в оформленні та їх виданні).

Тези доповідей

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

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

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

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

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

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

44. Шматенко В. В., Трохимчук В. В., Тарасенко В. О. Актуальність створення антибактеріальної мазі з протизапальною та анестезуючою дією при

веденні бойових дій в умовах антитерористичної операції. *Досвід організації мед. забезпечення ЗС України та інших військових формувань у ході АТО* : зб. тез доп. наук.-практ. конф., м. Київ, 16–17 квіт. 2015 р. Київ, 2015. С. 126–127.

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

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

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

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

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

50. Тарасенко В. О., Шматенко В. В., Давтян Л. Л. Використання м'яких лікарських засобів в умовах проведення антитерористичної операції в Україні. *Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та*

косметичній практиці : матеріали Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 29–30 берез. 2018 р. Харків, 2018. С. 248–255.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

63. Підлісний О. В., Тарасенко В. О., Соломенний А. М. Технологічні аспекти створення м’яких лікарських засобів для лікування гнійних ран. *Здоров’я людини у сучасному світі : питання мед. науки та практики* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 15–16 трав. 2020 р. Одеса, 2020. С. 23–28.

64. Підлісний О. В., Тарасенко В. О., Соломенний А. М., Притула Р. Л. Обґрунтування вибору основи при виготовленні м’якого лікарського засобу у формі крему. *Реформування та розвиток гуманітарних та природничих наук* : матеріали II наук.-практ. конф., м. Полтава, 22–23 трав. 2020 р. Херсон, 2020. Ч. II. С. 110–113.

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

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