

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Остащенко Тетяна Миколаївна**

УДК: 615.014.22:615.216.2

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої  
та протизапальної дії**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



\_\_\_\_\_ Т. М. Остащенко

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

Київ – 2024

## АНОТАЦІЯ

**Остащенко Т. М. Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

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

Дисертаційну роботу присвячено розробки складу, технології та дослідженню лікарських засобів (ЛЗ) у формі крему та мазі з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки з анестезуючою, протизапальною, антимікробною дією для лікування ран на підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень.

Проведено аналітичний огляд даних літературних джерел щодо етіології, патогенезу та сучасних підходів до лікування ран. Враховуючи етіопатогенез ранового процесу та те, що існуючі препарати, в основному, є монокомпонентними та не враховують перебіг ранового процесу, нами на основі бібліосемантичного та аналітичного методів досліджень визначено актуальність розробки багатокомпонентних ЛЗ з використанням субстанції синтетичного та рослинного походження, які були ефективними та безпечними для лікування ранового процесу.

Під час проведення аналітичного огляду даних літературних джерел визначено доцільність використання субстанцій антимікробної, протизапальної (СО<sub>2</sub> екстракту ромашки), анестезуючої (лідокаїну гідрохлорид), протизапальної (ібупрофен) та регенеруючої, ранозагоювальної (метилурацил) дії. Таке сполучення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у складі ЛЗ буде сприяти загоєнню ран в більш короткий термін

лікування за рахунок їх синергетичної дії, що надасть можливість використовувати дані АФІ при розробці м'яких лікарських засобів (МЛЗ) для лікування ран шкіри різної етіології.

У результаті маркетингового аналізу фармацевтичного ринку України визначено, що імпортозаміщення й надалі залишається актуальною проблемою фармації, що обумовлено переважною кількістю готових ЛЗ: 3841 найменувань вітчизняного виробництва і 7647 – іноземного виробництва. Аналіз асортименту ЛЗ, що містять лідокаїну гідрохлорид, показав наявність 66 найменувань ЛЗ у формі розчинів, твердих ЛФ, спреїв та м'яких ЛФ (МЛФ) - 12 найменувань. До складу 66 найменувань ЛЗ входять 26 активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що відносяться до різних фармакологічних груп, у тому числі три - містять АФІ рослинного походження. Кількість допоміжних речовин у складі 12 найменувань м'яких ЛЗ дорівнює 46: поверхнево-активні речовини (ПАР), полімери, гідрофільно-неводні розчинники (ГНР) тощо. ЛЗ, що містять лідокаїну гідрохлорид, відносяться до 8 груп і 12 підгруп класифікаційної системи АТС.

Кількість ЛЗ, що містять метилурацил, нараховує 17 найменувань і представлені у формі твердих та МЛФ (8 найменувань). Із 8 найменувань МЛЗ у формі мазі – мазь Левоміколь (6 найменувань) представлені різними фірмами виробниками. До складу 8 найменувань м'яких ЛЗ входять 4 АФІ: тримекаїн, сульфадиметоксин, мірамістин та хлорамфенікол. А допоміжними речовинами є ПЕГ 400, ПЕГ 1500, ПГ, полоксамер, спирт цетиловий, спирт стеариловий та вода очищена. Лікарські засоби, що містять метилурацил відносяться до АТС групи D – Дерматологічні засоби.

Наступним АФІ, що нами планується ввести до складу комбінованого ЛЗ, є ібупрофен. Кількість зареєстрованих ЛЗ, що містять ібупрофен, нараховує 147 найменувань, з них 8 – у формі м'яких ЛЗ, що складає 5,44 % від усіх ЛФ. Серед 8 найменувань МЛЗ 50 % представлені монопрепаратами: 1 крем і 3 гелі. Інші 50 % містять комбінації ібупрофену з левоментолом (3 найменування) та ібупрофену з глюкозаміну гідрохлоридом й алантоїном (1

найменування). Необхідно відмітити, що у двох ЛЗ ментол і левоментол до складу ЛФ входять як допоміжні речовини. Лікарські засоби, що містять ібупрофен належать до 1 групи та 4 підгруп класифікаційної системи АТС.

Кількість допоміжних речовин, що входять до складу МЛЗ складають: мазей – 20, кремів – 40 і гелів – 27 найменувань. Найбільшу кількість допоміжних речовин використовують у складі крему, найменшу – у складі гелю. Це пояснюється самою ЛФ та залежить від дисперсійного середовища ЛФ.

Поверхнево-активні речовини, що широко застосовують у технології МЛФ, здатні врегулювати біодоступність АФІ, стабілізувати дисперсну систему, підвищуючи їх стійкість у результаті зниження поверхневого натягу на межі розділу фаз, тощо. Вибір ПАР та їх концентрацію визначають через систему гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ). Експериментально нами отримано емульсії, використовуючи емульгатори першого і другого роду. При цьому метою нашого дослідження стало отримання прямої емульсії о/в. Для цього теоретичними розрахунками нами обрано таку кількість емульгаторів, щоб емульсія мала показник ГЛБ 9 – 12 (пряма емульсія). Вибір емульсії першого роду (о/в) обумовлено тим, що препарати для лікування ран на основі даних емульсій не перешкоджають газообміну, сприяють зволоженню рани, добре змішуються з ексудатами рани. Як олійна фаза нами обрана олія вазелінова з ГЛБ 10-11.

Одним із фармацевтичних факторів, що впливає на ефективність препарату, є допоміжні речовини. Тому в першу чергу нами вивчено залежність якості емульсії від комплексу емульгаторів I і II роду. Емпірично було визначено 15 модельних емульсій з комбінацією емульгаторів I і II роду у співвідношенні 1:1 з загальною кількістю 5 %. Зразки емульсії 2, 9, 10, 14 і 15 характеризуються як стабільні та мають значення ГЛБ 10,25; 10,38; 10,50; 10,41 і 10,54 відповідно. Враховуючи загальновідомі підходи щодо стабілізації емульсій типу о/в з використанням комплексу емульгаторів при співвідношенні гідрофільних і гідрофобних речовин 7:3, нами у подальшому

вивчена стабільність модельних емульсій 2, 9, 10, 14, 15 при співвідношенні гідрофільних і гідрофобних емульгаторів 7 до 3 відповідно як безпосередньо після виготовлення, так і протягом 3 діб зберігання у природних умовах. Модельний зразок 2 виявив ознаки розшарування, система показала нестабільність, тому нами даний модельний зразок 2 виведено з експерименту. Інші зразки були стабільними.

З метою вибору оптимального складу емульсії, нами вивчено анестезуючу активність на моделі анестезії ока кроля. Для цього до складу модельних зразків емульсії 9, 10, 14 і 15 введено лідокаїну гідрохлорид у формі розчину у воді при концентрації 30 мг/г, що відповідає концентрації лідокаїну гідрохлориду у ЛЗ Офлокаїн-Дарниця мазь. Дослідження проводили методом *in vivo* на кролях-самцях. Визначено, що швидкість анестезуючої дії модельних зразків 9, 10, 14 і 15 настає через 90 – 93 с при тривалості анестезії 190 – 192 с.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення кінетики вивільнення АФІ (метод *in vitro*) з модельних зразків 9, 10, 14, 15. Для цього до складу модельних зразків введено лідокаїну гідрохлорид у кількості 30 мг/г у формі розчину у воді. Встановлено, що кінетична поведінка вивільнення АФІ з модельних зразків 9, 10, 14 і 15 практично однаково, а на 300 хв експозиції (*in vitro*) лідокаїну гідрохлорид майже повністю вивільняється з основи.

Для того, щоб уповільнити кінетику вивільнення лідокаїну гідрохлориду, необхідно отримати більш в'язку емульсію або заключити АФІ в полімерну оболонку, яка буде сприяти уповільненню процесу вивільнення активної речовини. Теоретичні розрахунки ГЛБ емульсії показали доцільність використання емульсії наступного складу: олія вазелінова 20,0; цетиловий спирт 2,0; кислота стеаринова 3,0; МСГ 3,0; Emulight 1,0 (модельний зразок 16). Отримана емульсія при даному співвідношенні ПАР та олії вазелінової витримала випробування термо- і колоїдної стабільності протягом терміну зберігання – 3 доби. Кінетичні дослідження даного зразка

показали, що вивільнення лідокаїну гідрохлориду з модельного зразка 16 відбувається повільніше, ніж із зразків 9, 10, 14 і 15. На 60 хв експозиції кількість лідокаїну гідрохлориду, що вивільнився, складає 21 %, з 60 хв до 120 хв відбувається більш активне вивільнення АФІ, що дорівнює 49,3 %. А з 120 хв уповільнюється процес вивільнення лідокаїну гідрохлориду з 49,3 % до 66 % (на 240 хв) і до 81 % (300 хв). Тобто комбінування ПАР у складі модельного зразка забезпечує уповільнення процесу вивільнення лідокаїну гідрохлориду у середньому в 1,33 рази у порівнянні з кінетикою вивільнення АФІ із зразків 9, 10, 14 і 15. Модельний зразок 16 представляє мазь.

Також з метою більш рівномірного вивільнення АФІ з основи, нами до складу модельного зразка 16 введено полімер натрій-карбоксиметилцелюлозу (Na-КМЦ) – модельний зразок 17 (крем), що підтверджено кінетикою вивільнення АФІ з основи.

Методами *in vitro* та *in vivo* обґрунтована концентрації АФІ – лідокаїну гідрохлориду 2 %, ібупрофену 4 % та метилурацилу 4 % при наступному технологічному способу введення їх до основи: лідокаїну гідрохлорид – у формі розчину в Na-КМЦ, метилурацил у формі суспензії з ПАР та вазеліновою олією, а ібупрофен – суспензії з ПЕГ 400 (крем). Особливість технологічного способу введення АФІ до складу мазі полягає у тому, що лідокаїну гідрохлорид введено до складу основи у форми розчину у воді (мінімальна кількість води), метилурацил – у формі суспензії з ПАР та вазеліновою олією, а ібупрофен – суспензії з ПЕГ 400 (мазь).

Отже, за результатами дослідження нами обґрунтовано склад МЛЗ у формі крему: Ібупрофену 4,0; Метилурацилу 4,0; СО2 екстракту ромашки 4,0; Лідокаїну гідрохлориду 2,0; Кислоти стеаринової 3,0; МСГ 3,0; Цетилового спирту 2,0; Na-КМЦ 2,0; Emulight 1,0; ПЕГ 400 7,0; Олії вазелінової 20,0; Води очищеної до 100,0 та мазі: Ібупрофену 4,0; Метилурацилу 4,0; СО2 екстракту ромашки 4,0; Лідокаїну гідрохлориду 2,0; Кислоти стеаринової 3,0; МСГ 3,0; Цетилового спирту 2,0; Emulight 1,0; ПЕГ 400 7,0; Олії вазелінової 20,0; Води очищеної до 100,0.

Вивчено кінетику вивільнення АФІ в залежності від технологічного методу введення їх до основи. Аналіз отриманих експериментальних даних показав зменшення показника константи швидкості вивільнення для всіх АФІ. Так, даний показник зменшуються від  $1,33 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$  до  $1,66 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  для лідокаїну гідрохлориду (крем) та – від  $1,64 \cdot 10^{-6} \text{сек}^{-3}$  до  $5,16 \cdot 10^{-6} \text{сек}^{-1}$  (мазь). Від  $8,44 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$  до  $1,02 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  (крем) та від  $9,36 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$  до  $2,06 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  (мазь) зменшується константа швидкості вивільнення для ібупрофену. А для метилурацилу даний показник зменшується від  $1,04 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$  до  $1,15 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  (крем) та від  $1,11 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$  до  $1,03 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  (мазь). Це вказує на те, що у часі буде спостерігатися поступове зменшення біодоступності для всіх АФІ, що вивчається. Встановлено, що вивільнення АФІ з основи характеризується значними величинами періоду напіврозпаду. Дані свідчать про те, що препарат має певну пролонгуючу дію. Це, на наш погляд, пов'язано з технологією виготовлення препарату.

Вивчення залежності антимікробної активності препарату від технології виготовлення показало доцільність введення метилурацилу до сплаву ПАР з олією вазеліноюю; ібупрофену – у формі суспензії з ПЕГ 400; лідокаїну гідрохлориду – у формі водного розчину з наступним додаванням Na-КМЦ; CO<sub>2</sub> екстракт ромашки – в останню чергу до готової маси (крем). А до складу мазі лідокаїну гідрохлорид введено у формі водного розчину (мінімальна кількість води), метилурацил – до сплави ПАР з олією вазеліноюю; ібупрофену – у формі суспензії з ПЕГ 400; а CO<sub>2</sub> екстракт ромашки – в останню чергу до готової маси мазі.

Реологічними дослідженнями встановлено задовільний ступінь розрідження крему при нанесенні на шкіру ( $K_{d1} = 33,62 \%$ ) та при технологічній обробці ( $K_{d2} = 54,26 \%$ ). Коефіцієнт динамічного розрідження  $K_{d2} > K_{d1}$ . Це пояснюється тим, що розрідження системи відбувається при високих швидкостей деформації. При 25 °С крем можна характеризувати як в'язко-пружне тверде тіло, що виключає самовільний плин крему з туби, а невисоке значення межі плинину 13,39 Па вказує на легку екструзію з туби та

високу розподільну здатність по поверхні шкіри при намазуванні.

Розроблено технологічний процес виготовлення крему та мазі під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь», визначені критичні параметри технологічного процесу. Технологію ЛЗ «МІЛР-крем» апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (м. Харків) та виробничих аптек, що підтверджено документально щодо відтворення процесу його виробництва (виготовлення).

Проведені фізико-хімічні дослідження МЛЗ «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь» дозволило встановити специфікаційні характеристики ЛЗ протягом 27 міс. зберігання при температурі не вище 25 °С.

Розробка нового ЛЗ передбачає всебічне вивчення фармако-технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей препарату, а також вивчення показників «гостра» токсичність та специфічна активність. Серед біофармацевтичних досліджень особливу увагу звертають на вивчення кінетики вивільнення активних речовин з основи методом *in vivo*.

Фармакокінетичними дослідженнями (*in vivo*) встановлено, що препарат має місцеву дію. Визначення вмісту АФІ у шкірі з м'язовими тканинами при аплікаційному нанесенні препарату дозволило встановити 17 фармакокінетичних параметрів та довести, що ЛЗ «МІЛР-крем» має місцеву дію.

Терапевтична дія препарату можлива при умови вивільнення АФІ з основи, попадання їх у мішені тканин, в яких відбувається їх специфічна дія. Біодоступність препарату включає визначення вивільнення та розчинення АФІ в місці поглинання препарату та дорівнює 1% (метилурацил); 1% (ібупрофен) та 75 % (лідокіаїну гідрохлорид) при швидкості біологічної доступності 0,00000574 мкг/мл хв (метилурацил); 0,0000346 мкг/мл хв (ібупрофен) та 0,0028875 мкг/мл хв (лідокіаїну гідрохлорид). Терапевтичний ефект ЛЗ пов'язаний з його концентрацією у тканинах (препарат місцевої дії), однак ця залежність не є прямопропорційною. За умови періодичного



введення ЛЗ кожна наступна доза повинна вводиться до того, як завершиться елімінація попередньої. Призначення лікарського препарату хворим пов'язано з вирішенням чотирьох задач, які кількісно характеризуються перемінними величинами: кількістю препарату, що вводиться в організм одномоментно, вибором шляху введення препарату, інтервалом між послідовними дозами і періодом введення препарату.

Вивчення мікробіологічної чистоти препарату під умовною назвою «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь» протягом терміну зберігання (27 міс.) показав відповідність даного показника вимогам ДФУ.

Результати фармакологічних досліджень ЛЗ «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь» показали безпечність (V клас токсичності – практично нетоксичні речовини) за класифікацією О. В. Стефанова) та специфічну (антиальтеративна, антиексудативна) активність.

**Ключові слова:** ефективність та безпечність лікарських засобів, маркетингові дослідження, фармацевтичний ринок, м'яка лікарська форма, мазь, крем, гель, емульсія, фармацевтична розробка, технологія виготовлення, технологічний процес, фармакотехнологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні дослідження, фармакокінетика, методи *in vitro*, *in vivo*, антимікробна активність, спосіб введення, активний фармацевтичний інгредієнт, допоміжні речовини, суспензія, розчин, основа, специфічна активність.

#### *Список публікацій здобувача*

#### **Статті у наукових фахових виданнях України**

1. Остащенко ТМ, Дроздова АО. Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів. Фармацевт. журн. 2022;77(3):71-6. DOI: 10.32352/0367-3057.3.22.08. (Особистий внесок: проведення реологічних досліджень, обробка, узагальнення результатів експерименту, написання статті).

2. Остащенко ТМ, Луцька АВ. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо

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

3. Остащенко ТМ. Фармакологічні дослідження як доказова база терапевтичної ефективності та безпечності лікарського засобу у формі крему. *Укр. журн. військ. медицини.* 2023;4(1):157-61. DOI: 10.46847/ujmm.2022.4(3)-157.

4. Остащенко ТМ. Розробка методик оцінки технологічної якості лікарського засобу у формі мазі. *Укр. журн. військ. медицини.* 2023;4(2):100-5. DOI: 10.46847/ujmm.2023.2(4)- 100.

5. Остащенко ТМ, Комаровська-Порохнявець ОЗ, Лубенець ВІ. Антимікробна активність фармацевтичної композиції залежно від технології виготовлення. *Укр. журн. військ. медицини.* 2023;4(3):148-52. doi 10.46847/ujmm.2023.3(4)-148. (Особистий внесок: постановка дослідження, інтерпретація, узагальнення отриманих результатів, написання статті).

6. Остащенко ТМ. Вивчення фармакокінетичних показників лікарського засобу під умовною назвою «МІЛР-крем» методом *in vivo*. *Укр. журн. військ. медицини.* 2023; 4(4):150-5. DOI:10.46847/ujmm.2023.4(4)-150.

#### **Статті в іноземних виданнях**

1. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Tarasenko V. Medical and pharmaceutical care of the wounded and injured. *Arch Pharm Pract.* 2023 Jan-March;14(1):92-8. <https://doi.org/10.51847/EBI3mZuG4W> (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка та узагальнення отриманих результатів).

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

## Патенти

1. Патент України на корисну модель №155359 «Спосіб одержання мазі для лікування ран у хірургічній практиці» від 21.02.2024

2. Опублікована заявка *на винахід a2023 03281* «Мазь комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії для лікування ран у хірургічній практиці», яка пройшла формальну експертизу та проходить кваліфікаційну експертизу.

## Тези доповідей

1. Ostashchenko T. Staging of the wound process and medical and biological requirements to drugs for local treatment of wounds. In: Proceedings of the XVII International scientific and practical conference Multidisciplinary academic notes. Theory, methodology and practice». 2022 May 03-06; Tokyo. Tokyo; 2022. p. 727-9. doi: 10.46299/ISG.2022.1.17.

2. Остащенко Т. Вивчення гострої токсичності фармацевтичної композиції антимікробної дії для лікування ран. In: Proceedings of the XVI International scientific and practical conference Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them; 2022 April 26-29; Athens, Greece. Athens; 2022. p. 552-4. doi: 10.46299/ISG.2022.1.16.

3. Ostashchenko T. Features and consequences of combat injuries in military servants. In: Proceeding of the XX International scientific and practical conference Problems of science and practice, tasks and ways to solve them; 2022 May 24-26; Warsaw, Poland. Warsaw; 2022. p. 592-3. doi: 10.46299/ISG.2022.1.20.

4. Ostashchenko T. Aspects technologiques et biopharmaceutiques du Développement de médicaments doux pour le Traitement des plaies infectées. In: Proceedings of the XII international scientific and practical conference Actual priorities of modern science, education and practice. 2022 March 29-April 01; Paris, France. Paris; 2022. p. 649-51. doi: 10.46299/ISG.2022.1.12.

5. Остащенко Т. Доцільність фармацевтичної розробки лікарських засобів анестезуючої та протизапальної дії для лікування ранового процесу. Укр. журн. військ. медицини. 2022;3(3 Дод. Матеріали V наук.-практ. конф. з

міжнар. участю Академічні читання імені Володимира Паська в рамках 31-ої Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH 2022; Київ; 2022 Жовт 06):127.

6. Остащенко Т. Підходи до вибору оптимального складу основи мазі. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Запорізький фармацевтичний форум–2022. 2022 Листоп 17-18; Запоріжжя. Запоріжжя: Запоріж. держ. мед. ун-т; 2022. с. 74.

7. Остащенко ТМ, Дроздова АО. Біль, місцеві анестетики та лікарські препарати В: Тези доп. X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича Сучасні досягнення фармацевтичної технології. 2023 Трав 10-11; Харків. Харків; 2023. с. 74. (Особистий внесок: аналіз, обробка та узагальнення отриманих результатів).

8. Остащенко Т. Вивчення фармакологічних досліджень терапевтичної ефективності та безпечності лікарського засобу у формі крему. В: Тези доп. наук.-практ. конф. молодих вчених Укр. військ.-мед. акад. Актуальні аспекти військової охорони здоров'я – наукові досягнення молоді. 2023 Трав 18-19; Київ. Київ: УВМА; 2023. Ч. II. с. 62-4.

10. Остащенко ТМ. Технологічні стадії виробництва лікарського засобу у формі крему під умовною назвою «МІЛР-крем». Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(3 Дод Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю Академічні читання імені Володимира Паська в рамках 32-ої Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH 2022; Київ; 2022 Жовт 04-05):116-7.

### **Монографія**

1. Ostashchenko T. Theoretical aspects creation of soft medicines for treatment of wounds. Trends and prospects of scientific thought in medicine: collective monograph. In: International Science Group. Boston: Primedia eLaunch; 2022. p. 162-80. doi: 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1.

### Навчальний посібник

1. Остащенко ТМ, Соломенний АМ, Томчук ВВ, Шматенко ОП, Кортинюк РС, Давтян ЛЛ, та ін.; Укр. військ.-мед. акад., Нац. ун-т охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Прикладні аспекти фітотерапевтичної рецептури: навч. посіб. Київ: Людмила; 2023. 371 с (Особистий внесок: написання розділу 1).

### SUMMARY

*Ostashchenko T. M.* Development of composition and technology of dosage forms of local anesthetic and anti-inflammatory action – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

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

The dissertation is devoted to the development of the composition, technology and research of medicinal products (drugs) in the form of lidocaine cream and ointment hydrochloride, ibuprofen, methyluracil and CO<sub>2</sub> chamomile extract with an anesthetic, anti-inflammatory, antimicrobial effect for the treatment of wounds based on a complex of pharmacotechnological, physico-chemical, structural-mechanical, biopharmaceutical, microbiological and pharmacological studies.

An analytical review of data from literary sources on etiology, pathogenesis, and modern approaches to wound treatment was conducted. Taking into account the etiopathogenesis of the wound process and the fact that the existing drugs are mainly monocomponent and do not take into account the course of the wound process, we determined, on the basis of bibliosemantic and analytical methods of research, the relevance of the development of multicomponent drugs using substances of synthetic and plant origin, which were effective and safe for treatment of the wound process.

During the analytical review of data from literary sources, the expediency of using antimicrobial, anti-inflammatory (CO<sub>2</sub> chamomile extract), anesthetic (lidocaine) substances was determined hydrochloride), anti-inflammatory (ibuprofen) and regenerating, wound-healing (methyluracil) action. Such a combination of active pharmaceutical ingredients (APIs) in the composition of pharmaceuticals will promote wound healing in a shorter period of treatment due to their synergistic action, which will provide an opportunity to use API data in the development of soft pharmaceuticals (MLZ) for the treatment of skin wounds of various etiologies.

As a result of the marketing analysis of the pharmaceutical market of Ukraine, it was determined that import substitution will continue to be an urgent problem in pharmacy, which is due to the overwhelming number of ready-made drugs: 3,841 items of domestic production and 7,647 of foreign production. Analysis of the range of drugs containing lidocaine hydrochloride, showed the presence of 66 names of drugs in the form of solutions, solid LF, sprays and soft LF (MLF) - 12 names. 26 active pharmaceutical ingredients (APIs) belonging to different pharmacological groups are included in the 66 names of drugs, including three containing APIs of plant origin. The number of auxiliary substances in the composition of 12 names of soft drugs is equal to 46: surface-active substances (surfactants), polymers, hydrophilic non-aqueous solvents (HNR), etc. Medicines containing lidocaine hydrochloride, belong to 8 groups and 12 subgroups of the ATS classification system.

The number of drugs containing methyluracil includes 17 items and are presented in the form of solids and MLF (8 items). Of the 8 names of MLZ in the form of an ointment, Levomikol ointment (6 names) is represented by various manufacturers. The 8 names of soft drugs include 4 APIs: trimecaine, sulfadimethoxine, miramistin and chloramphenicol. And auxiliary substances are PEG 400, PEG 1500, PG, poloxamer, cetyl alcohol, stearyl alcohol and purified water. Medicinal products containing methyluracil belong to ATC group D - Dermatological products.

Ibuprofen is the next API that we plan to introduce into the composition of the combined medicine. The number of registered drugs containing ibuprofen is 147 names, of which 8 are in the form of soft drugs, which is 5.44% of all drugs. Among the 8 names of MLZ, 50% are monopreparations: 1 cream and 3 gels. The other 50% contain combinations of ibuprofen with levomenthol (3 names) and ibuprofen with glucosamine hydrochloride and allantoin (1 name). It should be noted that menthol and levomenthol are included as excipients in LF in two drugs. Medicines containing ibuprofen belong to 1 group and 4 subgroups of the ATS classification system.

The number of auxiliary substances included in the composition of MLZ is: ointments - 20, creams - 40 and gels - 27 items. The largest amount of auxiliary substances is used in the composition of the cream, the smallest - in the composition of the gel. This is explained by the LF itself and depends on the dispersion medium of the LF.

Surface-active substances, widely used in MLF technology, are able to regulate the bioavailability of APIs, stabilize the dispersed system, increasing their stability as a result of reducing the surface tension at the interface of phases, etc. The choice of surfactants and their concentration is determined through the hydrophilic- lipophilic balance (HLB) system. We experimentally obtained emulsions using emulsifiers of the first and second kind. At the same time, the goal of our research was to obtain a direct o/w emulsion. For this, we selected such a number of emulsifiers by theoretical calculations that the emulsion had a HLB index of 9-12 (direct emulsion). The choice of emulsion of the first type (o/v) is due to the fact that preparations for the treatment of wounds based on these emulsions do not interfere with gas exchange, contribute to wound hydration, and mix well with wound exudates. As the oil phase, we chose vaseline oil with HLB 10-11.

One of the pharmaceutical factors affecting the effectiveness of the drug is excipients. Therefore, first of all, we studied the dependence of emulsion quality on the complex of emulsifiers of the first and second kind. Empirically, 15 model

emulsions were determined with a combination of emulsifiers of the first and second kind in a ratio of 1:1 with a total amount of 5%. Emulsion samples 2, 9, 10, 14 and 15 are characterized as stable and have a HLB value of 10.25; 10.38; 10.50; 10.41 and 10.54, respectively. Taking into account the well-known approaches to the stabilization of water-in emulsions using a complex of emulsifiers with a ratio of hydrophilic and hydrophobic substances of 7:3, we further studied the stability of model emulsions 2, 9, 10, 14, 15 with a ratio of hydrophilic and hydrophobic emulsifiers of 7 to 3, respectively both immediately after production and during 3 days of storage in natural conditions. Model sample 2 showed signs of delamination, the system showed instability, so we removed this model sample 2 from the experiment. Other samples were stable.

In order to choose the optimal composition of the emulsion, we studied the anesthetic activity on the rabbit eye anesthesia model. For this, lidocaine was added to the model emulsion samples 9, 10, 14 and 15 hydrochloride in the form of a solution in water at a concentration of 30 mg/g, which corresponds to the concentration of lidocaine of hydrochloride in LZ Oflokain - Darnytsia ointment. The research was carried out by the in method vivo on male rabbits. It was determined that the speed of anesthetic effect of model samples 9, 10, 14 and 15 occurs after 90-93 s with the duration of anesthesia 190-192 s.

The next stage of our research was the study of API release kinetics (method in vitro) from model samples 9, 10, 14, 15. For this, lidocaine was introduced into the model samples hydrochloride in the amount of 30 mg/g in the form of a solution in water. It was established that the kinetic behavior of API release from model samples 9, 10, 14 and 15 is practically the same, and for 300 min of exposure (in vitro) of lidocaine the hydrochloride is almost completely released from the base.

In order to slow down the kinetics of lidocaine release hydrochloride, it is necessary to obtain a more viscous emulsion or enclose API in a polymer shell, which will contribute to slowing down the process of releasing the active substance. Theoretical calculations of HLB emulsion showed the expediency of



using an emulsion of the following composition: petroleum jelly 20.0; cetyl alcohol 2.0; stearic acid 3.0; MSG 3.0; Emulight 1.0 (model sample 16). The obtained emulsion with this ratio of surfactant and petroleum jelly passed the test of thermal and colloidal stability during the storage period of 3 days. Kinetic studies of this sample showed that the release of lidocaine hydrochloride from model sample 16 occurs more slowly than from samples 9, 10, 14 and 15. For 60 min of exposure, the amount of lidocaine hydrochloride released is 21%, from 60 min to 120 min there is a more active release of API, equal to 49.3%. And from 120 min, the lidocaine release process slows down hydrochloride from 49.3% to 66% (for 240 min) and to 81% (300 min). That is, the combination of surfactants in the model sample slows down the lidocaine release process hydrochloride by an average of 1.33 times compared to the kinetics of API release from samples 9, 10, 14 and 15. Model sample 16 represents an ointment.

Also, with the aim of more uniform release of API from the base, we introduced sodium carboxymethyl cellulose (Na-KMC) polymer into the composition of model sample 16 - model sample 17 (cream), which was confirmed by the kinetics of release of API from the base.

By the methods of *vitro* and *in vivo* is based on the concentration of API - lidocaine hydrochloride 2%, ibuprofen 4% and methyluracil 4% with the following technological method of introducing them into the base: lidocaine hydrochloride - in the form of a solution in Na-CMC, methyluracil in the form of a suspension with surfactant and petroleum jelly, and ibuprofen - a suspension with PEG 400 (cream). The peculiarity of the technological method of introducing API into the composition of the ointment is that lidocaine hydrochloride is included in the base in the form of a solution in water (minimum amount of water), methyluracil is in the form of a suspension with surfactant and petroleum jelly, and ibuprofen is a suspension with PEG 400 (ointment).

So, based on the results of the research, we substantiated the composition of MLZ in the form of a cream: Ibuprofen 4.0; Methyluracil 4.0; CO<sub>2</sub> of chamomile extract 4.0; Lidocaine hydrochloride 2.0; Stearic acid 3.0; MSG 3.0; Cetyl alcohol

2.0; Na - KMC 2.0; Emulight 1.0; PEG 400 7.0; Vaseline oils 20.0; In ode purified to 100.0 and ointment: Ibuprofen 4.0; Methyluracil 4.0; CO<sub>2</sub> of chamomile extract 4.0; Lidocaine hydrochloride 2.0; Stearic acid 3.0; MSG 3.0; Cetyl alcohol 2.0; Emulight 1.0; PEG 400 7.0; Vaseline oils 20.0; In ode purified to 100.0.

The kinetics of API release depending on the technological method of introducing them to the base was studied. Analysis of the obtained experimental data showed a decrease in the release rate constant for all APIs. Yes, this indicator decreases from  $1.33 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$  to  $1.66 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$  for lidocaine hydrochloride (cream) and - from  $1.64 \cdot 10^{-6} \text{ sec}^{-3}$  to  $5.16 \cdot 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$  (ointment). From  $8.44 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$  to  $1.02 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$  (cream) and from  $9.36 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$  to  $2.06 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$  (ointment) decreases with the release rate constant for ibuprofen . And for methyluracil, this indicator decreases from  $1.04 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$  to  $1.15 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$  (cream) and from  $1.11 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$  to  $1.03 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$  (ointment). This indicates that there will be a gradual decrease in bioavailability over time for all APIs under study. It was established that the release of API from the base is characterized by significant values of the half-life period. Data indicate that the drug has a certain prolonging effect. This, in our opinion, is connected with the technology of manufacturing the drug.

The study of the dependence of the antimicrobial activity of the drug on the manufacturing technology showed the expediency of introducing methyluracil into the surfactant alloy with petroleum jelly; ibuprofen - in the form of a suspension with PEG 400; lidocaine hydrochloride - in the form of an aqueous solution with the subsequent addition of Na-CMC; CO<sub>2</sub> chamomile extract - lastly to the finished mass (cream). And lidocaine is included in the ointment hydrochloride is introduced in the form of an aqueous solution (minimum amount of water), methyluracil - to alloys of surfactants with petroleum jelly; ibuprofen - in the form of a suspension with PEG 400; and CO<sub>2</sub> chamomile extract - lastly, to the finished ointment mass.

Rheological studies established a satisfactory degree of dilution of the cream when applied to the skin ( $K_{d1} = 33.62\%$ ) and during technological processing (K

$d_2 = 54.26\%$ ). The coefficient of dynamic rarefaction  $K_{d2} > K_{d1}$ . This is explained by the fact that rarefaction of the system occurs at high rates of deformation. At  $25^\circ\text{C}$ , the cream can be characterized as a viscoelastic solid, which excludes the spontaneous flow of the cream from the tube, and the low value of the flow limit of 13.39 Pa indicates easy extrusion from the tube and high distribution ability on the surface of the skin during application.

The technological process for the production of cream and ointment under the conventional names "MILR-cream" and "MILR-ointment" was developed, the critical parameters of the technological process were determined. The technology of the drug "MILR-cream" was tested in the conditions of industrial production of PJSC "Khimpharmzavod "Chervona Zirka" (Kharkov) and production pharmacies, which was confirmed by documents regarding the reproduction of its production (manufacturing) process.

Conducted physico-chemical studies of the "MILR-cream" and "MILR-ointment" medicines made it possible to establish the specification characteristics of the medicine within 27 months. storage at a temperature not higher than  $25^\circ\text{C}$ .

The development of a new drug involves a comprehensive study of the pharmaco-technological, physico-chemical, and biopharmaceutical properties of the drug, as well as the study of indicators of "acute" toxicity and specific activity. Among biopharmaceutical research, special attention is paid to the study of the kinetics of the release of active substances from the base by the *in vivo*.

Pharmacokinetic studies (*in vivo*) it was established that the drug has a local effect. Determining the content of API in the skin with muscle tissues during topical application of the drug made it possible to establish 17 pharmacokinetic parameters and prove that the drug "MILR-cream" has a local effect.

The therapeutic effect of the drug is possible if APIs are released from the base, they hit the target tissues in which their specific action occurs. The bioavailability of the drug includes the determination of the release and dissolution of API at the site of absorption of the drug and is equal to 1% (methyluracil); 1% (ibuprofen) and 75% (lidocaine hydrochloride) with a bioavailability rate of

0.00000574  $\mu\text{g} / \text{ml} \cdot \text{min}$  (methyluracil); 0.0000346  $\mu\text{g} / \text{ml} \cdot \text{min}$  (ibuprofen) and 0.0028875  $\mu\text{g} / \text{ml} \cdot \text{min}$  (lidocaine hydrochloride). The therapeutic effect of LZ is related to its concentration in tissues (drug of local action), but this dependence is not directly proportional. In the case of periodic administration of drugs, each subsequent dose must be administered before the elimination of the previous one is completed. The appointment of a medicinal drug to patients is connected with the solution of four problems, which are quantitatively characterized by variable values: the amount of the drug that is injected into the body at one time, the choice of the route of administration of the drug, the interval between successive doses and the period of administration of the drug.

Study of the microbiological purity of the preparation under the conventional name "MILR-cream" and "MILR-ointment" during the storage period (27 months) showed the compliance of this indicator with the requirements of the State Federal Police.

The results of pharmacological studies of the drugs "MILR-cream" and "MILR-ointment" showed safety (toxicity class V - practically non-toxic substances) according to O.V. Stefanov's classification) and specific (antialterative, antiexudative) activity.

**Keywords:** efficacy and safety of medicines, marketing research, pharmaceutical market, soft dosage form, ointment, cream, gel, emulsion, pharmaceutical development, manufacturing technology, technological process, pharmacotechnological, physicochemical, biopharmaceutical research, pharmacokinetics, methods in vitro, in vivo, antimicrobial activity, method of administration, active pharmaceutical ingredient, excipients, suspension, solution, base, specific activity.

## ЗМІСТ

Розділ	Назва розділу	Стор.
<b>ЗМІСТ</b>		21
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b>		24
<b>ВСТУП</b>		25
<b>РОЗДІЛ 1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МІСЦЕВОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН</b>		33
1.1	Науковий аналіз особливостей процесів загоєння ран м'яких тканин в умовах дії локальних та системних чинників	33
1.2	Використання м'яких лікарських форм із протизапальним і анестезуючим ефектом для загоєння ран шкіри	39
1.3	Розробка нових лікарських засобів анестезуючої і протизапальної дії для місцевого застосування при терапії шкірних ран	49
	<b>Висновки до розділу 1</b>	62
<b>РОЗДІЛ 2 МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ</b>		64
2.1	Методологія дослідження	64
2.2	Об'єкти досліджень	70
2.3	Методи та методики досліджень	73
2.4	Методики контролю якості лікарського засобу	75
2.5	Мікробіологічні дослідження	82
2.6	Фармакологічні методи дослідження	83
	<b>Висновки до розділу 2</b>	86
<b>РОЗДІЛ 3 ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МЛЗ З ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ, ІБУПРОФЕНОМ,</b>		88

## **МЕТИЛУРАЦИЛОМ ТА СО2 ЕКСТРАКТОМ РОМАШКИ**

3.1	Аналітичні дослідження фармацевтичного ринку України на наявність МЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та екстрактом ромашки	89
3.2	Обґрунтування вибору ПАР у складі МЛФ	103
3.3	Обґрунтування вибору оптимальної концентрації ібупрофену та метилурацилу методом <i>in vivo</i>	115
3.4	Експериментальне обґрунтування вибору оптимальної концентрації та способу введення лідокаїну гідрохлориду до складу основ	120
3.5	Вивчення кінетики вивільнення АФІ в залежності від способу їх введення до складу основи крему та мазі	124
3.6	Вивчення залежності антимікробної активності препаратів від технології виготовлення	135
3.7	Опис технології виробництва розроблених МЛЗ	143
	<b>Висновки до розділу 3</b>	147
	<b>РОЗДІЛ 4 ФІЗИКО-ХІМІЧНІ, БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КРЕМУ ТА МАЗІ ПІД УМОВНИМИ НАЗВАМИ «МІЛР-КРЕМ» ТА «МІЛР-МАЗЬ»</b>	150
4.1	Реологічні дослідження лікарського засобу «МІЛР-крем»	150
4.2	Фізико-хімічні дослідження МЛЗ під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь»	154
4.3	Фармакокінетичні дослідження розробленого ЛЗ під умовною назвою «МІЛР-крем» методом <i>in vivo</i>	161
	<b>Висновки до розділу 4</b>	170
	<b>РОЗДІЛ 5 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ</b>	172

**ДОСЛІДЖЕНЬ КРЕМУ ПІД УМОВНИМИ НАЗВАМИ  
«МІЛР-КРЕМ» ТА «МІЛР-МАЗЬ**

5.1	Вивчення мікробіологічної чистоти МЛЗ під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь»	172
5.2	Фармакологічні дослідження крему та мазі під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь»	176
5.3	Вивчення токсикологічних властивостей МЛЗ «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь»	181
<b>Висновки до розділу 5</b>		<b>185</b>
ВИСНОВКИ		187
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИИХ ДЖЕРЕЛ		191
ДОДАТКИ		212

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	Активно-фармацевтичний інгредієнт
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
ВМС	Високомолекулярні сполуки
ГЛБ	Гідрофільно-ліпофільний баланс
ГНР	Гідрофільно-неводні розчинники
ДФУ	Державна Фармакопея України
ДТА	Диференційована крива зміни теплових ефектів
ДТГ	Диференційована крива зміни ваги
ЄФ	Європейська фармакопея
ЛЗ	Лікарський засіб
ЛФ	Лікарська форма
Кв	Індекс тиксотропного відновлення
Кр	Індекс розкладу
МС	Механічна стабільність
МЛЗ	М'який лікарський засіб
МЛФ	М'яка лікарська форма
МСГ	Моностеарат гліцерину
НПЗП	Нестероїдні протизапальні препарати
Na-КМЦ	Натрій-карбоксиметилцелюлоза
ПАР	Поверхнево-активна речовина
ПЕГ 400	Поліетиленгліколь 400
Т	Зміна температури
ТГ	Зміни ваги
ТDDS	Трансдермальні системи доставки ліків



## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Ефективність надання якісної медичної допомоги залежить від своєчасного фармацевтичного забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів лікарськими засобами (ЛЗ). Остання залежить у тому числі і від рівня економічного розвитку фармацевтичного ринку, що впливає на підвищення доступності якісних, ефективних та безпечних ЛЗ для задоволення потреб населення. Фармацевтичними підприємствами нашої країни виробляється 3923 найменувань готових ЛЗ, що складає 33,88 % від всіх готових ЛЗ, що представлено на фармацевтичний ринок України. Тобто імпортозаміщення надалі залишається актуальною проблемою фармації. У структурі споживання ЛЗ як в Україні, так і у світі, лідирують серцево-судинні засоби, хіміотерапевтичні препарати, антибіотики тощо.

Гнійно-запальні захворювання шкіри та їх ускладнення складають майже 30-40 % у структурі хірургічних патологій [1-3]. Незважаючи на значні досягнення в області ведення гнійних ран та запальних процесів шкіри, методика їх лікування під пов'язкою є основною в практичній медицині та відрізняється доступністю і простотою. Однією із розповсюджених груп аплікаційних ЛФ є МЛЗ (мазь, крем, гель). Попри широкого їх асортименту потреба в аплікаційних ЛЗ комбінованої дії зростає. Тому розробка складу та технології багатокomпонентних МЛЗ, що ґрунтується на виборі адекватної основи, є актуальною задачею фармацевтичної технології ліків. Результати обширних лабораторних та клінічних досліджень свідчать про можливість підвищення ефективності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) за рахунок їх основ.

Фармацевтичній розробці МЛЗ присвячені роботи Перцева І.М., Тихонова О. І., Ляпунова М. О., Гладуха Є. В., Давтян Л. Л., Гладішева В. В., Баранової І. І., Дроздової А. О. та інших вчених. Навіть у світлі вже досягнутих успіхів в області розробки МЛЗ, пошук відповідного

аплікаційного препарату для лікування ран, що містять комплекс активних інгредієнтів рослинного та синтетичного походження, на підставі комплексних теоретично-прикладних досліджень, продовжується.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НУОЗ України імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної технології і біофармації «Науково-практичне обґрунтування складу та технології лікувальних та лікувально-косметичних засобів» (державна реєстрація 0117U002461), «Науково-практичне обґрунтування складу, технології та дослідження лікарських засобів для зовнішнього та парентерального застосування» (державна реєстрація 0122U200962) та є самостійною науковою роботою (державна реєстрація 0121U114161). Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол від 08 грудня 2021 року №10).

**Мета та завдання дослідження:** розробка складу, технології та вивчення МЛЗ у формі крему та мазі з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки з анестезуючою, протизапальною, антимікробною дією для лікування ран.

Виконання поставленої мети потребувало вирішення наступних задач:

- провести аналітичний огляд наукової літератури щодо основних напрямків технології МЛЗ та сучасних аспектів лікування ран;
- дослідити фармацевтичний ринок України на наявність зареєстрованих препаратів у формі МЛЗ, що містять лідокаїну гідрохлорид, ібупрофен, метилурацил, СО<sub>2</sub> екстракт ромашки;
- провести комплекс фармакотехнологічних, структурно-механічних (реологічних), фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень з метою обґрунтування складу та технології розроблених МЛЗ;

➤ вивчити залежність біодоступності розроблених МЛЗ від фармацевтичних факторів, встановити їх фармакокінетичні показники (in vitro та in vivo);

➤ обґрунтувати технологію виробництва/виготовлення МЛЗ у формі крему та мазі, встановити умови, термін зберігання та стабільність фізико-хімічних показників розроблених МЛЗ;

➤ обговорити результати мікробіологічних (антимікробна активність, мікробіологічна чистота) та фармакологічних (гостра токсичність, специфічна активність) досліджень розроблених МЛЗ.

*Об'єкт дослідження* – крем, мазь з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки для лікування ран; допоміжні речовини: МСГ, кислота стеаринова, цетиловий спирт, Emulight, олія вазелінова, ПЕГ 400, Na-КМЦ, вода очищена.

*Предмет дослідження* – науково-практичне обґрунтування складу та технології МЛЗ у формі крему та мазі з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки.

**Методи дослідження:** аналітичні (узагальнення результатів аналізу літературних даних); органолептичні (опис), структурно-механічні (реологічні дослідження), фізико-хімічні (рН, осмотична активність, якісне та кількісне визначення), фармакотехнологічні (біофармацевтичні дослідження), мікробіологічні (антимікробна активність, мікробіологічна чистота), фармакологічні («гостра» токсичність, специфічна активність). для обґрунтування складу та технології ЛЗ місцево-анестезуючої дії у формі крему та мазі з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки); статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** За результатами комплексних досліджень вперше обґрунтовано методологічний (теоретико-експериментальний) підхід щодо розробки складу та технології виробництва/виготовлення МЛЗ з анестезуючою, протизапальною,

антимікробною дією для лікування ран у формі крему та мазі з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки.

Розроблений методологічний підхід полягає у виборі АФІ та допоміжних речовин, розробки оптимального складу та раціональної технології виготовлення МЛЗ та дослідження їх специфікаційних характеристик.

***Вперше:***

- обґрунтована актуальність розробки МЛЗ у формі крему та мазі з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки;
- науково обґрунтована доцільність поєднання лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену, метилурацила та СО<sub>2</sub> екстракту ромашки у формі крему та мазі;
- доведено вплив допоміжних речовин на технологію виготовлення, стабільність і кінетичні параметри розроблених МЛЗ;
- встановлено залежність якості опрацьованих МЛЗ від фармакотехнологічних та фізико-хімічних параметрів;
- розроблено промислову та аптечну технологію виробництва/виготовлення розроблених МЛЗ у формі крему та мазі з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки;
- обґрунтовано оптимальні умови та термін зберігання опрацьованих МЛЗ у формі крему та мазі з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки;
- вивчено кінетичні показники АФІ у складі крему (*in vitro*, *in vivo*) та мазі (*in vitro*).

***Удосконалено:***

- методики проведення структурно-механічних (реологічних) досліджень;
- методики ізолювання АФІ з біологічного матеріалу.

*Набули подальшого розвитку:*

➤ методики проведення фармакокінетичних (in vivo) та біофармацевтичних досліджень МЛЗ у формі крему.

За результатами дослідження отримано патент України на корисну модель № 155359 «Спосіб одержання мазі для лікування ран у хірургічній практиці». Опубліковано заявка на винахід *a2023 03281* «Мазь комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії для лікування ран у хірургічній практиці», яка пройшла формальну експертизу та проходить кваліфікаційну експертизу.

**Практичне значення одержаних результатів.** Експериментально підтверджено методологічний підхід щодо розробки МЛЗ місцевої дії на основі лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену, метилурацилу та СО<sub>2</sub> екстракту ромашки.

На підставі експериментальних досліджень розроблено склад та технологію МЛЗ у формі крему та мазі із лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки для лікування ран.

Розроблено проєкт технологічного промислового регламенту (акт від 18.12.2023 р.) та технологічні інструкції (акти від 11.10.2023 р. та 12.10.2023 р.) на виробництво (виготовлення) крему та мазі.

Технологія виробництва ЛЗ випробувана в умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка», м. Харків (акт від 18.12.2023 р.). Технологія виготовлення МЛЗ апробована у Військово-медичному клінічному центрі Південного (акт від 11.10.2023 р.) та Західного регіону (акт від 11.10.2023 р.); Національному Військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» (акт від 12.10.2023 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджено у практичну роботу Військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» (акт від 12.10.2023 р.); Військово-медичного клінічного центру Західного (акт від 11.10.2023 р.) та Південного регіону (акт від 11.10.2023 р.).

Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в науковий та навчальний процес: Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (акт від 11.10.2023 р.); Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (акт від 11.10.2023 р.); Військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (акт від 12.10.2023 р.); а також кафедр: військової фармації УВМА МО України (акт від 12.10.2023 р.); фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика (акт від 29.11.2023 р.); технології ліків ЗДМФУ (акт від 29.11.2023 р.); технології ліків і біофармації ЛНМУ імені Д. Галицького (акт від 04.12.2023 р.); технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт від 07.12.2023 р.); організації та економіки фармації з післядипломною підготовкою ОНМедУ (акт від 29.11.2023 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертанту належить проведення інформаційного пошуку, аналітичного огляду літературних джерел із питань створення МЛЗ для лікування ран; проведення експериментальних досліджень щодо вивчення фармакотехнологічних, фізико-хімічних властивостей МЛЗ. Автором проведено систематизацію, аналіз та статистичну обробку результатів проведених досліджень. Дисертантом розроблено проєкт технологічного регламенту на ЛЗ у формі крему та технологічні інструкції на крем та мазь.

Спільно з проф. Близнюк О. М., доц. О. З. Комаровською-Порохнявець, к.фарм.н. Спиридоновим А. В. проведені дослідження щодо визначення та виявлення АФІ у складі ЛЗ; антимікробної активності та мікробіологічної чистоти, токсичності та специфічної активності розроблених МЛЗ. Дисертант вдячна співавторам наукових публікацій (проф. Дроздова А. О., аспірант Луцька А. В., аспірант Томчук В. В., аспірант Коваль А. С, проф. Тарасенко В. О.) за плідну спільну працю.

Проф. Дроздовою А. О. захищена дисертація «Науково-практичне обґрунтування складу та технології лікарських засобів антимікробної та

сперміцидної дії для гінекології», Київ, 2017; проф. Тарасенко В. О. - «Науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних сил України», Київ, 2021.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на республіканських та міжнародних конференціях: XVII international scientific and practical conference "Multidisciplinary academic notes. Theory, methodology and practice" (Tokyo, Japan, 2022); XVI International scientific and practical conference "Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them" (Athens, Greece, 2022); XII International scientific and practical conference "Actual priorities of modern science, education and practice" (Paris, France, 2022); Problems of science and practice, tasks and ways to solve them International Scientific and Practical Conference (Warsaw, Poland, 2022); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю "Запорізький фармацевтичний форум – 2022" (Запоріжжя, 2022); науково-практичній конференції молодих вчених Української військово-медичної академії “Актуальні аспекти військової охорони здоров’я – наукові досягнення молоді” 18 – 19 травня 2023 року (Київ, 2023); X Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2023).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 21 наукова праця, із них: 8 статей (6 – у фахових виданнях України категорії Б; 2 – у наукометричних виданнях бази даних Web of Science), 1 монографія (розділ), 1 патент України на корисну модель, 1 заявка (опублікована) на патент України на винахід та 9 тез доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 245 сторінках рукописного тексту та включає вступ, огляд літератури (розділ 1), експериментальну частину (розділи 2–5), загальні висновки, список літератури та додатків. Обсяг основного тексту складає 162 сторінки. Робота

містить 38 рисунків та 38 таблиць. Список літературних джерел налічує 190 найменувань, з них 48 кирилицею та 142 латиницею.



## РОЗДІЛ 1

# АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МІСЦЕВОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН

### 1.1. Науковий аналіз особливостей процесів загоєння ран м'яких тканин в умовах дії локальних та системних чинників

*Порушення загоєння ран.* Цілісність здорової шкіри відіграє вирішальну роль у підтримці фізіологічного гомеостазу людського організму [4]. Як відомо, шкіра є найбільшим органом людського тіла і відіграє ключову роль у різних процесах, таких як гідратація, захист від небажаних зовнішніх впливів і патогенів, ініціалізація синтезу вітаміну D, виділення та терморегуляція. Шкіра функціонує не лише як бар'єрна система захисту людського організму, але також як відповідний імунний та сенсорний орган [5]. Шкіра також стала важливим шляхом доставки ліків. Існує безліч методів лікування, які використовують шкіру як орган-мішень не тільки для терапії дерматологічних захворювань, але й для використання при іншій патології (наприклад, хронічний біль) [6].

Шкіра покриває приблизно 2 м<sup>2</sup> тіла дорослої людини. Тому серйозне пошкодження шкіри може бути небезпечним для життя. Цей орган складається з трьох шарів: епідермісу, дерми і гіподерми. Будь-яке порушення цілісності шкіри призводить до утворення ран, які поділяють на 2 основні категорії: гострі та хронічні рани (приблизно 70 % усіх ран є хронічними) [7, 8, 9].

Рани вважаються ключовим фактором, що зумовлює низьку якість життя пацієнтів, а порушення загоєння ран лягає величезним тягарем на соціально-економічний баланс всіх країн світу [10]. У звіті Sen (2019) стверджується, що ~8,2 мільйона людей мали рани з інфекціями або без них у 2018 р. у США. Витрати на лікування гострих і хронічних ран становили від

28,1 до 96,8 мільярдів доларів. Зростаючі витрати на охорону здоров'я, старіння населення, визнання загроз інфекцій, які важко піддаються лікуванню, таких як біоплівки, а також супутні захворювання роблять рани серйозною клінічною, соціальною та економічною проблемою в усьому світі. З економічної точки зору очікується, що щорічні витрати на засоби для догляду за ранами досягнуть 15-22 мільярдів доларів до 2024 р. [11]. У Європі 1,5-2 мільйони людей страждають від гострих або хронічних ран [12].

Зазвичай гострі рани є результатом поранення, хімічного впливу, механічної травми або опіку, у той час, як хронічні рани часто є результатом хірургічного втручання або спостерігаються при супутніх захворюваннях. Крім того, рани також класифікуються за їх глибиною: (а) поверхневі, (б) рани часткової товщини та (в) рани повної товщини шкіри [13]. Як правило, у здорових людей гострі рани заживають відносно швидко і немає потреби цьому сприяти. Однак у людей похилого віку та з проблемами із здоров'ям загоєння часто відбувається повільно, а рани можуть стати хронічними. На відміну від гострих, закриття хронічних ран відбувається із запізненням на 3 місяці після первинного ушкодження [7, 14].

Рана може бути додатково описана різними атрибутами, включаючи кровоток, оксигенацію, гормональний дисбаланс, стрес, інфекцію, набряк, запалення, повторювану травму та/або ушкодження, метаболізм рани, попереднє лікування, алкоголізм, куріння, харчування пацієнта та системні фактори. Усі ці ознаки можуть свідчити про походження, патофізіологію та стан рани [8]. Системні фактори, такі як вік пацієнта, наявність судинних, метаболічних та автоімунних захворювань, а також медикаментозна терапія, що триває, можуть впливати на процес загоєння рани [15].

Організм людини завжди реагує на травму, активізуючи процес загоєння ран і утворення рубців. Рубці є ефективними тканинними новоутвореннями, однак вони не відтворюють характеристики та функції фізіологічної тканини, яку вони замінюють. У той час як регенерація передбачає специфічну заміну тканини, тобто поверхневого епідермісу,

відновлення шкіри відображає неспецифічну форму загоєння, при якій рана загоюється з утворенням рубця, що безпосередньо пов'язують зі ступенем запального процесу під час загоєння рани [16, 17, 18].

Загоєння ран є одним із найскладніших процесів в організмі людини, оскільки передбачає просторову та часову синхронізацію фази запалення з регенерацією тканин [19, 20]. Рановий процес характеризується фазовим перебігом, що властивий як хірургічним, так і нехірургічним ранам, незалежно, чи це асептичні рани, чи інфіковані [19, 20]. За реакціями організму рановий процес розглядають як запалення з деструктивною та репаративною фазами. Кожна з цих фаз характеризується специфічними біохімічними реакціями, що потребують різних фармакологічних впливів для ефективного відновлення пошкодженої тканини. Сучасний підхід лікування ран полягає у комплексному впливу на всі фази ранового процесу [21, 22]. Отже, процес загоєння ран складається з численних фаз, активованих внутрішньо- та міжклітинними біохімічними шляхами та узгоджених для відновлення цілісності тканини та гомеостазу. Клітинні елементи, такі як коагуляційний каскад і запальні шляхи, також беруть участь у загоєнні ран. Такі клітини, як фібробласти, кератиноцити та ендотеліальні клітини, а також нейтрофіли, моноцити, макрофаги, лімфоцити та дендритні клітини як імунні компоненти також залучені до процесу загоєння рани у кожній фазі ранового процесу [23, 24].

Крім того, рани слід оцінювати, враховуючи їх вплив на організм пацієнта, оскільки стан пацієнта має важливе значення для розуміння впливу системних факторів на рану. Оцінка процесу загоєння є досить складною, оскільки це динамічний процес і вимагає постійної, систематичної та послідовної оцінки, що включає постійну повторну оцінку розміру, типу та тяжкості рани [25].

Ідеально загоєна рана – це ділянка шкіри, яка повертається до нормальної анатомічної структури, функції та зовнішнього вигляду після травми; мінімально загоєна рана характеризується відновленням анатомічної

цілісності, але без стійких функціональних результатів; отже, рана може рецидивувати [25].

Отже, розробка нових стратегій для покращення відновлення та регенерації ран має першочергове значення. Крім того, існує широкий спектр речовин, які можуть мати шкідливі токсикологічні наслідки для здоров'я людини через контакт зі шкірою, що також призводить до її ушкодження.

***Фактори ризику розвитку патологічних змін і захворювань шкіри.***

Незважаючи на високий потенціал самовідновлення, серйозні дефекти шкіри не загоюються спонтанно і потребують лікування. Неухильне збільшення поширеності захворювань шкіри серед населення різних країн світу, включаючи хронічні дерматози, псоріаз, ранові інфекції тощо, вимагає підвищення ефективності надання медичної допомоги з метою задоволення потреб людей у здоровій шкірі [26]. Поглиблює проблему вплив численних внутрішніх і зовнішніх факторів ризику розвитку патологічних змін і захворювань шкіри, зокрема, нераціональне харчування населення, низька або надмірна фізична активність, високий рівень споживання алкоголю, паління, супутня соматична патологія, психоемоційний стрес тощо [27]. Крім того, встановлений негативний вплив низької вологості, низьких температур і різних пір року на бар'єрну функцію шкіри і розвиток підвищеної сприйнятливості до сухості шкіри, свербіжу або погіршення вже наявних дерматозів [28].

Запропоноване навіть поняття «синдром чутливої шкіри», коли пацієнти мають неприємні відчуття під час впливу фізичних, термічних або хімічних подразників, які зазвичай не викликають подразнення здорової шкіри. Спочатку вважалося, що чутлива шкіра є реакцією, яка спостерігається лише у невеликої групи людей. Однак протягом останніх двох десятиліть дослідження чутливої шкіри проводилися в більш ніж 20 різних країнах на 5 континентах. Ці дослідження продемонстрували, що люди з чутливою шкірою складають більше половини населення. Так, епідеміологічні дослідження показали, що поширеність синдрому чутливої

шкіри досягає 60-70 % серед жінок і 50-60 % серед чоловіків [29, 30]. Порівняння оцінки чутливості шкіри серед 500 суб'єктів у кожній із восьми європейських країн виявило, що, наприклад, від 80 до 90 % людей у Португалії, Італії та Іспанії повідомили про принаймні певну чутливість шкіри, в Німеччині, Бельгії та Швейцарії про ці симптоми повідомили 50-60 % осіб [31].

Чутлива шкіра - це клінічний синдром, коли наявні симптоми свідчать про запалення та активацію периферичної іннервації, хоча патофізіогенез чутливої шкіри залишається невідомим. Запалення – це захисна реакція нашого організму на небезпечні подразники, такі як ушкодження тканин. Неконтрольована запальна реакція є основною причиною величезної кількості проблем із загоєнням. Також продемонстровано, що щільність внутрішньоепідермальних нервових волокон є нижчою в осіб з чутливою шкірою. Ці волокна беруть участь у сприйнятті болю, свербіння та температури і їх дегенерація може сприяти розвитку аллодинії та подібних симптомів [32].

Для багатьох пацієнтів (особливо жінок) чутлива шкіра є синонімом чутливої шкіри обличчя (77,3 % з 1039 осіб). Обличчя є високоіннервованою анатомічною ділянкою, тому неприємні відчуття можуть відчуватися гостріше. Шкіра обличчя контактує з більшою різноманітністю продуктів порівняно з іншими ділянками тіла, такими як миючі засоби, косметика та засоби для гоління. Оскільки обличчя зазвичай не прикрите, це місце також піддається більшим екстремальним погодним умовам, змінам клімату та іншим негативним впливам навколишнього середовища. Крім того, люди можуть мити візуальні ознаки подразнення на обличчі і, отже, ймовірно сприймати свою шкіру обличчя як ушкоджену. Однак не можна ігнорувати інші ділянки тіла - 60,7 % пацієнтів стверджували про чутливу шкіру тіла та 56,3 % - в області статевих органів [32]. Повідомлялося, що носогубна складка є найбільш чутливою ділянкою обличчя, за нею йдуть виступ вилиць, підборіддя, лоб і верхня губа [28]. Saint-Martory та співавт. (2008)

виявили (n=400), що поширеність чутливості шкіри рук (58 %), голови (36 %), ніг (34 %), шиї (27 %), тулуба (23 %) та спини (21 %) слідує за чутливістю обличчя в порядку зменшення поширеності. У більшості випадків чутлива шкіра спостерігалася у вигляді почервоніння у поєднанні із різними суб'єктивними симптомами [33].

Із віком у людини відбуваються певні помітні зміни у структурі та функціях шкіри. Шкіра стає тоншою та сухішою, із втратою підшкірного жиру. Характерні морфологічні зміни відбуваються в типах клітин епідермісу, а фізіологічні зміни у старій шкірі включають біохімічні зміни, зміни в нейросенсорному сприйнятті, проникності та васкуляризації. Очікувано, що з віком шкіра стане більш чутливою і сприйнятливою до ушкоджень [34]. Також старший вік значно впливає на загоєння ран шкіри, подовжуючи фазу запалення та збільшуючи виробництво активних форм кисню, що зміщує процес загоєння в бік більшої деградації білка та призводить до хронізації загоєння рани з великою кількістю ускладнень [35]. Проте, Misery та співавт. (2018), у дослідженні, проведеному серед 5000 жителів Франції, дійшли висновку, що чутлива шкіра частіше спостерігається серед людей віком до 35 років (60 %), ніж серед осіб віком 35 років і старше [36].

Деякі пацієнти можуть відчувати несприятливі відчуття, пов'язані з основними дерматологічними захворюваннями, такими як розацеа, себореїний дерматит, atopічний дерматит і псоріаз, що можна інтерпретувати як чутливу шкіру [30]. Зміни функції епідермального бар'єру та нейросенсорна дисфункція значно асоційовані з чутливою шкірою. Також можуть бути задіяні й імунні механізми [37]. Слабкий епідермальний бар'єр дозволяє проникнути потенційним подразникам шкіри, неадекватно захищає нервові закінчення та полегшує доступ до антигенпрезентуючих клітин, механізм, який підтримує асоціацію з atopічними станами. Було продемонстровано, що бар'єр рогового шару чутливої шкіри легко порушується з додатковим порушенням нормального відновлення шкіри [30].

Оскільки конкретних протоколів лікування дерматологічних хворих не існує, слід забезпечити індивідуальне лікування цих пацієнтів [38]. Подолання факторів, які сприяють уповільненому загоєнню, є ключовими компонентами комплексного підходу до догляду за ранами. Якщо після 4 тижнів стандартного лікування рани не загоюються, слід провести повторну оцінку основної патології та розглянути необхідність застосування сучасних терапевтичних засобів [39].

Таким чином, лікування шкірних ран, спричинених травмою та патофізіологічними розладами, є зростаючою проблемою охорони здоров'я, створюючи великий медико-соціальний та економічний тягар у всьому світі. Пошук нових комбінацій активних і допоміжних фармацевтичних речовин у складі м'яких лікарських форм із врахуванням численних вимог до лікування ранового процесу продовжується. При цьому, розуміння основної патофізіології, а також механізмів загоєння ран можуть допомогти у лікуванні пацієнтів із ранами, прискорюючи одужання та покращуючи якість життя.

## **1.2. Використання МЛФ з протизапальним і анестезуючим ефектом для загоєння ран шкіри**

### ***Використання МЛФ як оптимальних ранозагоювальних засобів.***

Стимули, що викликають стрес для імунної системи або індукують запальну реакцію, включають пошкодження тканин і патогенну мікробну інфекцію. Вказують на позитивну роль запалення, оскільки воно має важливе значення для боротьби з патогенами і для видалення мертвих тканин із місця пошкодження. Окрім позитивної ролі, тривале запалення є шкідливим і може призвести до нерегульованих стадій загоєння рани. Досягнення балансу в запальному каскаді є одним із складних завдань для розробки ранозагоювального препарату [40, 41].

Використання МЛФ є найбільш прийнятним способом лікування дерматологічної патології. Також, нанесення на ранову поверхню лікарських препаратів, таких як креми, мазі, гелі, лосьйони та емульсії, які забезпечують очищення та загоєння рани, а саме МЛЗ, які мають протизапальну, ранозагоювальну, анестезуючу та протимікробну дію, є одним з найбільш поширених способів лікування ран [42, 43, 44].

За структурно-функціональним визначенням креми - це емульсії води в олії (масляні креми) або олії у воді (зникаючі креми), в яких активний агент диспергований між олійною та водною фазами відповідно до формульного коефіцієнта розподілу. Повне визначення «крему» пропонується як емульсійна напівтверда ЛФ, яка містить >20 % води та летких речовин та/або <50 % вуглеводнів, восків або поліетиленгліколів як засіб для зовнішнього нанесення на шкіру [45].

За характеристиками креми бувають непрозорими, в'язкими, нежирної або злегка жирної текстури, схильними до випаровування або всмоктування при втиранні у шкіру. У порівнянні з мазями, креми значно менш жирні, менш в'язкі та краще розподіляються завдяки своїм зволожуючим і пом'якшувальним властивостям [46].

Вибір препарату для місцевого лікування ран на шкірі визначається станом рани, а саме видом мікробного забруднення і його чутливістю до антимікробних засобів, фазою ранового процесу та радикальністю хірургічної обробки ранового вогнища. Каскад подій, пов'язаний із загоєнням ран, може бути порушений різними патологічними процесами, що призводить до хронізації незагойних ран, що створюють значний дискомфорт і страждання для пацієнта, одночасно виснажуючи велику кількість ресурсів. Загоєння поверхневої рани потребує узгодженої роботи багатьох факторів, а лікування ран постійно вдосконалюється, щоб усунути можливі бар'єри для загоєння [47, 48, 49].

Креми мають багато переваг перед іншими препаратами, дозволяючи включати водні та олійні інгредієнти, забезпечуючи більше вивільнення



багатьох лікарських речовин, і їх реологічні властивості можна контролювати [50]. Коли препарат для місцевого застосування наноситься на поверхню шкіри, він піддається так званим метаморфозам транспортного засобу, змінам у складі, які викликані переважно випаровуванням летючих компонентів, а також проникненням компонентів у шкіру (вода, пропіленгліколь) і екстракцією компонентів шкіри (шкірних ліпідів). Ці зміни можуть сильно вплинути на характеристики рецептури. У випадку емульсії можуть мати місце фазові переходи, інверсія, флокуляція та коалесценція [51].

Наразі, при фармакологічному лікуванні більшості захворювань шкіри використовують широкий арсенал ЛЗ. Водночас, попри різноманіття препаратів, що використовуються для профілактики та лікування пацієнтів з патологічними змінами шкіри, необхідний терапевтичний ефект забезпечується не завжди, тому перспективним вважається розробка комплексних ЛЗ із вираженим протизапальним та анестезуючим ефектом [29]. Арсенал ЛЗ для місцевого лікування ранових гнійно-запальних процесів дуже великий, але представлений переважно засобами однонаправленого впливу.

Запалення є передумовою загоєння, однак хронічні рани, демонструють тривалу запальну реакцію, таким чином створюючи ідеальне середовище для рекрутування мікроорганізмів і формування дуже стійких біоплівки [8, 24]. Матриця біоплівки робить бактерії толерантними до антибактеріальних засобів. Крім того, біоплівки спричиняють широкий спектр хронічних захворювань, і через резистентність бактерій до антибіотиків стало дуже важко ефективно їх лікувати [52].

Як відомо, в I фазі ранового процесу (фазі запалення) спостерігається мікробне забруднення, виражена гідратація тканин, в яких значно порушені мікроциркуляторні та метаболічні процеси. Відповідно до цього, ЛЗ для місцевого застосування в I фазі ранового процесу повинні мати комбіновану дію, а саме: знеболювальний, антимікробний та протизапальний вплив. У II

фазі ранового процесу МЛЗ має захищати грануляційну тканину, профілакувати можливу вторинну інфекцію, нормалізувати обмінні процеси у тканинах та стимулювати процеси репаративної регенерації [49, 53].

Завдяки сучасним фармацевтичним технологіям можна модифікувати різні властивості МЛФ, досягаючи оптимального терапевтичного результату. Так, гідрогелі є одними з кандидатів із найбільшим потенціалом для імітації природного мікрооточення шкіри завдяки своїй пористій і зволоженій молекулярній структурі. Їх можна застосовувати як постійний або тимчасовий засіб для підтримки регенерації та загоєння пошкодженого епідермісу, дерми або обох [54]. Гідрогелі виявляються більш ефективними в утриманні вологи в рані, ніж креми, і вони також забезпечують безперешкодну міграцію клітин, що є ключовими факторами швидкого та ефективного загоєння рани. Ще один факт, який варто згадати, полягає в тому, що завдяки своїй полімерній структурі вони забезпечують кращий захисний бар'єр для рани порівняно з ліпідним шаром, який захищають креми [55]. Реакція гідрогелів на різні подразники (температура, тиск, рН, антигени тощо) робить їх дуже корисними, коли необхідно спостерігати за розвитком рани або протидіяти її дегенерації такими факторами, як аномальна проліферація чи інфекція. Однак їх висока чутливість до умов навколишнього середовища також може призвести до їх деградації, перш ніж вони виконають своє призначення [46]. Хоча гідрогелі стали типовими складовими м'яких перев'язувальних матеріалів, їх дизайн все ще потребує вдосконалення. Нові самозагоювальні гідрогелеві ранові покриття мають оптимізувати недоліки звичайних гідрогелей, подовжуючи термін їх використання завдяки потенціалу автономного самовідновлення від пошкоджень [56].

Отже, МЛЗ є найпоширенішими типами систем доставки, які використовуються для покращення загоєння ран. Вони дозволяють швидко та зручно доставляти до шкіри різноманітні АФІ. Доставка ліків трансдермальним шляхом є привабливим підходом через легкість введення,

обхід метаболізму першого проходження та велику площу поверхні шкіри. Однак основним недоліком є нездатність місцевих засобів подолати роговий шар шкіри, що досі залишається складним завданням.

***Протизапальний ефект речовин рослинного походження для лікування захворювань шкіри.*** Лікарські рослини традиційно використовувалися протягом століть для догляду за ранами та лікування шкірних захворювань у людей [57, 58]. Дані літератури свідчать, що біологічно активні речовини рослинного походження беруть участь у широкому спектрі біологічних механізмів, виявляючи протизапальні, антиоксидантні, зволожуючі властивості, а також захист шкірного бар'єру та активацію синтезу колагену. Отже, різні комбінації біоактивних речовин можуть бути визначені для протидії різним патогенетичним механізмам, що лежать в основі найпоширеніших захворювань шкіри. Підтримується синергетичне використання біоактивних речовин рослинного походження як життєздатний і безпечний варіант для їх лікування [59, 60].

Фітотерапія має значну прихильність серед населення в усьому світі, оскільки лікування ран певними травами є історичною традицією. При цьому багато лікувальних ефектів рослинних екстрактів добре вивчені та прийняті сучасною медициною. Встановлено, що протизапальні, антимікробні та анестезуючі властивості, на додаток до захисних модальностей, є корисними для сприяння каскаду загоєння ран. Впливаючи на різні фази загоєння ран (гемостаз, запалення, проліферація та ремоделювання), використання рослинних сполук прискорює загоєння за допомогою різних фітохімічних речовин [61, 62]. Так, ромашка аптечна (*Matricaria chamomilla* L.), яку часто називають «зіркою серед лікарських рослин» - це рослина, що широко використовується в різних фармакологічних цілях. Ромашка тисячоліттями використовувалася в Стародавньому Єгипті, Греції та Римі. Англосакси вважали цю рослину однією з 9 священних трав, подарованих людям богом. Ромашка лікарська включена до фармакопей 26 країн. Квітки *M. chamomilla* містять блакитну ефірну олію (від 0,2 до 1,9 %), яка знаходить різноманітне

застосування. Ромашка використовується переважно як протизапальний і антисептичний засіб відносно до *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhimurium* і *Staphylococcus aureus*, що має загоювальну, седативну та спазмолітичну дію [63].

*M. chamomilla* містить велику групу терапевтично активних класів сполук. Серед них сесквітерпени, флавоноїди, кумарини та поліацетилени вважаються найважливішими. Понад 120 хімічних компонентів було виявлено у квітках ромашки (вторинні метаболіти), що включають терпеноїди (28), флавоноїди (36) та додаткові сполуки (52) з потенційною фармакологічною активністю. Такі компоненти, як  $\alpha$ -бісаболол і циклічні ефіри, є антимікробними сполуками, умбеліферон - є фунгістатичною, тоді як хамазулен і  $\alpha$ -бісаболол - антисептичними сполуками [63].

Натуральні олії мають специфічні сполуки з антимікробними, антиоксидантними, протизапальними та протисвербіжними властивостями, що робить їх привабливими альтернативними та додатковими методами лікування ран та запальних дерматозів, пов'язаних із порушенням шкірного бар'єру [64, 65]. Основними компонентами ефірної олії, видобутої з квіток ромашки, є (E)- $\beta$ -фарнезен (4,9-8,1 %), терпеновий спирт (фарнезол), хамазулен (2,3–10,9 %),  $\alpha$ -бісаболол (4,8-11,3 %), оксиди  $\alpha$ -бісабололу А (25,5–28,7 %) і  $\alpha$ -бісабололу В (12,2–30,9 %), які відомі своєю протизапальною і антисептичною дією. Крім квіток ромашки, пагін (листя і стебло) і корінь рослини також містять ефірну олію [63].

Місцеві препарати ромашки мають значну ефективність для лікування різних шкірних захворювань, включаючи еритему, спричинену ультрафіолетом, контактний дерматит, флебіт, атопічну екзему, радіодерматит та загоєння ран [66]. Досліджено антиоксидантну та антимікробну активність ефірної олії ромашки аптечної з точки зору можливого застосування як природного антиоксиданту та протимікробного засобу. Хімічний склад, антиоксидантна та антимікробна активність досліджуваної ефірної олії ромашки вказують на значний фітомедичний

потенціал [67]. Флавоноїди пригнічують вивільнення гістаміну з лейкоцитів [68], а бісаболол діє як стимулятор грануляції тканини [69]. Обмежена кількість досліджень оцінювала вплив ромашки на загоєння ран. Однак такі лікувальні характеристики, як протизапальні, антиоксидантні і антимікробні ефекти, є необхідними властивостями для сприяння процесу загоєння ран. Результат дослідження продемонстрував певну дозозалежну ранозагоювальну активність фракції ромашки на 4 і 7 дні після дня індукції рани у щурів. Кількість фібробластів/міофібробластів, як основного виробника позаклітинного матриксу, була значно вищою у групі використання 10 % екстракту ромашки. Найбільша кількість синтезованого колагену, як індикатору утворення грануляційної тканини, також була значно вищою при цій концентрації [66].

Miraj та Alesaeidi (2016) детально розглянули терапевтичний ефект ромашки. Серед них протизапальні, клітинно-захисні, антигенні, антиоксидантні та антимікробні ефекти ромашки були ефективними у процесі загоєння ран. Відповідно до результатів цього дослідження, ромашка може прискорити процес закриття рани [70]. Rezaie та співавт. (2012) оцінювали ранозагоювальну дію екстракту ромашки в поєднанні з оксидом цинку (20 % мазь). Вони досягли задовільних результатів у щурячій моделі загоєння ран [71]. Jarrahi (2008) повідомив про ефективність ромашки на моделі опікової рани в ЛФ олії для розтирання, але точна концентрація екстракту не була позначена [72].

Отже, серед різних методів, що розробляються для догляду за ранами, рослинні екстракти зберегли свою позицію як біосумісні та нетоксичні засоби завдяки своїй багатокomпонентній природі. Протизапальний ефект цих рослин може бути пов'язаний з їх високим загальним вмістом фенолів. Екстракти трав, що містять фітокомпоненти із протизапальними, антиоксидантними та антимікробними властивостями, можуть сприяти швидкому неускладненому загоєнню ран.

*Застосування місцевих анестетиків і нестероїдних протизапальних засобів у комплексному лікуванні ран.* Понад тисячу років різні речовини наносили на шкіру для лікування болю. Деякі з цих речовин мають активні інгредієнти, які ми використовуємо й сьогодні [73, 74]. Недавнє занепокоєння щодо серцево-судинного та ниркового ризику через вживання нестероїдних протизапальних препаратів призвело до збільшення уваги до несистемних місцевих альтернатив. З'являється все більше доказів ефективності та безпеки місцевих препаратів для контролю болю [6].

Місцеві анестетики, які випускаються у формі крему, спрею гелю і супозиторіїв, найчастіше містять такі АФІ, як лідокаїн, тетракаїн, дибукаїн та бензокаїн, що забезпечують адекватне, короткочасне знеболення при нанесенні на шкіру, оскільки вони впливають на периферичні нерви і зменшують відчуття болю в місці застосування [75]. Так, місцевий анестетик лідокаїн, є одним з основних допоміжних компонентів для лікування ран, який знімає біль, поряд з антибактеріальними препаратами. Також повідомляють про потужний антиоксидантний ефект лідокаїну [11]. У той час як креми з лідокаїном (6 %) і тетракаїном (4 %) визнані високоефективними для дермальної анестезії з подібним часом її настання, крем із тетракаїном демонстрував значно більшу тривалість впливу, ніж крем із лідокаїном. Дослідження стабільності показало, що лідокаїн був значно стабільнішим, ніж тетракаїн у кремах [76].

Як відомо, нейтрофіли - клітини, які проникають в рану, збільшують проникність судин через запалення та утворення простагландинів. Надлишок нейтрофільної інфільтрації та міграції є основними факторами, які посилюють запалення та призводять до сповільнення загоєння ран [77]. Враховуючи вплив місцевого анестетика лідокаїну на загоєння ран, відзначають пом'якшення нейтрофільної інфільтрації, модуляцію навколишньої рН, прямий вплив на ейкозаноїди, утворення фібробластів і антиоксидантні ефекти [78]. Крім того, при застосуванні місцевих анестетиків, крім полегшення болю, також спостерігаються протизапальні

ефекти, які сприяють загоєнню рани [79]. Цікаво, що лідокаїн, крім впливу як сильний антиоксидант, пригнічує надлишкову інфільтрацію та міграцію лейкоцитів, а також виявляє бактерицидну дію. Лікування болючих ран 5 % лідокаїновим кремом протягом 14 днів призвело до зниження інтенсивності болю та продемонструвало високу безпеку та переносимість. Таким чином, лідокаїн може бути потенційно потужним препаратом для лікування ран [80, 81].

Незважаючи на переваги, пов'язані з уникненням системного кровообігу, місцеве введення анагетиків пов'язане з реакціями на місці застосування у пацієнтів, такими як сухість, еритема, печіння та зміна кольору шкіри. Наприклад, серед проблем із використанням місцевого анестетика лідокаїну відмічають занадто швидке всмоктування, що часто ускладнюється виникненням гематоми та є небезпечним для людей, що мають серцево-судинні захворювання [82].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є затребуваними ЛЗ для лікування. За обсягами споживання вони у світі займають лідируючі позиції, що пояснюється їх ефективністю (протизапальна, анальгетична та жарознижувальна дії) при больовому синдромі різного генезу. НПЗП приносять полегшення при багатьох захворюваннях, що супроводжуються симптомами запалення, болю або лихоманки. Клінічно позитивний ефект НПЗП виражається у зменшенні больових відчуттів, ознак місцевого запалення та температурної реакції [83]. Однак терапевтична ефективність місцевого застосування НПЗП досягається лише за умови швидкого проникнення активної речовини через шкіру в підлеглі шари [84].

Crisaborole, нестероїдний інгібітор фосфодіестерази 4, є першим НПЗП, схваленим для лікування atopічного дерматиту. Проникнення crisaborole у шкіру та його утримання вивчали *in vitro* з 2 % мазі з використанням свинячої шкіри як бар'єру. Crisaborole також був охарактеризований з точки зору термічної поведінки, розчинності та  $\log P$ . Контрольні експерименти також проводили на очищеній шкірі, щоб з'ясувати роль рогового шару в

розподілі препарату та його проникненні через шкіру. Отримані результати свідчать, що *crisaborole* накопичується у шкірі в значних кількостях після нанесення місцевої ліпофільної мазі і демонструє більшу спорідненість з дермою порівняно з епідермісом, незважаючи на відносно високе значення коефіцієнта розподілу. Аналіз рогового шару виявив низьку спорідненість препарату з цим шаром шкіри [51].

Серед топічних НПЗП, схвалених в Європейському Союзі, - креми та гелі з ібупрофеном, кетопрофен-гель, фелбінак-гель і піна для шкіри та піроксикам-гель. Підтверджена ефективність і безпека цих препаратів. Однак, фармакокінетична абсорбція НПЗП для місцевого застосування може помітно відрізнятися навіть між різними формами одного і того ж препарату, залежно від агенту, основного захворювання і місце застосування. Тому при виборі НПЗП для місцевого застосування важливо враховувати профіль пацієнта, препарат і механізм його доставки [85].

НПЗП ібупрофен (IBU) доступний як препарат для місцевого застосування на шкірі для полегшення гострого болю та запалення більше трьох десятиліть [83]. IBU характеризується низькою розчинністю у воді (21 мг/дм<sup>3</sup> при 25°C) і відносно високою ліпофільністю ( $\log P$  у діапазоні 2,41–4,00), що призводить до низького проникнення через шкіру [86].

Як показано в літературі, проникнення IBU через шкіру є дуже різноманітним. Проникнення через шкіру гелевої форми ібупрофену *Ibugel* порівнювали з 5 іншими місцевими формами, що містять 5 % IBU: *Ibuspray*, *Ibumousse*, *Proflex Cream*, *Fenbid Gel* і *Deep Relief Gel*. Існувала помітна різниця між деякими композиціями, при цьому *Ibuspray*, *Ibugel* та *Ibumousse* продемонстрували найефективніше проникнення. Протягом 48 годин відсоток застосованого ібупрофену, який проник через зразки шкіри з *Ibuspray*, *Ibugel* та *Ibumousse*, був приблизно в 2,5 рази більшим, ніж у *Deep Relief Gel*, у 3 рази більшим, ніж у *Proflex Cream*, і в 5 разів більшим, ніж у *Fenbid Gel*. Дані демонструють, що при місцевому застосуванні препаратів склад носія може мати значний вплив на черезшкірне проникнення активного



інгредієнта. Можливі причини цього обговорюються з точки зору явищ розподілу та дифузії. Таким чином, різні місцеві форми однієї й тієї ж лікарської речовини, особливо таких препаратів, як ібупрофен, не можна вважати фармацевтично та клінічно еквівалентними або взаємозамінними [87]. Тому все частіше робляться спроби модифікувати місцеві протизапальні препарати, оскільки підвищення їх ліпофільності забезпечує більш швидке проникнення в глибокі шари шкіри та підлеглі тканини, що дуже важливо при запаленні та болю [88, 89]. Вплив рідкокристалічної структури на проникнення та розподіл IBU через шкіру залежно від їх гідроліпофільного характеру може сприяти раціональному дизайну та оптимізації місцевих рецептур IBU [90].

Таким чином, ушкодження шкіри пов'язане з болем і традиційні методи контролю болю при цих ураженнях, такі як місцеві анестетики і НПЗП, є ефективними [175].

### **1.3. Розробка нових ЛЗ анестезуючої і протизапальної дії для місцевого застосування при терапії шкірних ран**

*На шляху до найкращого використання ЛЗ анестезуючої і протизапальної дії для місцевого застосування.* Завдяки використанню АФІ із необхідною, доступних для фармацевтичних композицій, передбачувані терапевтичні ефекти при лікуванні ран шкіри суттєво поліпшились [91]. Ключове значення при цьому мають місцеві засоби, адаптовані до площі, глибини, етіології, локалізації рани та наявності у пацієнтів супутніх патологій. Так, алергічні реакції та подразнення шкіри часто уповільнюють загоєння рани та регенерацію шкіри. Це вимагає фундаментальних знань про фізико-хімічну структуру шкіри, особливо рогового шару, а також про взаємодію як діючої речовини, так і транспортної системи зі шкірою, а також знань про фармакокінетику та особливості надшкірного введення препарату. Незважаючи на значну кількість

репаративних засобів, на сьогодні проблема фармакологічної корекції ранового процесу є актуальною й остаточно невирішеною проблемою [92, 93].

Місцеві носії мають основну мету забезпечення ефективності активних інгредієнтів шляхом модуляції стабільності та доставки ліків, а також із врахуванням властивостей шкіри [94]. Оцінка місцевої (дермальної) фармакокінетики *in vitro* є критичним аспектом процесу розробки для таких продуктів, як наприклад, креми, гелі, лосьйони, мазі, що дозволяє обґрунтовано відбирати нові хімічні речовини, а також може служити інструментом для подальшого розуміння впливу різних допоміжних речовин на доставку ліків, якість продукту та мікроструктуру рецептури при використанні паралельно з іншими методами, такими як аналіз реології, в'язкості, мікроскопічних характеристик, швидкості вивільнення, розміру частинок, і розподіл крапель олії за розміром [95].

Як відомо, якщо препарат занадто швидко виводиться з ЛФ, пацієнт може відчувати незручні ефекти, і очікуваний ефект препарату може тривати не так довго, як потрібно. Вирішенням цієї проблеми є розробка трансдермальних систем доставки ліків (TDDS), TDDS можуть запропонувати численні переваги, включаючи покращену ефективність, безпеку, уникнення метаболізму першого проходження, зменшене дозування, зниження токсичності ліків, побічних явищ, більшу зручність і дотримання пацієнтом режиму. Доставляючи постійний потік препарату до системного кровотоку протягом тривалого періоду, трансдермальна система доставки ліків може обійти «пік і спад», що є невід'ємним наслідком пероральної або ін'єкційної ЛФ, сприяючи більш контрольованому та ефективнішому лікуванню. Основні обмеження TDDS переважно пов'язані з бар'єрною функцією шкіри [96, 97].

Для досягнення бажаного терапевтичного ефекту препарати для місцевого застосування повинні підвищувати проникнення ліків через шкіру та підтримувати належну швидкість і ступінь проникнення в шари шкіри.

Введення ліків шляхом місцевої доставки залежить від різних властивостей, таких як фізико-хімічні характеристики препарату, взаємодія між допоміжними речовинами у препараті та шкірою, взаємодія ЛЗ зі шкірою, взаємодія допоміжних речовин із ЛЗ і загальна взаємодія цих трьох аспектів, тобто шкіри, препарату та допоміжних речовин [98, 99].

Летючі допоміжні речовини, такі як вода, етанол і пропіленгліколь, зазвичай використовуються як носії ЛЗ у продуктах місцевого застосування. Відповідно до номенклатури ЛФ для місцевого застосування їх можна визначити на основі відносного складу летких речовин [100]. Швидкість випаровування цих ЛФ (наприклад, гелю, крему, мазі тощо) змінюється залежно від різних концентрацій летких речовин. Наприклад, випаровування гелю відбувається швидше, ніж випаровування мазі чи крему, завдяки більшій частці летючих речовин, таких як вода та етанол. У гелевих композиціях для холодової терапії випаровування метанолу використовується для забезпечення відчуття охолодження для полегшення запальної реакції та болю, викликаного пошкодженням м'яких тканин [101]. Висихання місцевих засобів, таких як гелі, що містять леткі носії, після застосування викликає формування термодинамічно нестабільної перенасиченої системи та, згодом, її кристалізацію. Це призводить до зменшення проникнення продукту через шкіру [102].

Протягом терміну зберігання або після нанесення на шкіру МЛЗ також можуть зазнавати змін. Наприклад, фізична метаморфоза може включати зміни консистенції, реології або текстури продукту. Показано, що крем, дозований за допомогою насоса, може піддаватися більшому зсуву порівняно з композицією, дозованою за допомогою іншої техніки, що призводить до різного розміру крапель на шкірі. Ці зміни можуть вплинути на біодоступність продукту та його терапевтичний ефект [104]. Прикладом потенційної невдачі є випадки, коли буферна здатність шкіри змінює рН препарату, тим самим впливаючи на розчинність АФІ та згодом впливаючи на градієнт концентрації, тобто термодинамічну активність, яка є рушійною

силою для проникнення. Фактори, які можуть сприяти метаморфозу місцевих фармацевтичних продуктів, включають температуру, вологість, вплив світла, взаємодію між інгредієнтами, стабільність АФІ тощо. Вищі температури можуть збільшити ймовірність деградації, тоді як висока вологість середовища, ймовірно, вплине на стабільність композиції, спричинивши поділ фаз [104, 105].

Щоб передбачити профіль проникнення при використанні метронідазолу у клінічних умовах, Aroga та співавт. (2022) розробили фізіологічно обґрунтовану фармакокінетичну модель метронідазолу, використовуючи дані тестування на проникненість *in vitro*, які зафіксували метаморфоз метронідазолового гелю та крему (доза 10 мг/см<sup>2</sup>) після застосування [106]. Оптимізована модель, параметризована фізичними та структурними характеристиками лікарських засобів, змогла точно передбачити середню кумулятивну кількість проникнення (см<sup>2</sup>/год) і потік (мкг/см<sup>2</sup>/год) профілі метронідазолу після застосування різних доз MetroGel і MetroCream. Таким чином, модель змогла відобразити вплив відмінностей у мікроструктурі лікарського засобу та метаморфози лікарської форми на проникнення метронідазолу *in vitro* через шкіру [106].

Шкіра – багатошарова тканина; зовнішній шар якої як природний захисний бар'єр перешкоджає проникненню патогенних мікроорганізмів або алергенів, і запобігає надмірній втраті води [107]. Водночас - це основний бар'єр для проникнення ліків [108]. Серед факторів, що обмежують проникнення ліків через шкіру, фізико-хімічні властивості ЛЗ (розчинність, молекулярна маса та ліпофільність) і властивості носія, що містить ЛЗ [109]. Щоб подолати ці проблеми, запропоновані різні спроби покращення транспорту ліків через шкіру, наприклад, хімічними методами, які включають, насамперед, використання підсилювачів проникнення, таких як пропіленгліколь [110], транскутол® [111], терпени [112], етанол [111] та інші.

Унікальна ієрархічна структура багаті на ліпіди матриці із вбудованими корнеоцитами у верхніх шарах (15 мкм) шкіри, роговому шарі,

відповідає за цей бар'єр і суттєво обмежує абсолютну кількість ЛЗ, що поглинається через шкіру протягом періоду дозування. Фізико-хімічні властивості препарату, такі як молекулярна маса, логарифмічний коефіцієнт розподілу ( $\log P$ ), ступінь іонізації та температура плавлення, також впливають на дермальне проникнення. Препарати, для яких трансдермальне введення було б клінічно корисним, не мають необхідних фізико-хімічних властивостей для проникнення через шкіру. Отже, мінімальні вимоги до препарату для проникнення через шкіру наступні: (1) висока ефективність (доза  $<10$  мг/добу), (2) мала молярна маса ( $<500$  г/моль), (3)  $\log P$  (помірний 1-5) і (4) температура плавлення ( $<250^\circ\text{C}$ ). Ці фізико-хімічні властивості є загальною рекомендацією. На основі цих факторів дослідники розробили кілька стратегій і методів для посилення трансдермальної доставки ліків через шкіру. Такі стратегії, як модифікація рогового шару та пов'язані з нею методи, викликали величезний інтерес завдяки їхнім різноманітним перевагам [86].

Дерма (товщина 0,1-0,5 см) складається з мережі еластинових і колагенових волокон, закріплених у мукополісахаридному матриксі, який складається із кровоносних судин, лімфатичних і нервових закінчень, волосисто-сальних одиниць і потових залоз. Дерма помітно не пригнічує перенесення речовин (хоча це може бути значною перешкодою для надзвичайно гідрофобних препаратів) [113]. Кровоносні судини в дермі видаляють речовини, які проходять через шари епідермісу, зберігаючи градієнт концентрації між дермою та поверхнею шкіри, що сприяє проникненню лікарських активних інгредієнтів. Крім того, сальні, потові залози та волосяні фолікули також створюють «шунтовий» шлях, що сприяє прониканню деяких речовинам [114]. При цьому, як альтернатива пероральному та внутрішньовенному введенню, місцеві системи доставки ліків можуть транспортувати активні молекули ліків через шкіру до терапевтичної мішені та трансдермально у кровоносну систему [115].

У практиці догляду за ранами акронім «TIME» - Тканина (T), Інфекція/запалення (I), Баланс вологи (M) і край рани/епітелій (E) синтезує всі основні фактори, які негативно впливають на процес загоєння переважно хронічних ран [116]. Акронім TIME був вперше розроблений міжнародною групою експертів із загоєння ран, щоб забезпечити основу для структурованого підходу до оптимізації лікування відкритих хронічних ран. В аббревіатурі TIME описуються деякі фундаментальні поняття, які можна згрупувати в чотири області: Тканина (T): оцінка та видалення нежиттєвих або невластивих матеріалів у ложі рани (включаючи некротичну тканину, прилиплий перев'язувальний матеріал, біоплівки). Інфекція (I): оцінка етіології та лікування для усунення інфекції за допомогою системних або місцевих антибіотиків. Баланс вологи (M): оцінка етіології та лікування ранового ексудату. Краї епітелію (E): оцінка прогресування країв рани і стану навколишньої шкіри. Знання концепції TIME та молекулярної біології травм призвели до нових розробок у лікуванні ран [117, 118].

Терапія шкірних ран класифікується як «традиційна» або «регенеративна». Традиційна терапія призводить до утворення рубців незалежно від естетичних і можливих функціональних змін [119]. Регенеративна терапія ран є новою галуззю біомедичних досліджень, яка швидко розвивається. Регенеративна терапія спрямована на відновлення первинної функції шкіри, відновлення пошкоджених клітин і тканин шкіри без утворення рубців. У будь-якому випадку стратегії регенерації слід розглядати як доповнення до основних традиційних методів лікування, таких як санація [120].

Незважаючи на значний прогрес у розробці нових ЛЗ, антибіотиків та антисептиків, проблема ефективного догляду за пацієнтами з ранами та рановою інфекцією залишаються актуальними проблемами сьогодення [121, 122]. Це пов'язано, переважно, зі розвитком резистентності бактерій до антимікробних препаратів, що є результатом необґрунтованого використання антибіотиків, ускладнюючи догляд за ранами. Враховуючи глобальну

небезпеку антимікробної резистентності, рекомендується розумне використання антибіотиків, а антисептики слід розглядати як розумну альтернативу місцевим антибіотикам [123].

Крім того, поповнився арсенал допоміжних речовин, що використовуються для отримання МЛФ, завдяки яким регулюється ефективність ЛЗ. Тобто допоміжні речовини виступають як чинник, що безпосередньо впливає на властивості препарату для місцевого застосування: змінює фармакокінетичні характеристики діючих речовин, полегшує їх локалізацію на рановій поверхні, забезпечує пролонговані терапевтичні впливи тощо [30].

Аналіз фармацевтичного ринку на наявність МЛЗ для загоювання ран (відповідно до АТС-класифікації) показало, що в Україні вони представлені трьома підгрупами групи D: D03; D06 та D08. При цьому, 59,2 % препаратів випускаються вітчизняними підприємствами, а 40,8 % – закордонними виробниками. Щодо рекомендацій до застосування їх можна розподілити так: для I фази ранового процесу – 48,9 %, для I та II фаз – 12,2 %, для II фази – 10,2 %, для II та III фаз – 26,4 %, для III фази – 2,0 % [124].

Podorozhna та співавт. (2020) проведено маркетинговий аналіз ринку ЛЗ, що сприяють загоєнню ран. Показано, що терапевтична група D03 «Засоби для лікування ран і виразкових уражень» представлена 9 підгрупами. Остані представлені препаратами 64 торгових назв. Серед них МЛЗ (мазь, крем, гель, паста) для лікування ран займають ключове місце. В Україні група D03 представлена 53 назвами препаратів, що використовуються для лікування ран та виразок, у тому числі 25 - у формі МЛЗ. Асортиментний аналіз препаратів для лікування ран та виразок показав, що серед МЛЗ (група D03A) мазі складають 44,35 % [125]. Авторами встановлено асортимент зареєстрованих МЛЗ відповідно до фаз ранового процесу, фармакологічної дії, допоміжних речовин. Доведено, що кількість засобів групи D для лікування I фази ранового процесу з протимікробною, анальгезуючою, репаративною та протизапальною активністю становить 16,12 %; для I при

переході в 2 фазу – 55,61 %, для 2-3 фази – 42,94 %. Основа препарату, що відіграє важливу роль в терапії захворювання. Так, МЛЗ груп D03 та D08 представлені у формі емульсійних основ 70,2 % та 40 % відповідно. Гідрофільною основою представлені препарати групи D06 (33,4 %) та D08 (30,3 %), а гідрофобною – ЛЗ групи D06 – 29,3 % [126].

Виходячи з вищенаведеного аналізу зареєстрованих МЛЗ групи D, можна констатувати, що незважаючи на велику кількість препаратів для лікування ран та виразок актуальним та перспективним є розробка МЛЗ комплексної дії на дифільних основах, що надасть можливість розширити не тільки асортимент препаратів.

***Розробка ЛЗ анестезуючої і протизапальної дії для місцевого застосування при терапії шкірних ран.*** Препарати для місцевого застосування, які широко використовуються для лікування захворювань шкіри, еволюціонували від простого зілля до складних систем доставки. Їхній розробці сприяли досягнення в дослідженні черезшкірної абсорбції та дизайну продукту, заснованого на дедалі більшому розумінні взаємодії ЛЗ та шкіри. Місцева доставка ліків передбачає транспортування ліків від продукту на шкірі до місцевої цільової ділянки, а потім очищення шляхом дифузії, метаболізму та шкірної циркуляції до решти тіла та глибших тканин. Крім того, проникнення ліків також залежить від стану шкіри, хворої або нормальної, оскільки у хворому стані патологічні умови змінюють біодоступність ЛЗ в шарах шкіри [115]. Існує велика різноманітність засобів для місцевого застосування при лікуванні ушкоджень шкіри, що може ускладнити рішення клініцистів щодо найбільш прийняттого лікування конкретних захворювань [94].

Вибір основи або носія для місцевої терапії повинен відповідати як шкірному розладу, так і його локалізації. У випадках із неушкодженим шкірним бар'єром (роговий шар, ліпідний бар'єр) ліпофільні препарати є більш придатними через кращу проникаючу здатність, тоді як гідрофільним кремам слід віддавати перевагу при більш гострих, мокнучих захворюваннях



шкіри. Через специфічні варіації макро- та мікроанатомії та мікробіоти шкіри, місцевий засіб повинен мати досить специфічні властивості, щоб функціонувати оптимально [127].

Розробка складу та технології виготовлення МЛФ ґрунтується на виборі відповідної основи. Основа, її якісні та кількісні характеристики гарантують необхідний терапевтичний ефект засобу [128]. Ідеальною вважається основа, яка повністю інертна, не вступає у взаємодію з компонентами МЛФ та шкірою пацієнта та забезпечує вільне вивільнення активних компонентів після нанесення [129].

При виборі основи та допоміжних речовин враховують низку умов, які відіграють важливу роль у життєвому циклі ліків: відповідати вимогам та призначенню МЛФ, вимогам мікробіологічної чистоти до нестерильних ЛФ, місцю нанесення, тривалості використання, відповідати біофармацевтичним вимогам технології виготовлення. Використання емульсійних основ дозволяє поєднувати у ЛФ гідрофільні та ліпофільні речовини, також забезпечує високу резорбтивність активного фармацевтичного інгредієнта, що діє на епідерміс, знижує можливий подразнюючий ефект [130].

У випадку комплексних місцевих препаратів метаморфоз препарату (наприклад, випаровування, перенасичення та кристалізація) значно впливає на біодоступність ЛЗ [102].

Wenkers та Lippold припустили, що проникність шкіри для протизапальних засобів залежить насамперед від їх гідрофільності. Ці автори вивчали проникнення кількох протизапальних препаратів, включаючи ібупрофен, з ліпофільного носія у формі легкої мінеральної олії. Автори припустили, що ліпофільні носії цих препаратів мають значний вплив на проникність, яку можна представити як функцію їх гідрофільних властивостей. Отже, проникність шкіри людини для НПЗЗ, застосованих у ліпофільному носії, є функцією їх гідрофільності, в той час як максимальний потік у першу чергу залежить від їх розчинності в носії [131].

Давтян та співавт. (2013) відзначають, що вивільнення метилурацилу з крему, мазі відбувається при різних значеннях швидкості реакції, що, на думку авторів, зумовлено не тільки способом введення метилурацилу в основу, а й допоміжними речовинами (природа основи) [132]. Так, у кремні метилурацил введений в гідрофільно-ліпофільну основу у вигляді суспензії з вазеліною олією, а в мазь – у вигляді суспензії із основою. З крему вивільнення відбувається за рахунок осмотичного ефекту та в'язкості системи. Спочатку відбувається повільне вивільнення метилурацилу, а згодом під дією ексудату/води система розріджується, у результаті вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта збільшується. Збільшення вивільнення метилурацилу спостерігається і з мазі, але в даному випадку розрідження системи відбувається значно повільніше, ніж у кремні [132].

Вільцанюк (2011), оцінюючі мазі Офлокаїн-Дарниця® та Метилурацил з мірамістином – багатокомпонентні ЛЗ вітчизняного виробництва, встановив високу ефективність цих засобів в терапії ран та виразок у 1 та 2 фазах ранового процесу (n=96). Мазь Офлокаїн-Дарниця®” забезпечує швидке зняття больового синдрому, сприяє швидкому очищенню рани від некротичних тканин, ліквідації ранової інфекції, усуненню альтеративно-ексудативного компонента, швидку появу грануляцій і скорочення перебігу I фази ранового процесу. У II фазі ранового процесу доцільно використовувати мазь Метилурацил із мірамістином, яка профілактує вторинне інфікування ранової поверхні, стимулює процеси репаративної регенерації, прискорює загоєння ран [117]. Мазь Офлокаїн-Дарниця®. має багатонаправлену дію. До його складу входять гідрофільна осмотично-активна основа, антибіотик групи фторхінолонів та місцевий анестетик лідокаїн. До складу мазі Метилурацил із мірамістином® входять метилурацил у концентрації 5 %, який стимулює регенераторні процеси, та катіонний поверхнево-активний антисептик мірамістин (0,5 %). Основу складають пропіленгліколь, поліетиленоксид і проксанол, які забезпечують помірну осмотичну

активність мазі. За рахунок проксанолу забезпечується транспорт міжклітинної рідини в пов'язку та проникнення ЛЗ у міжклітинний простір без пошкодження клітин грануляційної тканини. Завдяки комбінації основи та антисептика мірамістину підсилюється антимікробна дія мазі [117].

Як відомо, процес відновлення ушкодженої шкіри включає взаємодію клітин, факторів росту та цитокінів. Так, рівень прозапальних цитокінів впливає на процес загоєння ран. Виявлено кілька клітинних подій і медіаторів, пов'язаних із загоєнням ран, які можуть служити біомаркерами ранового процесу. У стадії персистуючого запалення перебіг ранового процесу утримується експресією інтерлейкінів (ІЛ)-1 $\beta$ , ІЛ-6, -8, ФНО- $\alpha$ . Отже процес загоєння ран можна коригувати через механізми регуляції цитокінів [133, 134]. Вивчення впливу мазі метилурацилу 10 % на рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові щурів у динаміці розвитку термічного опіку встановив, що застосування мазі метилурацилу 10 % призводить до достовірного зниження рівня прозапальних цитокінів у крові та загоєнню опікової рани в коротші терміни.

Отже, застосування мазі метилурацилової 10 % сприяє зміні цитокінового профілю. Дане впливає на позитивну динаміку процесу загоєння ран [135]. Водночас, проведені дослідження щодо встановлення оптимальної концентрації метилурацилу методом *in vivo* та декаметоксину методом *in vitro* для фармацевтичної розробки мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом [136]. Обґрунтування вибору концентрації метилурацилу авторами проведено на щурах (метод *in vivo*) за методикою антиальтеративної та антиексудативної активності модельних зразків. Концентрація метилурацилу у складі мазі дорівнювала 1 - 3 % при постійній концентрації декаметоксину 0,1 % та ментолу 0,5 %. Як препарат порівняння використано мазь метилурацилу 10 %. Встановлено виражену протизапальну активність (36,87 %) модельного зразка із концентрацією метилурацилу 3 %. В той час як протизапальну активність мазі з метилурацилом 10 % складало 23,71 %, що в 1,55 рази

менше за протизапальну активність зразка з метилурацилом 3 %. Зменшення концентрації метилурацилу в 3,3 рази вдалося як за рахунок додавання до складу зразка антимікробного агента (декаметоксин), так і основи мазі – емульсійна основа. А у препараті порівняння використано гідрофобну основу. Також авторами продемонстровано значно більшу швидкість загоєння ран при використанні 3 % мазі з метилурацилом порівняно з 10 % маззю з метилурацилом [136].

Алі та співавт. (2022) для місцевої доставки лідокаїну було розроблено наногель, який проникає через шкірний бар'єр, забезпечивши найкращу формулу наноемульсії [137]. Для приготування наноемульсії було обрано відповідну олію та емульгатор на основі кращої розчинності, прозорості та відсутності небезпеки утворення осаду. За результатами дослідження максимальна розчинність лідокаїну виявлена в олеїновій кислоті ( $324,41 \pm 4,19$  мг/мл), що запобігає випаданню препарату в осад. Tween 20 ( $192,05 \pm 8,25$  мг/мл) було обрано як відповідний емульгатор на основі його кращої сумісності. Крім того, розчинність препарату в Tween 80 становила  $170,08 \pm 4,84$  мг/мл, що було порівняно менше, ніж у Tween 20 і лабразолі. Таким чином, олеїнова кислота була обрана як олійна фаза, а Твін 20 як емульгатор. Кумулятивне вивільнення лідокаїну з наногелю та звичайного гелю становило  $93,00 \pm 4,67$  та  $36,97 \pm 3,28$  %, відповідно, після 12 годин дослідження. Результати чітко показали безперервне уповільнене вивільнення препарату з початковим вибуховим вивільненням, необхідним для шкірної доставки ліків при загоєнні ран, з оптимізованого наногелю порівняно зі звичайним гелем. Не спостерігалось значних змін у макроскопічній, фізичній однорідності та однорідності вмісту наногелю під час зберігання [137]. Nared та співавт. (2021) підтверджують ці результати, підкреслюючи, що обраний тип і склад органогелів визначають в'язкопружні властивості та швидкість вивільнення лідокаїну [138].

Як відомо, профілі розподілу препаратів для місцевого застосування можуть залежати від наявності допоміжних речовин [139]. Досліджувався

вплив звичайних місцевих ексципієнтів на одночасну бічну дифузію та проникнення в роговий шар ІВU у людей. Розчини ІВU з пропіленгліколем, поліетиленгліколем 200 та/або октисалатом і без них наносили на передпліччя учасників дослідження. Додаткові дослідження проникнення *in vitro* оцінювали вплив допоміжних речовин на черезшкірне всмоктування ІВU. Після застосування *in vivo* ІВU продемонстрував більшу тенденцію до латеральної дифузії при застосуванні з октисалатом, на відміну від застосування з пропіленгліколем та поліетиленгліколем 200. Через 24 години  $25,3 \pm 8,0$  та  $55,5 \pm 18,6$  ІВU було відновлено з рогового шару *in vivo* з і без допоміжних речовин, відповідно. При застосуванні з допоміжними речовинами спостерігалось двократне або триразове посилення потоку ІВU *in vitro*. Нижче відновлення ІВU з рогового шару при застосуванні з допоміжними речовинами відносять до ефектів посилення проникнення цих допоміжних речовин. За висновками авторів, здатність ІВU до латеральної дифузії залежить від допоміжних речовин [140].

У контексті місцевої та трансдермальної доставки можна очікувати, що співрозчинники підвищать розчинність, змінять поведінку розподілу препарату та змінять властивості шкірного бар'єру. Watkinson та співавт. (2009) досліджували вплив збільшення кількості співрозчинника етанолу на розчинність, іонізацію та характеристики проникності ібупрофену у шкірі. Коли кількість етанолу було збільшено від 0 до 100 %, розчинність ібупрофену зросла в 5500 разів порівняно з його розчинністю у воді. При цьому, нижчий потік ібупрофену з чистого етанолу відображає здатність етанолу зневоднювати шкіру людини, підтверджуючи, що збільшення вмісту етанолу покращує розчинність ібупрофену [141].

Muhammad та співавт. (2017) встановили, що шкірне всмоктування  $^{14}\text{C}$ -кофеїну було значно вищим з екстрактом авокадо, ромашки, імбиру та м'яти перцевої порівняно з контрольним етанолом [142]. При шкірному всмоктуванні  $^{14}\text{C}$ -саліцилова кислота була значно більшою з екстрактом гінкго та ромашки порівняно з етанолом. Екстракт авокадо зумовив більш

ніж чотириразове збільшення потоку та проникності  $^{14}\text{C}$ -кофеїну, тоді як екстракти ромашки та перцевої м'яти збільшували потік та проникність  $^{14}\text{C}$ -кофеїну більш ніж у три рази. Екстракти гінкго та ромашки вдвічі підвищили потік і проникність  $^{14}\text{C}$ -саліцилової кислоти. Сума % залишкової дози на шкірі + % поглинання рецепторною рідиною для різних екстрактів демонструє подібну тенденцію. Ці результати підкреслюють вплив натуральних рослинних екстрактів на трансдермальне проникнення гідрофільних ( $^{14}\text{C}$ -кофеїн) і гідрофобних ( $^{14}\text{C}$ -саліцилова кислота) пенетрантів і, таким чином, вимагають розгляду їх безпеки як місцевих фармацевтичних препаратів, що містять природні екстракти [142].

Таким чином, актуальним завданням сучасної фармації при лікуванні ран шкіри є пошук нових сполук, що поєднують антимікробні, анестезуючі та протизапальні властивості із оптимальною трансдермальною проникністю.

## **Висновки до розділу 1**

Загоєння ушкоджень шкіри починається з моменту пошкодження і закінчується відновленням цілісності шкіри. При цьому, лікування ран місцевими засобами здійснюється диференційовано і залежить від глибини, локалізації рани, фази ранового процесу і передбачає одночасний вплив на всі ланки ранового процесу з урахуванням домінуючої фази загоєння. У запальній фазі ключовою є ліквідація інфекції в рані, забезпечення відторгнення некротичних тканин, видалення продуктів мікробного та тканинного розпаду, нормалізація місцевого гомеостазу. У проліферативно-репаративній фазі місцеве лікування направлене переважно на стимуляцію репаративних процесів: грануляції та епітелізації, захист від вторинного інфікування, протизапальну дію, поліпшення обмінних процесів у рані. Розуміння механізмів відновлення цілісності шкіри та сприяння їм забезпечує більш ефективне загоєння ран.

Лікування ран є серйозним тягарем для сучасної охорони здоров'я, як клінічно з точки зору наявних ресурсів, так і фінансово. І це навантаження, поряд із старінням населення, численними супутніми захворюваннями у пацієнтів, хворобливими процесами та неадекватним вибором способу лікування, збільшують кількість випадків погіршення цілісності шкіри та складних ран.

У спробі вирішити ці проблеми досліджуються інноваційні методи для підтримки процесу загоєння ран. Останні наукові дослідження підтвердили ефективність лікарських рослин, їх фітокомпонентів, засобів анестезуючої та протизапальної дії у підтримці механізмів процесу загоєння ран.

Отже, перспективним напрямком місцевого лікування ран є розробка препаратів комплексної дії з анестезуючою та протизапальною активністю, які за рахунок синергетичної дії АФІ здатні скоротити час загоєння ран, створюючи підґрунтя для подальшого вивчення і використання при розробці МЛЗ для лікування ран шкіри різної етіології.

*За матеріалами розділу опубліковано роботи [168, 175].*

## РОЗДІЛ 2

### МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ

Розробка складу та технології ЛЗ включає ряд взаємопов'язаних етапів, зокрема постановка проблеми в медико-соціальному аспекті, визначення мети та задачі дослідження на підставі аналітико-інформаційних досліджень, розробка складу та технології ЛЗ із позиції сучасних технологічних процесів та біофармацевтичних досліджень та встановлення основних показників якості препарату. Реалізація поставлених задач потребує науково-методологічне обґрунтування алгоритми дій.

#### 2.1 Методологія дослідження

Методичною базою даної роботи є перелік всіх наукових методів (як теоретичних, так і практичних), що застосовуються для проведення даного дослідження.

Теоретичною базою дослідження є наукові праці українських та іноземних вчених щодо розробки ЛЗ протизапальної та анестезуючої дії для лікування ран. А методологічною базою дослідження є методи, які є основою теорії та описують методику, що використовується для практичного отримання результату.

Методологічний підхід базується на виконанні комплексу теоретичних, фармако-технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень, що забезпечує отримання ефективних та безпечних ЛЗ.

Загальна схема основних етапів розробки складу та технології ЛЗ включає чотири блоки досліджень. Кожний блок дослідження, що забезпечує отримання проміжного продукту, забезпечує постановку задач для наступного блоку (рис. 2.1).



**БЛОК 1.  
Інформаційний  
пошук**

**Патентний пошук**

- аналіз патентів за останні 10 років щодо ЛЗ, складу та фізико-хімічних властивостей АФІ

**Маркетингові дослідження  
фармацевтичного ринку України щодо  
зарєєстрованих ЛЗ для лікування ранових  
процесів**

- наявність на фармацевтичному ринку України ЛЗ місцевоанестезуючої дії
- аналіз ЛЗ по ЛФ
- аналіз асортименту АФІ, що входять до суладу ЛЗ
- аналіз асортименту допоміжні речовин, що входять до складу ЛЗ

**Аналіз літературних джерел щодо  
фармацевтичної розробки ЛЗ для лікування  
ранових процесів**

- етіологія, патогенез та особливості перебігу ранового процесу
- технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки ЛЗ місцевоанестезуючої дії

**БЛОК 2.  
Розробка  
складу та  
технології  
ЛЗ**

**Фармако-технологічні дослідження**

- однорідність масидля одиниці дозованого ЛЗ
- однорідність вмісту АФІ в одиниці дозованого ЛЗ
- визначення розміру часток

**Фізико-хімічні дослідження**

- потенціометричне визначення рН
- структурно-механічні дослідження

**Біофармацевтичні дослідження**

- вивчення впливу фармацевтичних факторів на терапевтичну ефективність фармацевтичної композиції
- кінетика вивільнення АФІ з основи

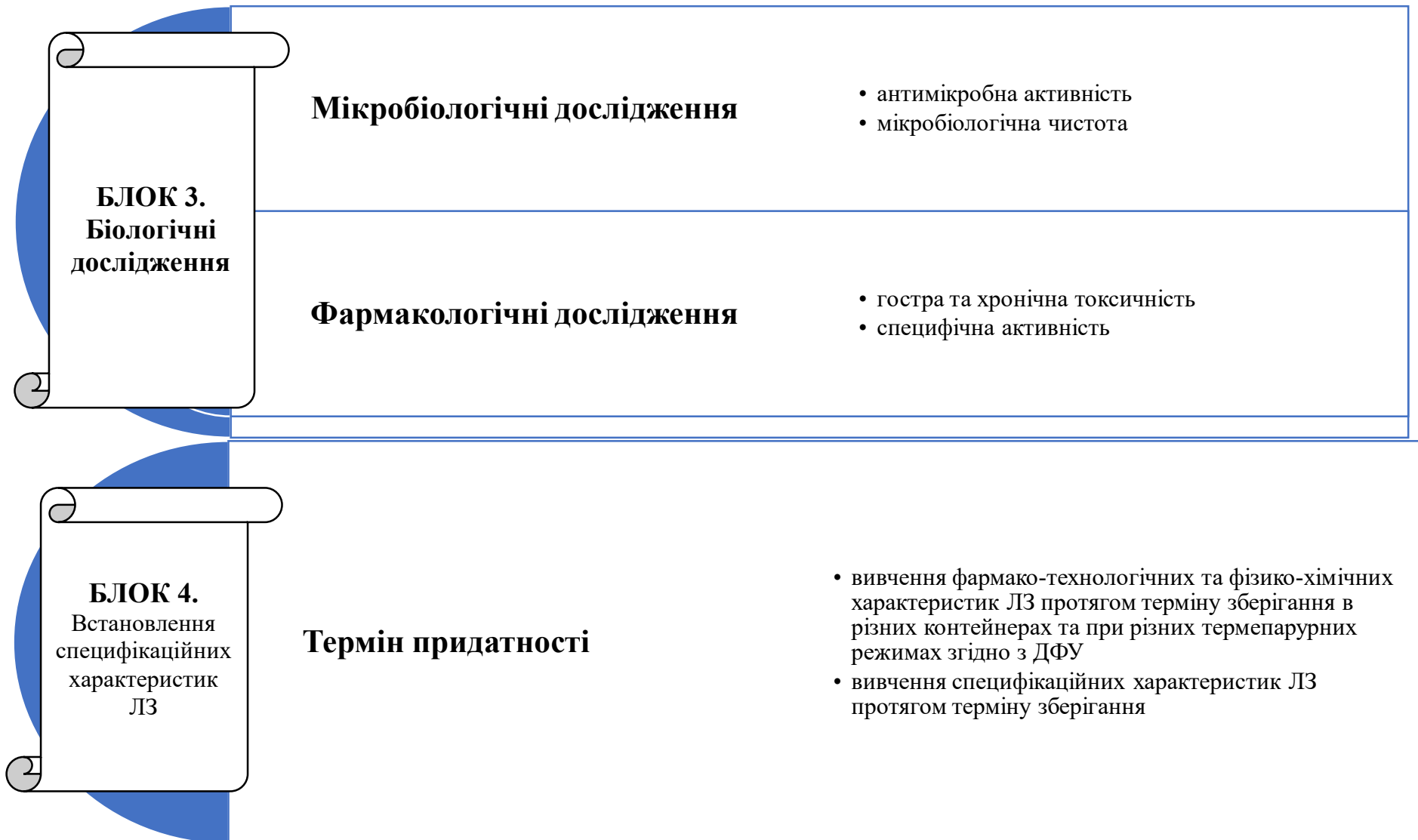


Рис. 2.1. Схематичний план основних блоків розробки ЛЗ

Мета першого блоку дослідження – виявлення сучасних підходів до лікування ранових процесів, аналіз фармацевтичного ринку зареєстрованих ЛЗ для лікування ран різної етіології. Даний блок також включає проведення аналітичних бібліосемантичних, маркетингових та патентних досліджень.

Другий блок дослідження включає основні методи дослідження: фармако-технологічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні. Основними етапами дослідження є:

- вибір основи для ЛФ;
- обґрунтування вибору АФІ та їх оптимальної концентрації у складі ЛЗ;
- проведення фармако-технологічних, біофармацевтичних та структурно-механічних (реологічних) досліджень, що надають можливість об'єктивно оцінити якість продукту у процесі виробництва, зберігання та застосування;
- розробка технології виробництва (виготовлення) ЛЗ.

Результатом проведеного комплексного дослідження є отримання продукту у формі м'якого ЛЗ.

Третій блок дослідження – узагальнення результатів мікробіологічних та фармакологічних досліджень:

- вивчення результатів антимікробної активності та мікробіологічної чистоти ЛЗ;
- аналіз даних фармакологічних досліджень (гостра та хронічна токсичність, специфічна активність).

Четвертий блок дослідження – встановлення специфікаційних характеристик ЛЗ на основі комплексних фармако-технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень.

Результатом проведених поетапних досліджень є розробка комбінованих ЛЗ місцевої дії для лікування ран, що містять наступні АФІ:

- Лідокаїну гідрохлорид (С.І.М.С. С.Р.Л., Італія), якість якого відповідає вимогам монографії Державної Фармакопеї України;

- Ібупрофен (ТОВ Біолайн), якість якого відповідає вимогам монографії Державної Фармакопеї України;
- Метилурацил (ТОВ Біолайн), якість якого відповідає вимогам ФС 42-0256-07;
- СО<sub>2</sub> екстракт ромашки (ТУ У 15.8-00032744-2004; МКЯ ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»).

Розробка складу та технології ЛЗ місцевої дії передбачає використання загальноприйнятих у виробництві МЛЗ допоміжних речовин. Нами сформульовано ряд медико-біологічних вимог [143] до допоміжних речовин та технологічного процесу, зокрема:

- ефективність дії АФІ;
- повнота та швидкість вивільнення АФІ з основи;
- структурно-механічні (реологічні) властивості ЛФ;
- стабільності ЛЗ протягом терміну зберігання;
- відсутність подразнювальної дії;
- мікробіологічна чистота препарату;
- відтворюваність технології виробництва (виготовлення) препарату;
- вибір технологічного процесу, що забезпечує найменшу енергоємність та мінімальну кількість стадій виробництва.

Сформульовані нами медико-біологічні вимоги до АФІ, допоміжних речовин та технологічного процесу представляють собою фактори, що впливають на кінцеву якість препарату.

Процес моделювання складу ЛЗ [144, 145] передбачає обговорення фізико-хімічних властивостей АФІ та допоміжних речовин, їх концентрації з урахуванням зареєстрованих на фармацевтичному ринку України препаратів. Концентрацію АФІ та допоміжних речовин у складі ЛЗ обґрунтовано експериментально шляхом вивчення показників фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних властивостей препарату (однорідність, маса вмісту, рН) згідно з вимогами ДФУ [146].

Теоретичний висновок фізико-хімічної та фармацевтичної сумісності АФІ між собою та з допоміжними речовинами підтверджено експериментально шляхом вивчення стабільності розроблених ЛЗ (Додаток Д<sub>1</sub>, Д<sub>2</sub>) протягом терміну зберігання при різних температурних режимах згідно з вимогами ДФУ та Настанов [147-150].

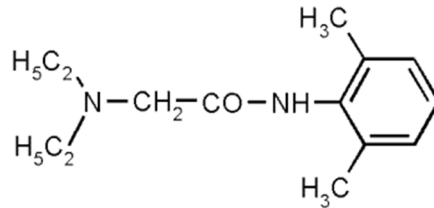
Запропонована методологія розробки ЛЗ дозволяє обґрунтовано підібрати раціональний склад та технологію основи, оптимальну концентрацію АФІ та допоміжних речовин, кінцевий склад та раціональну технологію виробництва (виготовлення) розроблених ЛЗ [151]. Отримані серії лабораторних зразків МЛЗ апробовано у виробництві ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (Додаток А<sub>1</sub> та А<sub>2</sub>) та в умовах аптек Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (Додаток А<sub>4</sub>, Б<sub>3</sub>); Західного регіону (Додаток А<sub>3</sub>, Б<sub>2</sub>) та Національного Військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (Додаток А<sub>5</sub>, Б<sub>1</sub>).

Експериментальні дослідження щодо розробки складу та технології МЛЗ проведені на базі кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика, кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» – мікробіологічні дослідження (під керівництвом доц. О. З. Комаровська-Порохновець); на базі кафедри біотехнології, біофізики і аналітичної хімії Національного технічного університету «ХПІ» (м. Харків) під керівництвом д.тех.н., проф. Близнюк О. М. – ідентифікація та кількісне визначення АФІ; на базі кафедри технології кераміки вогнетривів скла і емалі Національного технічного університету «ХПІ» (м. Харків) під керівництвом д.тех.н., проф. Шабанової Г. М – термогравіметричний аналіз ЛЗ; кафедри промислової технології ліків НФаУ (м. Харків) – реологічні дослідження (під керівництвом доц. Д. П. Солдатова). Співпраця відбувалася згідно з Договорами про співробітництво між НУОЗ України імені П. Л. Шупика з вищезазначеними ЗВО.

Доклінічні дослідження проведені під керівництвом ст.н. співробітника, к.фарм.н. А. В. Спірідонова на базі Інституту ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України (Додаток Г).

## 2.2 Об'єкти досліджень

*Лідокаїну гідрохлорид* (ДФУ) [152].

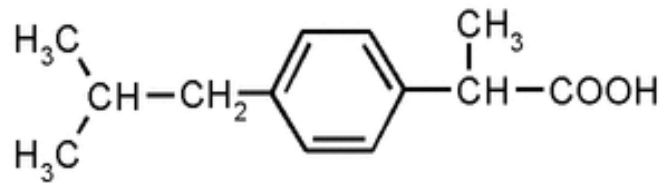


$C_{14}H_{22}N_2O$

Мм 234,34

Білий або майже білий кристалічний порошок, легко розчиняється у воді.

*Ібупрофен* (ДФУ) [153].

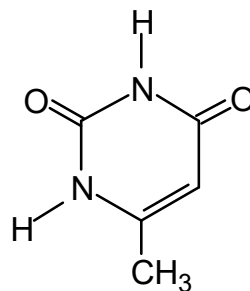


$C_{13}H_{18}O_2$

Мм 206,28

Білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, добре розчинний в органічних розчинниках (етанол, ацетон).

*Метилурацил*. ФС 42-2255-95.



$C_5H_6N_2O_2$

Мм 126,12

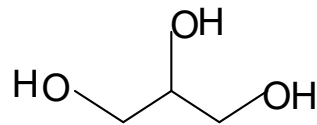
*CO2 екстракт ромашки* (ТУ У 15.8-00032744-2004) – густа мазеподібна маса від світло-коричневого до темно-коричневого кольору з зеленим відтінком.

На смак – гіркуватий, запах характерний для рослинної сировини. Розчиняється в спиртах та оліях, не розчиняється у воді.

*CO2 екстракт ромашки* володіє протизапальною, антисептичною, епітелізуючою, протиалергічною, тонізуючою та регенеруючою активністю. Знеболуюча та спазмолітична дія *CO2 екстракту ромашки* обумовлена наявністю у складі таких БАР як апігенін, апін, герніарин, бісаболол та ендіциклоєфір [154].

#### Компоненти маzewої основи

*Гліцерин. Гліцерол.* (ДФУ) [153].

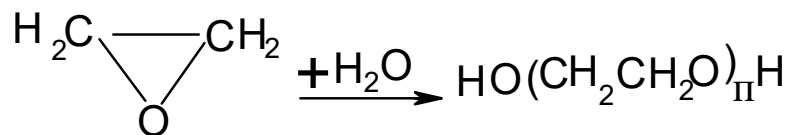


$C_3H_8O_3$

Мм 92,09

Безбарвна або майже безбарвна, дуже гігроскопічна прозора рідина.

*Поліетиленгліколь-400. Макрогол 400. ПЕГ-400* (ДФУ) [153].

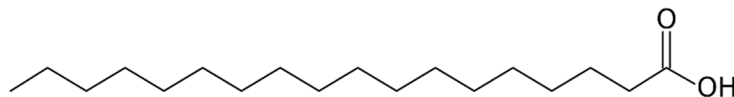


$C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$

Мм 400

Прозора, в'язка, безбарвна або майже безбарвна гігроскопічна рідина.

*Стеаринова кислота. Stearic acid* (Eu Ph) [155].

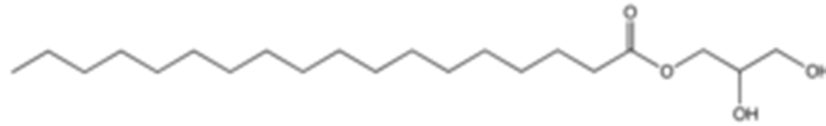


$C_{18}H_{36}O_2$

Мм 284,48

Білі кристали, що нерозчинені у воді, розчиняється в етері. Температура плавлення 69,6 °C

*Моностеарат гліцерину. MCG. Glyceroli monostearas* (Eu Ph) [155].

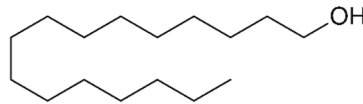


$C_{21}H_{42}O$

Мм 358,57 г/моль

Білий порошок у формі пластівців без запаху та солодкого смаку. Зазвичай використовується разом із соемульгаторами. Розчиняється у жировій фазі.

*Цетиловий спирт. Cetyl alcohol (Eu Ph) [155].*

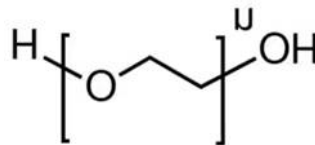


$CH_3(CH_2)_{15}OH$

Мм 270,49

Емульгатор першого роду олія/вода. Білі пластівці без запаху. Розчинний у жирах та етанолі (спирті), нерозчинний у воді. Покращує поглинання водної частини емульсії шкірою. Температура плавлення дорівнює 54,6 °С.

*Macrogol 30. PEG-30. Dipolyhydroxystearate. Emulight (Eu Ph) [156].*



$H(OCH_2CH_2)_nOH$

Мм 30

Білі пластівці без запаху. Популярний емульгатор типу "вода в олії" (в/о). Полегшує змішування жиророзчинних та водорозчинних компонентів складу таким чином, щоб краплі води розчинялися в суцільній олійній фазі, а не навпаки.

*Вазелінова олія (ДФУ) [153].*

Безбарвна, прозора, масляниста рідина.

*Вода очищена (ДФУ) [153].*

$H_2O$

М.м. 18,02

Безбарвна, прозора рідина.



### 2.3 Методи та методики дослідження

Всі дослідження опрацьованих МЛЗ у формі крему та мазі проводили відповідно до статей ДФУ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування» та «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування» [152, 153].

*Опис.* Вивчали однорідність, колір, запах лабораторних зразків та проводили контроль їх фізико-колоїдної стабільності (коагуляція, розшарування).

*Визначення однорідності* проводили згідно методик, що наведеною в ДФУ [153].

*Визначення колоїдної стабільності* (для емульсійних систем) проводили центрифугуванням (частота обертів центрифуги  $1000^{-1}$  с) протягом 5 хв.

*Визначення термостабільності* проводили протягом 7 діб в термостаті (ТС20) при температурному режимі  $42 \pm 2$  °С.

*Визначення рН* водної витяжки досліджуваних зразків проводили потенціометричним методом за ДФУ (іономер ЕВ-74 універсальний) при температурі – 15-25 °С [153].

*Визначення однорідності вмісту* проводили згідно з вимогами статті ДФУ [153] тест А.

*Маса вмісту контейнера* визначали в тубах алюмінієвих з масою 30,0 г. Маса вмісту кожної туби дорівнює 28,80 г - 31,20 г, а середня маса вмісту 10 туб - 29,61 г - 30,39 г.

При екстемпоральному виготовленні препарату (пластмасові контейнери), згідно з наказом МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812, відхилення в загальній масі може бути  $\pm 8$  %. Маса вмісту контейнера складає 27,6 г - 32,4 г.

*Герметичність контейнеру* визначали відповідно до методики, що наведено в ДФУ 1 вид. у Додатку 2.

*Вивчення осмотичної активності* зразків проводили гравіметричним способом з використанням напівпроникненої мембрани - целофанової плівки. при температурі. Постійність температури у камері ( $34 \pm 1$  °C) підтримували за допомогою термостату TC20.

Масу внутрішнього циліндру визначали на аналітичних вагах (АДВ-200М) із точністю до 0,001 г протягом 24 год. В діалізній камері об'єм води очищеної постійно доводили до початкового рівня.

*Вивчення структурно-механічних (реологічних) характеристик крему* проводили на приладі реотеста Anton Paar Rheolab QS.

Дотичну напругу зсуву визначали за формули (2.1):

$$\tau_r = Z \times L \quad (2.1)$$

де:  $\tau_r$  - дотична напруга зсуву, Па;

$Z$  – константа приладу (залежність від типу циліндра);

$L$  – показник приладу.

Структурну в'язкість препарату визначали (2.2):

$$\eta = \frac{\tau}{Dr} \quad (2.2)$$

де:  $Dr$  - швидкість зсуву,  $\text{c}^{-1}$ ;

$\eta$  – структурна в'язкість, Па·с;

$\tau_r$  – дотикова напруга зсуву, Па.

Коефіцієнт динамічної течії модельних зразків визначали при  $D_r$  3,49 і  $D_r$  10,3 $\text{c}^{-1}$  та при  $D_r$  27,2 та  $D_r$  149,0  $\text{c}^{-1}$ . Коефіцієнт динамічної течії розраховували за формулами 2.3 та 2.4:

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3.0} - \eta_{5.4}}{\eta_{3.0}} \cdot 100\% \quad (2.3)$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{27.0} - \eta_{145.8}}{\eta_{27.0}} \cdot 100\% \quad (2.4)$$

де:  $K_{d1}$ ;  $K_{d2}$  – коефіцієнт динамічної течії;

$\eta$  – ефективна в'язкість при швидкостях зсуву.

*Кінетику вивільнення АФІ з основи* вивчали методом діалізу. Як напівпроникну мембрану використовували целофанову плівку). Для цього зразок препарату (5 г) поміщали в камеру з водою очищеною (100 мл), підтримуючи температуру  $36 \pm 1^\circ\text{C}$ . Через певні проміжки часу відбирали пробу у кількості 10 мл. Після кожного відбору проб об'єм розчину тим самим розчинником доводили до мітки (до 100 мл).

Відбір проб проводили протягом 300 хв експозиції.

Кількісне визначення діючих речовин проводили методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), визначаючи концентрацію АФІ за формулою (2.5):

$$C_n = C'n + \frac{V_{\text{пр}}}{V_{\text{об}}} \times \sum_{s=1}^n C_s, \quad (2.5)$$

де:  $C_n$  - концентрація АФІ в  $n$  досліді (мг);

$C'n$  – концентрація АФІ в досліді; що визначена (мг);

$V_{\text{пр}}$  – кількість проби, що відібрана для аналізу, мл;

$V_{\text{об}}$  – об'єм діалізної камери, мл;

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

$s$  – кількість досліджень;

$\sum_{s=1}^n$  – сума дослідів.

*Термогравіметричний аналіз* проводили на дериватографі (Q-1000). Зразки у кількості 50 мг нагрівали у керамічних тиглях при температурі 20 - 300 °C зі швидкістю нагріву 5 °C/хв. Як еталон використаний прогартований оксид алюмінію.

*Випробування МЛЗ на показник мікробіологічної чистоти* проводили згідно ЄФ/ДФУ2 вид. 5.1.4 N, 2.6.12, 2.6.13.

## 2.4 Методики контролю якості ЛЗ

Встановлення показників контролю якості ЛЗ можливо при наявності розроблених методик кількісного та якісного визначення АФІ у складі МЛЗ.

Кількісний та якісний аналіз АФІ у складі розроблених МЛЗ проводили [157] на базі кафедри біотехнології, біофізики і аналітичної хімії Національного технічного університету «ХПІ» (м. Харків) під керівництвом д.тех.н., проф. О. М. Близнюк.

*Ідентифікацію метилурацилу, ібупрофену* проводили методом ВЕРХ. На хроматограмах випробувального розчину Час утримання піку АФІ (метилурацил, ібупрофен) на хроматограмах (випробуваний розчин) має збігатися з часом утримання піку АФІ (метилурацил, ібупрофен) на хроматограмах розчину порівняння (точність  $\pm 2\%$ ).

*Методики кількісного визначення метилурацилу та ібупрофену* (метод ВЕРХ) наведено в роботі [157].

Детектування проводили при довжині хвилі 215 нм за допомогою спектрофотометричного детектора.

Хроматограми стандартного розчину метил урацилу, ібупрофену представлено на рис. 2.2, а препарату (випробуваного розчину) – на рис. 2.3.

Хроматографічні дослідження показали, що умови хроматографування забезпечують достатню селективність і ефективність розділення. Час утримання метилурацилу складав 6,44 хв (у середньому), а ібупрофену – 15.3 хв. Хроматограми наведено на рис. 2.2 і 2.3.

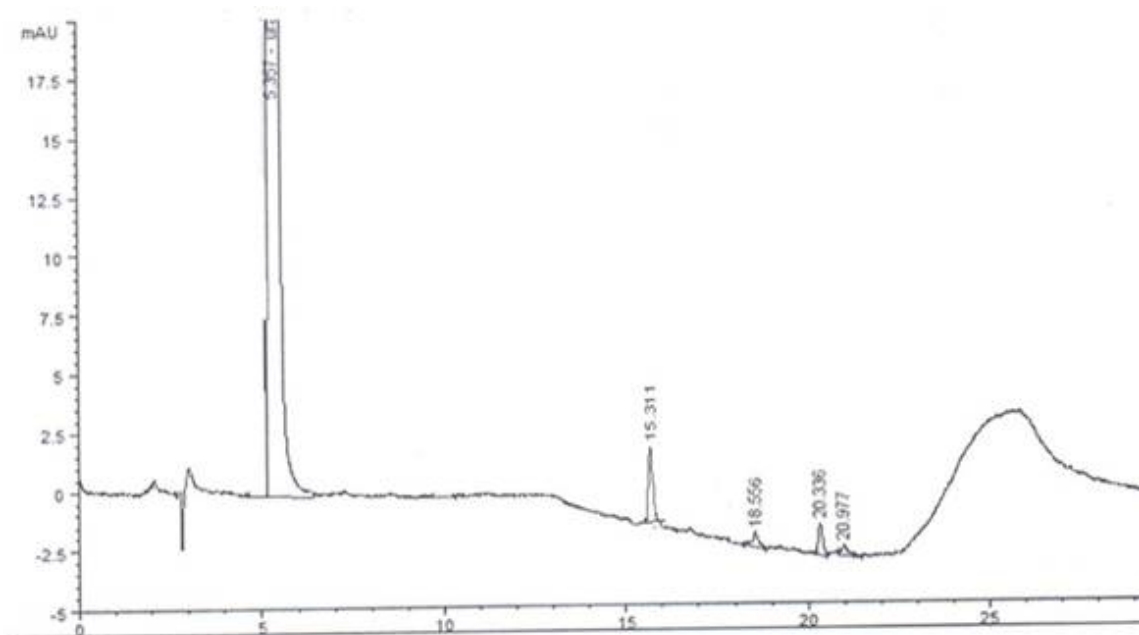


Рис. 2.2 Хроматограма стандартного розчину метилурацилу та ібупрофену

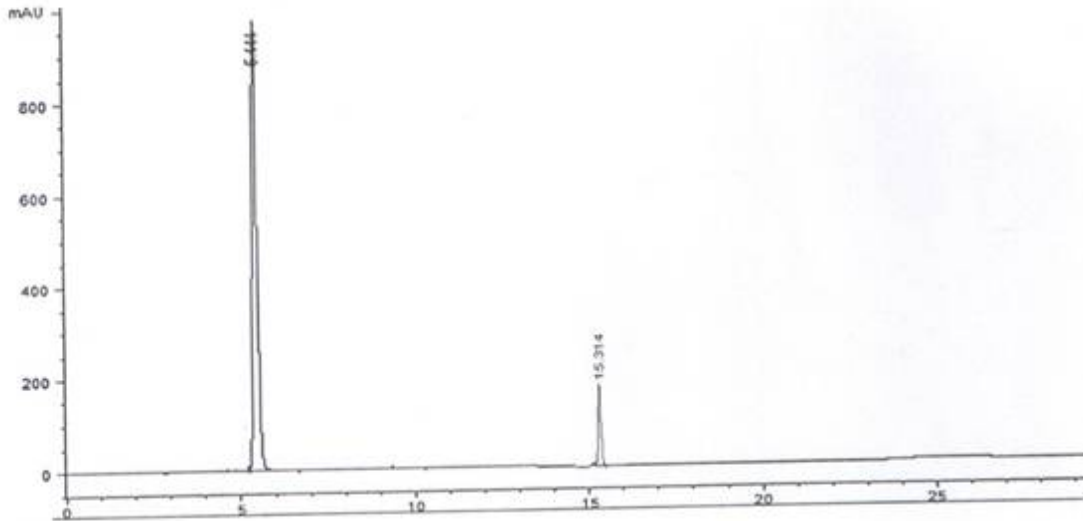


Рис. 2.3 Хроматограма випробуваного розчину препарату

*Ідентифікацію та кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду (метод ВЕРХ) наведено в роботі [157].*

Хроматограми стандартного розчину лідокаїну гідрохлориду наведено на рис. 2.4, а випробуваного розчину – на рис. 2.5.

Дослідження показали, що приблизний час утримання лідокаїну гідрохлориду складає 13,5 хв.

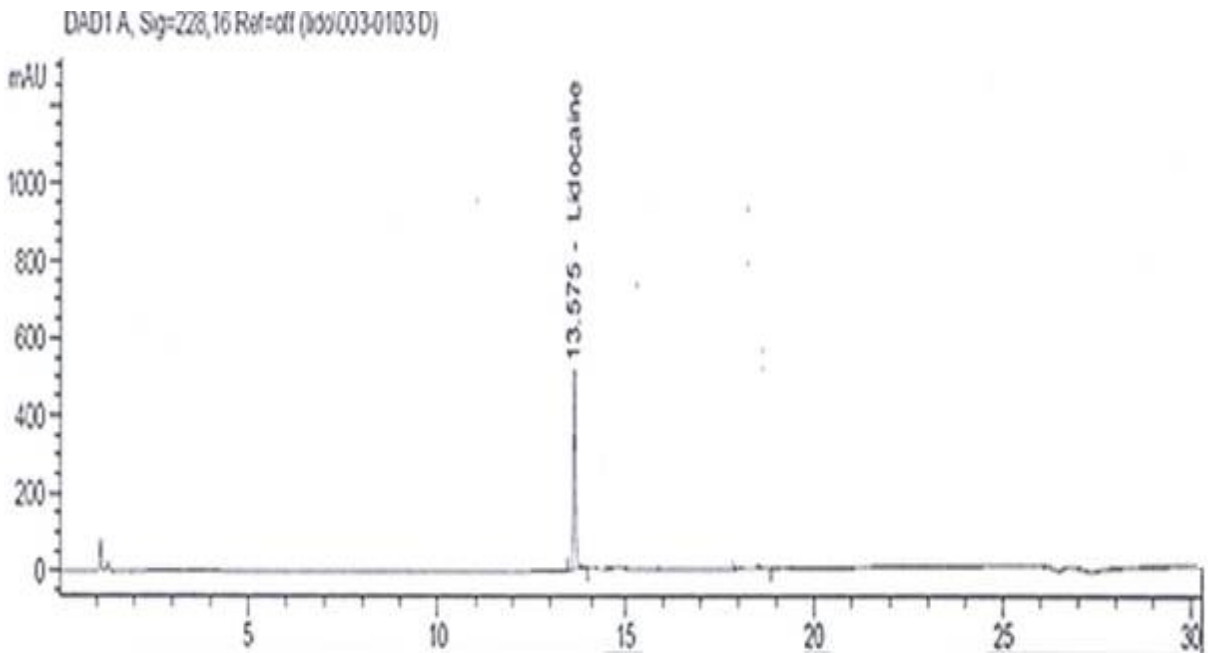


Рис. 2.4 Хроматограма стандартного розчину

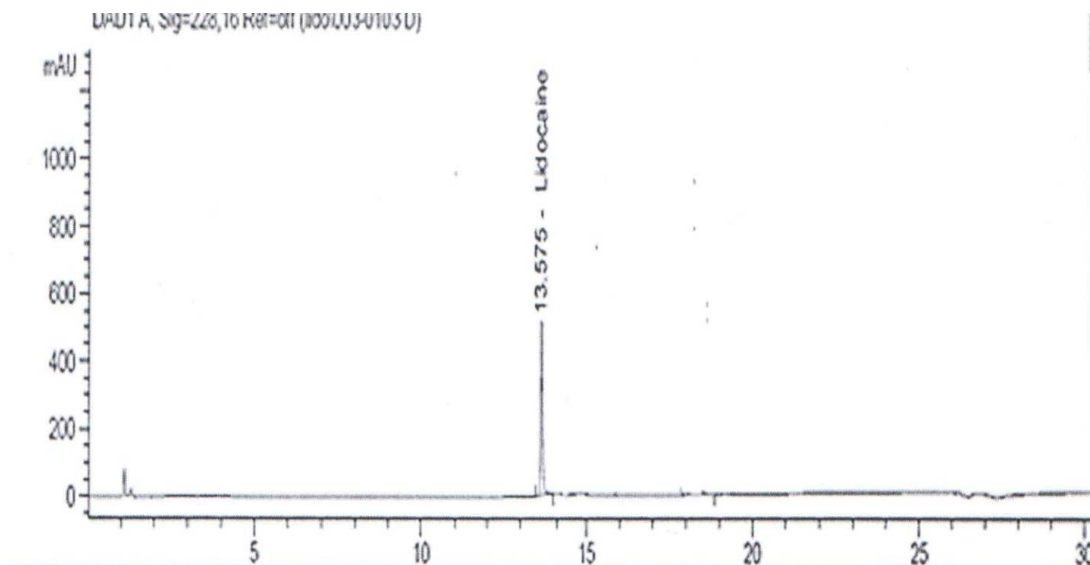


Рис. 2.5 Хроматограма випробуваного розчину

*Визначення CO<sub>2</sub> екстракту ромашки (хамазулен) проводили методом газової хроматографії з полум'яним детектором. Умови хроматографування: колонка кварцева капілярна довжиною 30 м та внутрішнім діаметром 0,32 мм, вкрита зсередини 5% – феніл – 95% – метилполісилоксаном, із товщиною шару 0,25 мкм (SPB™-5); газ-носії – азот із розхом 40,0 см/с та поділом потоку 2:1. Температура інжектора скоалала 230 °С; температура детектора – 300 °С; температура колонки – програмують від 70 °С (затримка 0 хв) до 230 °С (затримка 10 хв) зі швидкістю 4 °С/хв.*

*Приготування стандартного розчину. 25 мг (точна наважка) СЗ CO<sub>2</sub> екстракту ромашки поміщали в мірну колбу на 25 мл, додавали близько 15 мл гексану й перемішували до повного розчинення. Доводили до мітки гексаном й перемішували. 5,0 мл отриманого розчину доводили гексаном до 100,0 мл. Концентрація CO<sub>2</sub> екстракту ромашки в розчині порівняння складає близько 0,05 мг/мл.*

*Приготування досліджуваного розчин. Близько 2,5 г (точна наважка) препарату (крем, мазь) поміщали в мірну колбу на 100,0 мл, додавали 5 мл води високоочищеної й збовтували до отримання однорідної маси. Додавали 5 мл води й збовтували, доводили вміст колби до мітки метанолом і перемішували. Отриманий розчин центрифугували 10 хв при 12000 об/хв*

50,0 мл надосадового розчину переносили в ділильну лійку на 100 мл, додавали 15 мл гексану, енергійно струшували протягом 2 хв й залишали до розділення шарів. Гексановий шар відділяли та поміщали в мірну колбу на 50 мл. Екстракцію повторювали ще двічі порціями по 15 мл гексану. Об'єм розчину доводили гексаном до мітки й перемішували.

*Перевірка придатності хроматографічної системи* проводили згідно методики, що наведено автором [157].

Вміст CO<sub>2</sub> екстракту ромашки (X) в 100 г препарату, у грамах, обчислювали за формулою (2.6):

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 1000}, \quad (2.6)$$

де: S<sub>0</sub> – середнє значення площі піку хамазулену (з хроматограм розчину порівняння);

S<sub>1</sub> – середнє значення площі піку хамазулена (з хроматограм досліджуваного розчину);

m<sub>0</sub> – маса робочого зразка CO<sub>2</sub> екстракту ромашки, мг;

m<sub>1</sub> – маса препарату, г.

На рис. 2.6 і 2.7 наведені хроматограми CO<sub>2</sub> екстракту ромашки.

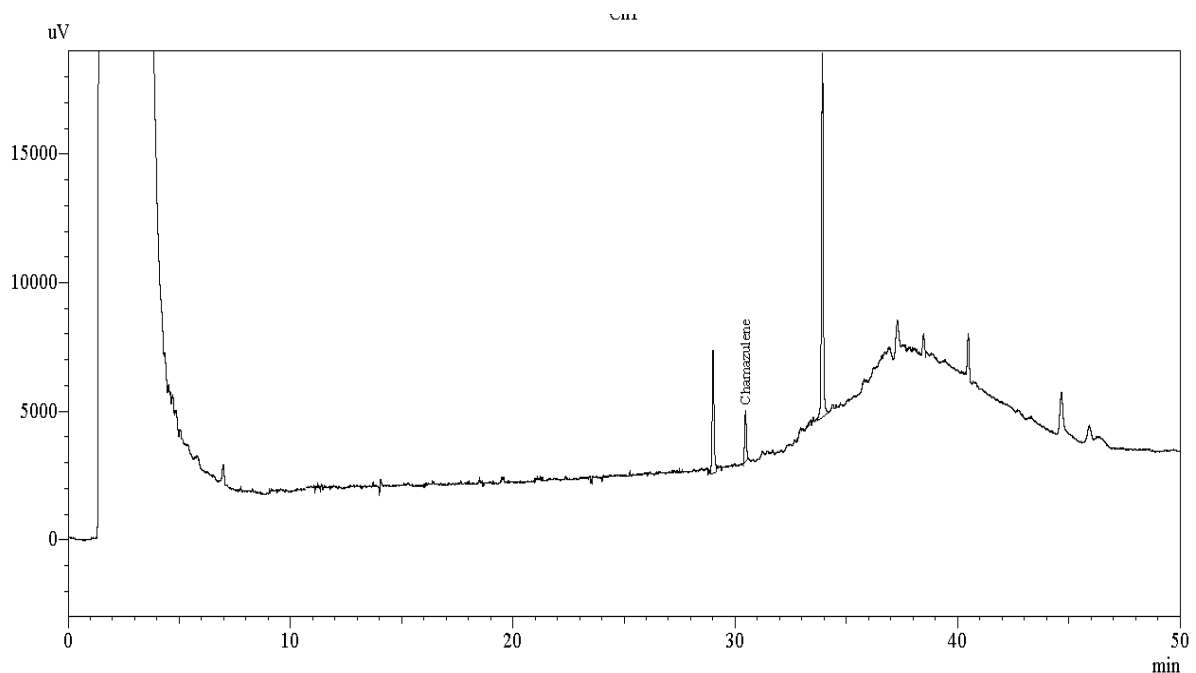


Рис. 2.6 Хроматограма розчину порівняння CO<sub>2</sub> екстракту ромашки (хамазулен)

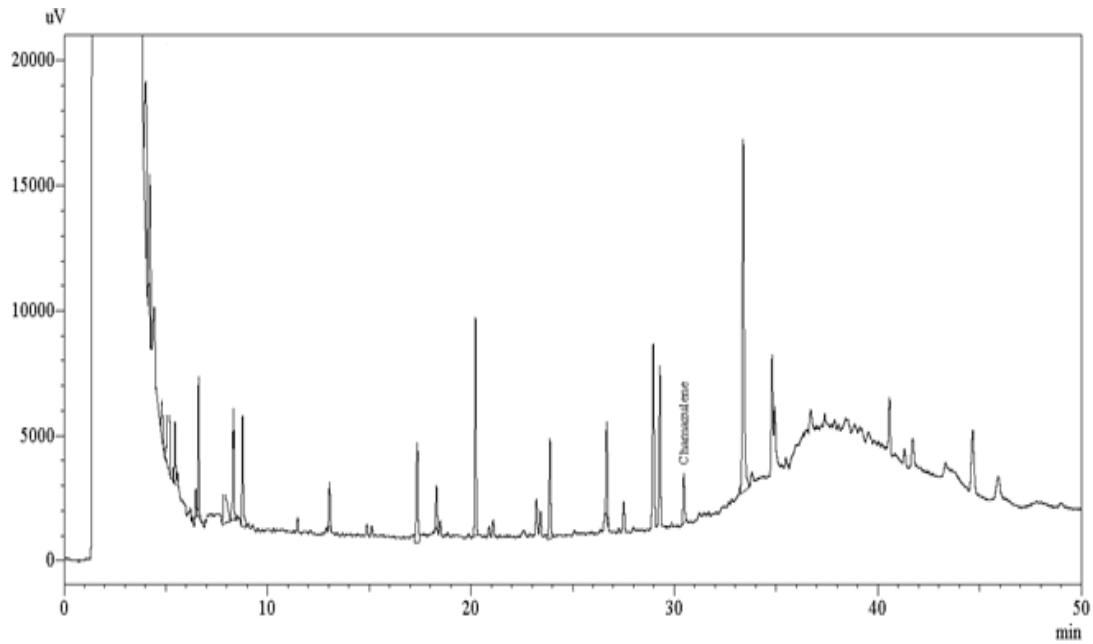


Рис. 2.7 Хроматограма досліджуваного розчину

Приблизний час виходу піка хамазулена на хроматографі розчину порівняння CO<sub>2</sub> екстракту ромашки склав 31 хв.

У табл. 2.1, 2.2 наведені результати кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену, метилурацилу та CO<sub>2</sub> екстракту ромашки (хамазулен) у розроблених ЛЗ [157].

Таблиця 2.1

**Результати кількісного вмісту АФІ у ЛЗ у формі крему (n=3, P 95%) [157]**

АФІ	Кількість, мг/г	Середнє з трьох досліджень		Метрологічна характеристика
		мг/г	%	
1	2	3	4	5
лідокаїну гідрохлорид	20 мг/г	19,83 19,88 19,92 X <sub>сер</sub> =19,88	99,15 99,40 99,60	X <sub>сер</sub> = 19,88; S <sub>x</sub> = 0,02; ε = ±1,29%; ΔX <sub>сер</sub> = 0,36; X±ΔX=19,88 ±0,36
ібупрофен	40 мг/г	39,87 39,89 39,92 X <sub>сер</sub> =39,89	99,68 99,73 99,80	X <sub>сер</sub> = 39,89; S <sub>x</sub> = 0,01; ε = ±0,10%; ΔX <sub>сер</sub> = 0,04 X±ΔX=39,89 ±0,04
метилурацил	40 мг/г	39,94 39,95 40,07 X <sub>сер</sub> =39,99	99,85 99,88 100,18	X <sub>сер</sub> = 39,99; S <sub>x</sub> = 0,04; ε = ±0,29%; ΔX <sub>сер</sub> = 0,12; X±ΔX=39,99 ±0,12



Продовження табл. 2.1

1	2	3	4	5
CO <sub>2</sub> екстракт ромашки (хамазулен)	40 мг/г	39,75 39,87 40,03 X <sub>сер</sub> = 39,88	99,38 99,68 100,08	X <sub>сер</sub> = 39,88; S <sub>x</sub> = 0,08; ε = ± 0,56 %; ΔX <sub>сер</sub> = 0,23; X ± ΔX = 39,88 ± 0,23

Таблиця 2.2

## Результати кількісного вмісту АФІ у ЛФ мазь (n=3, P 95%) [157]

АФІ	Кіль- кість, мг/г	Визначено (середнє з трьох досліджень)		Метрологічна характеристика
		мг/г	%	
лідоканіу гідрохлорид	20	19,81 19,83 19,87 X <sub>сер</sub> = 19,84	99,05 99,15 99,35	X <sub>сер</sub> = 19,84; S <sub>x</sub> = 0,02; ε = ± 0,24%; ΔX <sub>сер</sub> = 0,08; X ± ΔX = 19,84 ± 0,08
ібупрофен	40	40,10 39,89 39,94 X <sub>сер</sub> = 39,98	100,25 99,73 99,85	X <sub>сер</sub> = 39,98; S <sub>x</sub> = 0,06; ε = ± 0,44%; ΔX <sub>сер</sub> = 0,17; X ± ΔX = 39,98 ± 0,17
метилурацил	40	39,96 39,93 39,85 X <sub>сер</sub> = 39,91	99,90 99,83 99,63	X <sub>сер</sub> = 39,91; S <sub>x</sub> = 0,03; ε = 0,23%; ΔX <sub>сер</sub> = 0,09 X ± ΔX = 39,91 ± 0,09
CO <sub>2</sub> екстракт ромашки (хамазулен)	40	39,68 39,83 39,83 X <sub>сер</sub> = 39,78	99,20 99,58 99,58	X <sub>сер</sub> = 39,78; S <sub>x</sub> = 0,05; ε = ± 0,35 %; ΔX <sub>сер</sub> = 0,14; X ± ΔX = 39,78 ± 0,14

Результатами експериментальних досліджень визначено вміст лідокаїну гідрохлориду в 1 г крему (мазі), що складає 20 мг/г (при випуску 19,6–20,4 мг/г; протягом терміну зберігання 19,0–21,0 мг/г).

Вміст ібупрофену в 1 г крему (мазі) складає 40 мг/г (при випуску 39,2–40,9 мг/г; протягом терміну зберігання 38,0–42,0 мг/г).

Вміст метилурацилу в 1 г крему (мазі) складає 40 мг/г (при випуску 39,2–40,9 мг/г; протягом терміну зберігання 38,0–42,0 мг/г).

Вміст CO<sub>2</sub> екстракту ромашки в 1 г крему (мазі) складає 40 мг/г (при випуску 39,2–40,9 мг/г; протягом терміну зберігання 38,0–42,0 мг/г) [157].

## 2.5 Мікробіологічні дослідження

Мікробіологічні дослідження модельних зразків проводили методом «колодязів» (метод дифузії в агар) згідно з вимогами ДФУ. Випробування провели під керівництвом доц. О. З. Комаровська-Порохнявець (Національний університет «Львівська політехніка»).

В дослідженнях [158] використовували тест-культури бактерій та грибів: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* (бактерії), *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* (гриби).

У чашки Петрі розливали 2 % агар-агар у кількості 10 мл (перший шар). Після застигання середовища на застиглий агар-агар встановлювали 3 скляні стерильні циліндри із зовнішнім діаметром 8 мм та висотою 10 мм. Після чого готували поживне середовище (м'ясо пептонним агара (МПА) або СА) для верхнього шару. Для цього до 14 мл поживного середовища додавали 1 мл мікробної суспензії (0,5 одиниць за шкалою McFarland) та заливали навколо циліндрів. Після застигання верхнього шару поживного середовища стерильним пінцетом виймали скляні циліндри та в лунки вносили модельні зразки (по 0,1 г в кожен лунку).

Тривалість інкубації складало 24 год при температурі 36-37 °С для бактерій, та 48-72 год при температурі 28-30 °С для грибів.

Оцінку антимікробної активності модельних зразків проводили за результатами вимірювання діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунок згідно з параметрами, що наведено у табл. 2.3.

Встановлення показника мікробіологічної чистоти розробленого ЛЗ проведено згідно з методиками та вимогами ДФУ: в 1 г МЛЗ загальне число ТАМС має бути не більше  $10^2$  КУО/мл, ТУМС – не більше  $10^1$  КУО/мл. Повинні бути відсутні *S. Aureus*, *P. aeruginosa* та представники родини ентеробактерій.

**Параметри оцінювання результатів дослідження за методом дифузії в агар [158]**

<b>№ п/п</b>	<b>Діаметр зон пригнічення росту тест-культур, мм</b>	<b>Ступінь чутливості мікроорганізмів до дії дослідної речовини</b>
1.	<10	нечутливий
2.	11-15	малочутливий
3.	16-25	чутливий
4.	>25	високочутливий

Обговорення результатів мікробіологічних досліджень розроблених МЛЗ наведено в розд. 5.1.

### **2.6 Фармакологічні методи дослідження**

Фармацевтична розробка ЛЗ припускає проведення фармакологічних досліджень, за мету якого встановлено вивчення безпечності та специфічної активності препарату.

Дослідження проводили відповідно до нормативної документації [159, 160, 161, 162].

Фармакологічні дослідження проводили з дотриманням вимог Директив, Етичних кодексів та методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [163, 164, 165] та комісії з біоетики (Додаток Е<sub>1</sub>, Е<sub>2</sub>).

Під час експерименту температура приміщення, де утримувались тварини (у стандартних клітках), складала 20-25 °С (кімнатна температура) вологість - до 55 %, при природному світловому режимі. Харчовий раціон для тварин складало фуражне зерно, хліб, коренеплоди, зокрема буряк та морква.

Протягом 14 діб тварин тримали на карантину та проводили щоденний огляд (поведінка і загальний стан). Тварини були виключені з дослідження, якщо протягом карантину вони не відповідали критеріям.

*Визначення антиальтеративної активності* препарату (також обґрунтування вибору оптимальної концентрації метилурацилу та ібупрофену) у ЛЗ проводили на моделі шкірних ран у білих щурів масою 200-240 г.

Стандартні рани на попередньо депильованій поверхні шкіри діаметром 10 мм та глибиною 1,5 – 5 мм наносили скарифікатором під тіопенталовим наркозом. Для оцінки антиальтеративної активності зразка використовували площу рани ( $S$ , мм<sup>2</sup>), що вимірювали планіметрично [164, 165], використовуючи формулу (2.7):

Швидкість загоєння рани розраховували за формулою (2.7):

$$V = \frac{S_y - S_t}{S_y} \times 100, \quad (2.7)$$

*Дослідження антиексудативної активності* (модель термічного запалення) проводили на білих безпородних мишей масою 17-22 г. Праву задню лапу мишей занурювали на 4 сек у воду ( $65 \pm 0,5$  °C). Мишам на обпечену лапу (відразу після моделювання опіку та через 2 год) наносили препарат (розроблений препарат та препарат порівняння).

Як препарат порівняння використовували лікарський засіб мазь Метилурацилова (Аптека Павлова ТОВ) з концентрацією метилурацилу 10 % та крем Ібупрофен-Дарниця ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» з концентрацією ібупрофену 5 %.

Зразки, що досліджуються, наносили на пошкоджену лапу тварин безпосередньо після опіку в кількості, що може покривати пошкоджену шкіру лапи тварини. Кількість препарату обирали емпірично – 0,2 г/тварина. Через три години нанесення препаратів повторювали. На другу добу експерименту після виведення тварин з експерименту ампутували задні лапи (на рівні кульшового суглоба) та відважували на електронних вагах. Підраховували різницю між масами пошкодженої та непошкодженої лапи.

Дизайн дослідження наведено в табл. 2.4.

## Дизайн дослідження протизапальної активності

Група тварин	Кількість та режим нанесення препарату	Кількість тварин у групі
Контроль	-	5
МІЛР-крем	0,2 г/тварина	5
Мазь Метилурацилова (Аптека Павлова ТОВ)	Безпосередньо після моделювання запалення та	5
Крем Ібупрофен-Дарниця	через 3 год	5

Активність модельних зразків (%) розраховували таким чином: (формула 2.10):

$$A = 100 \% - \frac{M_o - M_z}{M_{ok} - M_{zk}} \times 100, \quad (2.10)$$

де: А – антиексудативна активність, %;

$M_o$  – маса лапи після опіку, мг;

$M_{zo}$  – маса здорової лапи, мг;

$M_{ok}$  – маса лапи після опіку (контроль), мг;

$M_{zk}$  – маса здорової лапи (контроль), мг.

Вивчення гострої токсичності «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь» проводили за методикою, що наведено в роботі автора [166]. При цьому в експерименті були використані щури вагою 150-180 г (15 самці та 15 самиці) та миши (15 самці) вагою 20-25 г. За 24 год до експерименту проводили епіляцію ділянки шкіри за допомогою атравматичного тримера. Протягом ночі перед експериментом тварин позбавляли до доступу до води та їжі протягом 8 год. Через 4 год після проведення маніпуляцій тварин допускали до їжі та води.

Нашкірне нанесення препарату проводили за допомогою шпателя дерматологічного, а внутрішньо шлункове введення здійснювали

спеціальним ентеральним зондом. Кількість препарату при нашкірному введенні дорівнювала 1000 та 2800 мг/кг. Для внутрішньошлункового введення кількість препарату складала 5000 мг/кг.

Спостереження за тваринами проводили відразу після нанесення/введення препарату протягом 4 год, а потім – цілодобово. Реєстрували загальний стан тварин, зокрема зовнішній вигляд, дихання, сечовипускання, рухома активність тощо.

Протягом 14 діб експерименту оцінювали (щоденно) загальний стан тварин та їх виживання. Масу тіла тварин визначали перед нанесенням препарату та після нанесення на 3, 7 та 14 діб експерименту. На 14 діб експерименту тварин виводили з експерименту за допомогою CO<sub>2</sub>-камері (евтаназія). Проводили розтин для встановлення токсикологічної дії препарату. Після макроскопічного дослідження (огляд внутрішніх органів грудної порожнини, черевної порожнини, органів малого таза) розраховували масу внутрішніх органів тварин (печінка, нирки, серце, легені, селезінка, наднирники, тимус, сім'яники/яєчники).

*Дослідження місцевоанестезуючої активності* проведено на 20 кролях самцях (по 5 тварин у групі) на моделі анестезії ока. Тваринам за нижню повіку закладали модельні зразки у кількості 0,1 г та вивчали швидкість появи та тривалість анестезії.

## **Висновки до розділу 2**

1. Вивчено загальну методологію щодо розробки складу та технології МЛЗ у формі крему та мазі з метилурацилом, ібупрофеном, лідокаїну гідрохлоридом та CO<sub>2</sub> екстрактом ромашки.

2. Описано фізико-хімічну характеристику діючих та допоміжних речовин, що використовувались в ході дослідження.

Опрацьовані методики випробування розроблених ЛЗ у формі крему та мазі, що були застосовані під час розробки ЛЗ.

3. Модифіковано методики якісного та кількісного визначення (метод ВЕРХ) активних речовин. Встановлено вміст АФІ у складі крему та мазі: лідокаїну гідрохлориду – 20 мг/г (при випуску 19,6-20,4 мг/г; протягом терміну зберігання 19,0-21,0 мг/г); ібупрофену – 40 мг/г (при випуску 39,2-40,9 мг/г; протягом терміну зберігання 38,0-42,0 мг/г); метилурацилу - 40 мг/г (при випуску 39,2–40,9 мг/г; протягом терміну зберігання 38,0-42,0 мг/г); СО2 екстракту ромашки – 40 мг/г (при випуску 39,2– 0,9 мг/г; протягом терміну зберігання 38,0–42,0 мг/г).

*За матеріалами розділу опубліковано роботи [143, 145, 157, 169].*

**РОЗДІЛ 3**  
**ТЕОРЕТИКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ**  
**ТА ТЕХНОЛОГІЇ МЛЗ З ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ,**  
**ІБУПРОФЕНОМ, МЕТИЛУРАЦИЛОМ ТА СО2 ЕКСТРАКТОМ**  
**РОМАШКИ**

У сучасних умовах розробка МЛЗ відноситься до напрямку технології ліків, що інтенсивно розвивається. Це обумовлено тим, що м'які ЛЗ знайшли широке застосування в лікуванні поранених, особливо в постхірургічний період [167, 168, 169].

М'які ЛЗ представляють собою композицію, що складається з АФІ та допоміжних речовин, які надають МЛЗ певну форму, комплекс фізико-хімічних, фармакокінетичних та фармакологічних властивостей. Завдяки допоміжним речовинам можна змінювати фармакокінетику АФІ. Асортимент допоміжних речовин постійно доповнюється. Тому вибір допоміжних речовин у складі ЛЗ повинен бути експериментально обґрунтованим, оскільки від них багато в чому залежить терапевтичний ефект препарату. Зважаючи на це, сформульовано медико-біологічні вимоги до допоміжних речовин [143, 144, 167]. Отже, вибір кожного інгредієнта повинен супроводжуватися комплексом фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень, що стане підтвердженням медико-біологічних вимог до допоміжних речовин.

На фармацевтичному ринку України представлено широкий асортимент ЛЗ, що містять лідокаїну гідрохлорид, ібупрофен, метилурацил та СО<sub>2</sub> екстракт ромашки. Певна кількість препаратів є як монокомпонентними, так і комбінованими. Нами за мету поставлена задача розробки комбінованого ЛЗ, що спроможний впливати на основні ланки патологічного процесу [170, 172, 173, 175]. З метою вивчення доцільності комбінацій АФІ у складі м'якого ЛЗ, асортименту допоміжних речовин та виду ЛФ, нами проведено аналітичні дослідження фармацевтичного ринку



України [170, 174] на наявність МЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та екстрактом ромашки.

### 3.1 Аналітичні дослідження фармацевтичного ринку України на наявність МЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та екстрактом ромашки

Станом на 04.03.2023 р. в Україні кількість зареєстрованих ЛЗ налічується 14530 найменувань, з них – 4416 вітчизняного і 10114 іноземного виробництва. (рис. 3.1).

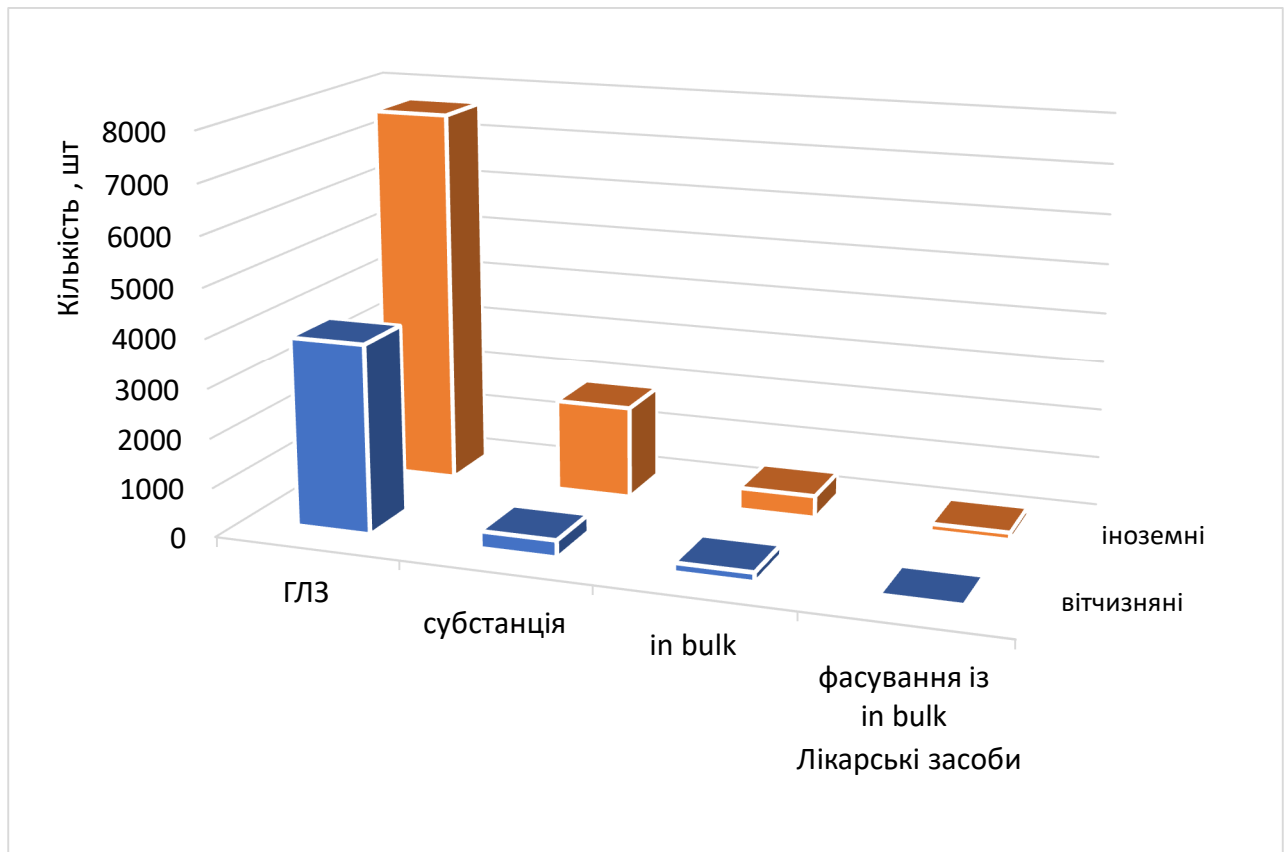


Рис. 3.1 Діаграма кількості зареєстрованих ЛЗ на фармацевтичному ринку України

Як видно з рис. 3.1, кількість ЛЗ іноземного виробництва перевищує кількість вітчизняних за всіма ЛФ. Готові ЛЗ представлені 3841 найменуваннями препаратів вітчизняного виробництва і 7647 найменувань –

іноземного виробництва. Тобто імпортозаміщення й надалі залишається актуальною проблемою фармації.

Нами досліджено ринок готових ЛЗ у формі мазі, крему та гелю з наступними АФІ: лідокаїну гідрохлоридом, метилурацилом та ібупрофеном [145]. Так, кількість ЛЗ, що містять лідокаїну гідрохлорид, нараховується 66 найменувань у формі розчинів, твердих ЛФ, спреїв та МЛФ.

Діаграма кількості ЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом у залежності від ЛФ наведено на рис. 3.2.

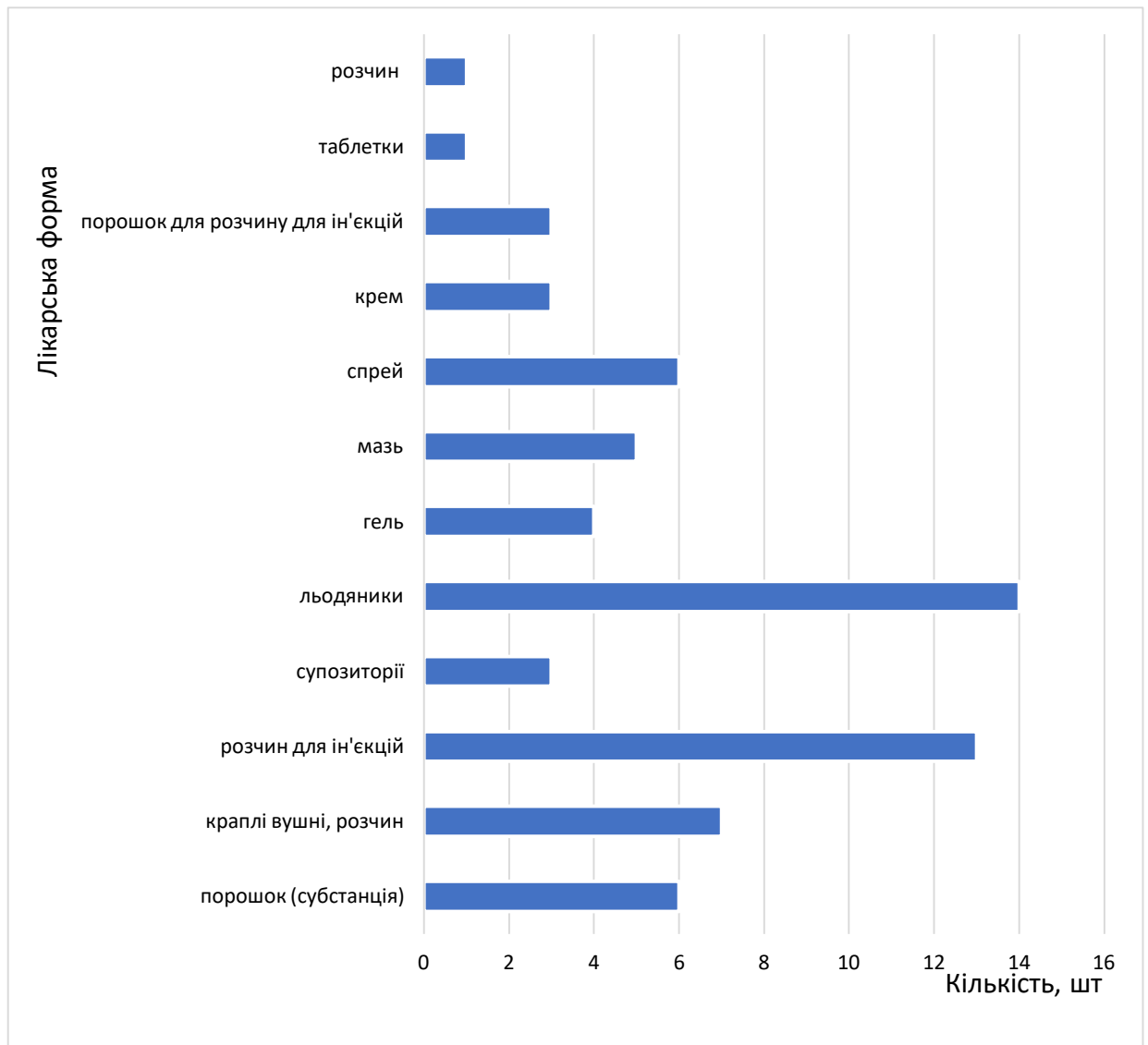


Рис. 3.2 Діаграма кількості ЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом у залежності від ЛФ

До складу 66 найменувань ЛЗ входять 26 АФІ, що відносяться до різних фармакологічних груп. Перелік АФІ зі зазначенням ЛФ, наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

## АФІ, що входять до складу ЛФ з лідокаїну гідрохлоридом

№ з/п	АФІ	Лікарська форма										
		розчин	краплі вушні	супозиторії	льодяники	гель	мазь	Розчин для ін'єкцій	спрай	таблетки	крем	Порошок для ін'єкцій
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	буфексамак			+								
2	амікацину сульфат						+					
3	бензалконію хлорид						+					
4	бензидаміну гідрохлорид				+							
5	вісмуту субгалат			+								
6	декспантенол						+					
7	діоксидин	+										
8	екстракт квітів ромашки					+						
9	метронідазол						+					
10	настойка ромашки					+						
11	неоміцину сульфат		+									
12	німесулід						+					
13	ніфедипіну										+	
14	офлоксацин						+					
15	полідоканолу 600 (макроголу лаурилефір)					+						
16	поліміксину сульфат В		+									
17	преднізолону капронат						+					
18	тіоконазолу тинідазол			+								
19	тиротрицин									+		

## Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
20	толперизону гідрохлорид							+				
21	феназон		+									
22	флуокортолону півалат			+								
23	хлорамфенікол						+					
24	хлоргексидину дигідрохлорид				+							
25	хлоргексидину диглюконат								+	+		
26	цефтриаксон											+

М'які ЛЗ у формі крему, мазі і гелю, що містять лідокаїну гідрохлорид, представлені 12 найменуваннями (рис. 3.3).

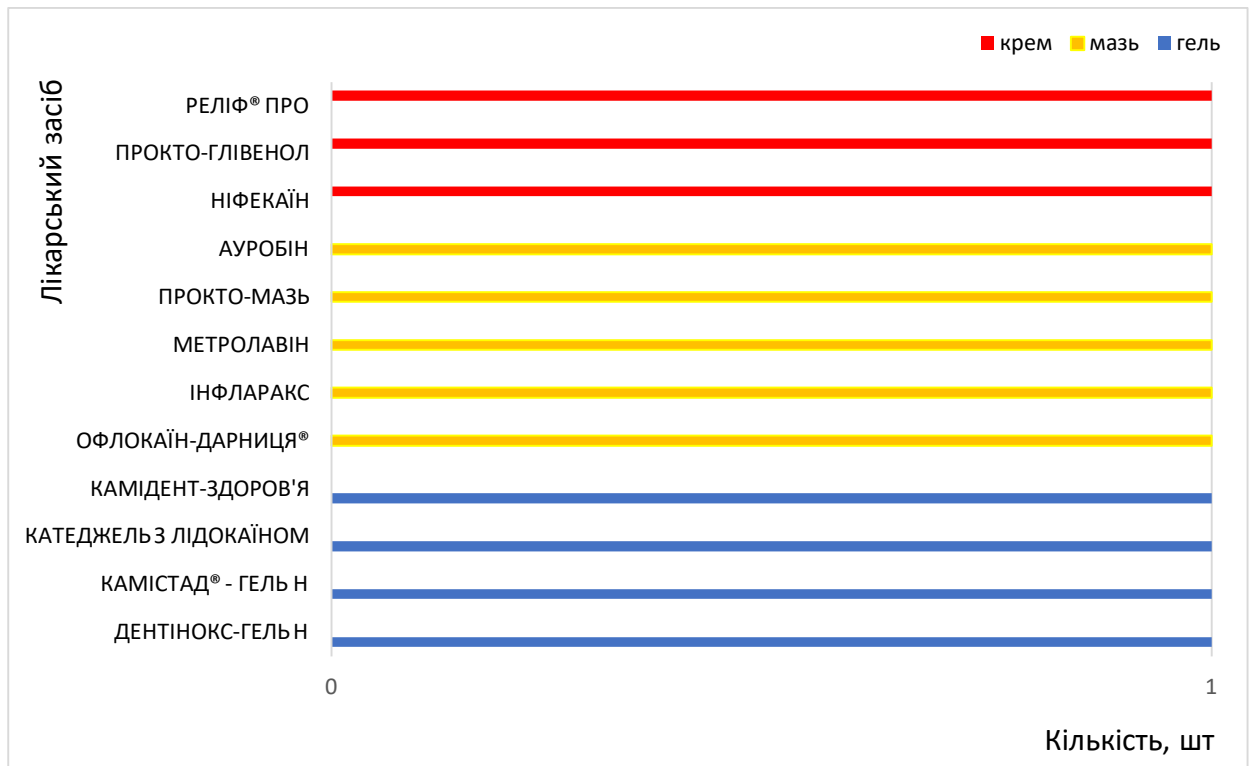


Рис. 3.3 Діаграма кількості ЛЗ в залежності від ЛФ

Всі препарати містять різні комбінації АФІ, у тому числі три ЛЗ містять АФІ рослинного походження.

Лікарські засоби, що містять лідокаїну гідрохлорид відносяться до 8 груп і 12 підгруп класифікаційної системи АТС (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Належність ЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом до АТС класифікаційної системи**

№ з/п	АТС класифікаційна система	
	група	підгрупа
1	А Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм	A01AD11 Інші
		A12CX Інші препарати мінералів
2	С Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	C01BB01 Лідокаїн
		C05AX03 Інші препарати, комбінації
3	D Дерматологічні засоби	D03AX50** Інші препарати, включаючи комбінації
		D04AB01 Лідокаїн
		D06C Антибіотики в комбінації з хіміотерапевтичними засобами
4	G Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони	G01AF20 Комбінації похідних імідазолу
5	М Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	M03B X04 Толперизон
6	N Засоби, що діють на нервову систему	N01B B02 Лідокаїн
7	R Засоби, що діють на респіраторну систему	R02A A20 Різні антисептики
8	S Засоби, що діють на органи чуття	S02D A30 Комбінації

Допоміжні речовини відіграють важливу роль у терапевтичній ефективності ЛЗ, оскільки останні регулюють поведінку фармакокінетичних показників препарату [137, 138, 174].

Нами наведено перелік допоміжних речовин [170], які формують ЛФ, зокрема мазь, гель і крем. Представлені м'які ЛЗ, що містять лідокаїну гідрохлорид, призначені для застосування у хірургічній, стоматологічній, ЛОР практиці. У залежності від області застосування препаратів, у технології їх виготовлення використовують певні допоміжні речовини, що обумовлюють не тільки вид ЛФ, але й область застосування [175]. До складу м'яких лікарських засобів, що містять лідокаїну гідрохлорид, входять допоміжні речовини, що відносяться до поверхнево-активних речовин (ПАР), полімерів, гідрофільно-неводних розчинників (ГНР) тощо. Перелік допоміжних речовин у складі МЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом, наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

### Допоміжні речовини у складі м'яких лікарських форм

№з/п	Допоміжні речовини	Лікарська форма		
		мазь	крем	гель
1	2	3	4	5
1	Бензалконію хлорид			+
2	вода очищена	+		+
3	гідроксіетилцелюлоза			+
4	гліцерин	+		+
5	гліцеролу моностеарат		+	
6	диметикон	+		
7	динатрію едетат		+	
8	етанол 96%			+
9	ізопропілпальмітат		+	
10	карбомер			+
11	кислота мурашина 98%			+
12	кислота стеаринова	+	+	
13	ксиліт			+
14	макрогол 400	+	+	+
15	макрогол 1500	+	+	
16	макрогол 6000	+		
17	Макроголу стеарат	+	+	

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5
18	ментол			+
19	метилпарабен (Е 218)		+	+
20	метилпарагідроксибензоат	+		
21	натрію гідроксид			+
22	натрію гідрофосфат додекагідрат		+	
23	натрію дигідрофосфат дигідрат		+	
24	натрію едетат			+
25	натрію лактату розчин			+
26	натрію сахарин			+
27	олія кори коричневого дерева			+
28	олія мінеральна	+	+	
29	парафін білий м'який		+	
30	парафін рідкий	+		
31	полісорбат 20			+
32	полісорбат 60	+	+	
33	поліетиленгліколю стеарат	+		
34	полоксамер	+		
35	пропіленгліколь	+	+	+
36	пропилпарабен		+	
37	пропілпарагідроксибензоат (Е216)		+	
38	сорбітанстеарат		+	
39	сорбіту розчин 70%		+	+
40	спирт бензиловий		+	
41	спирт цетиловий	+	+	
42	спирт цетостеариловий (тип А) емульгований	+	+	
43	тригліцериди каприлової і капринової кислот	+		
44	тригліцериди середнього ланцюга	+	+	
45	триклозан	+		
46	триметамол			+

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення асортименту ЛЗ (станом на січень 2023 р.), що містять метилурацил. Кількість даних ЛЗ нараховує 17 найменувань і представлено у вигляді твердих та МЛФ.

Діаграма кількості ЛЗ, в залежності від ЛФ, наведено на рис. 3.4.

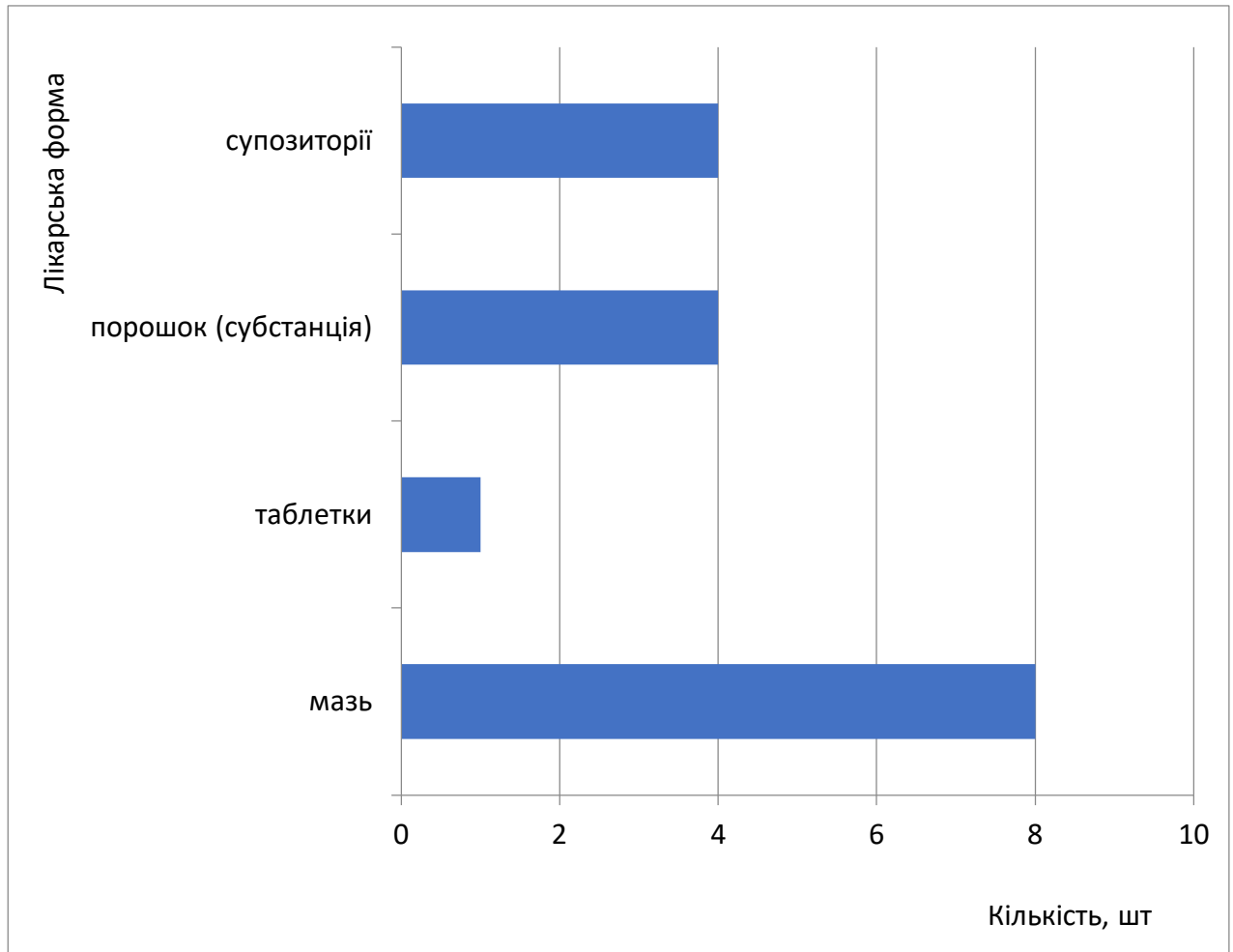


Рис. 3.4 Діаграми кількості ЛЗ з метилурацилом у залежності від ЛФ

Лікарські засоби з метилурацилом у формі мазі представлені 8 найменуваннями, з них 1 найменування мазь Метилурацил з мірамістином, 1 - мазь Левосин і 6 найменувань мазь Левоміколь різних фірм виробників: ПАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»; ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола» (2 найменування різних фасовок); АТ «Лубнифарм»; ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»; АТ «Фармак».

До складу МЛЗ з метилурацилом входять 4 найменування АФІ – тримекаїн, сульфадиметоксин, мірамістин та хлорамфенікол. Вони проявляють антимікробну та анестезуючу дію. Кількість АФІ у складі комбінованих мазей з метилурацилом наведено на рис. 3.5.



Допоміжними речовинами у складі МЛЗ є поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 1500, пропіленгліколь, полоксамер, спирт цетиловий, спирт стеариловий та вода очищена.

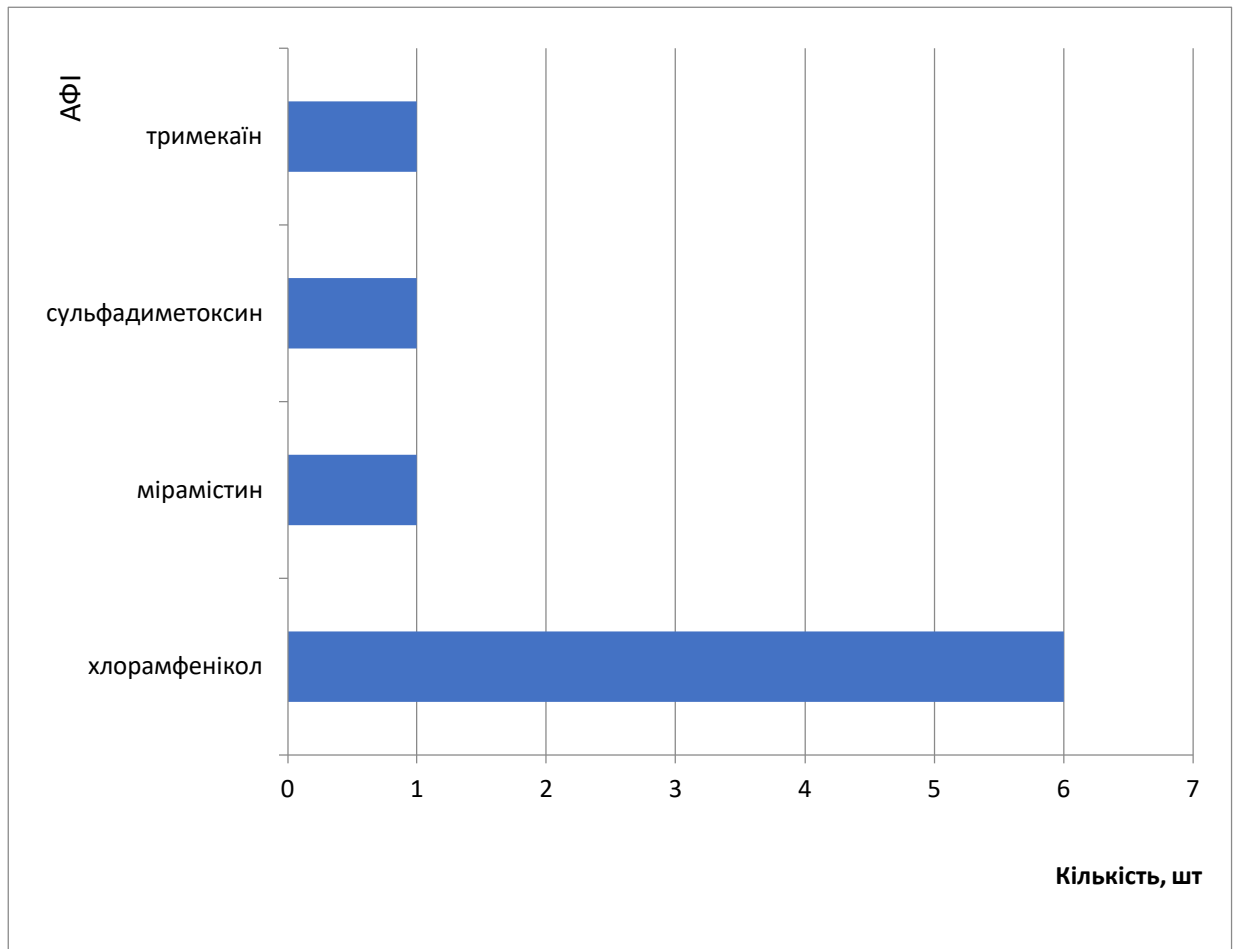


Рис. 3.5 Діаграма кількості АФІ у складі комбінованих мазей із метилурацилом

Склад мазі Левоміколь різних фірм виробників містить однаковий склад допоміжних речовин: поліетиленгліколь 400 та поліетиленгліколь 1500. Вибір допоміжних речовин у кожному конкретному випадку обґрунтовано біофармацевтичними дослідженнями та медико-біологічними вимогами до ЛЗ.

Лікарські засоби, що містять метилурацил відносяться до АТС групи D - Дерматологічні засоби (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

## Належність ЛЗ з метилурацилом до АТС класифікаційної системи

№ з/п	АТС класифікаційна система	
	група	підгрупа
1	D - Дерматологічні засоби	D03A X50** Інші препарати, включаючи комбінації
		D06C Антибіотики в комбінації з хіміотерапевтичними засобами

Наступним АФІ, що нами планується ввести до складу комбінованого ЛЗ, це ібупрофен. Кількість зареєстрованих ЛЗ, що містять ібупрофен, нараховує 147 найменувань.

Діаграма кількості ЛЗ з ібупрофеном, у залежності від ЛФ, наведено на рис. 3.6.



Рис. 3.6 Діаграма кількості ЛЗ з ібупрофеном у залежності від ЛФ

Лікарські засоби у формі м'яких ЛЗ з ібупрофеном представлені 8 найменуваннями (рис. 3.7), що складає 5,44 % від всіх ЛФ.

Серед 8 найменувань МЛЗ 50 % є монопрепаратами: 1 крем і 3 найменування гелю.

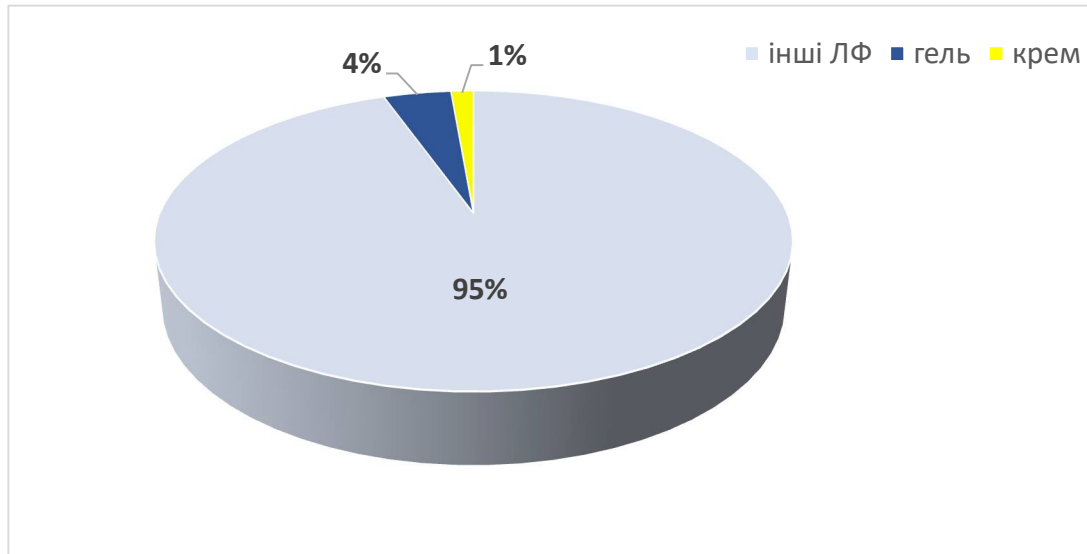


Рис. 3.7 Діаграма кількості МЛФ з ібупрофеном

Інші 50 % містять комбінацію ібупрофену з левоментолом (4 найменування) та ібупрофену з глюкозаміну гідрохлоридом й алантоїном (1 найменування).

Діаграма кількості АФІ, що входять до складу МЛФ з ібупрофеном наведено на рис. 3.8.

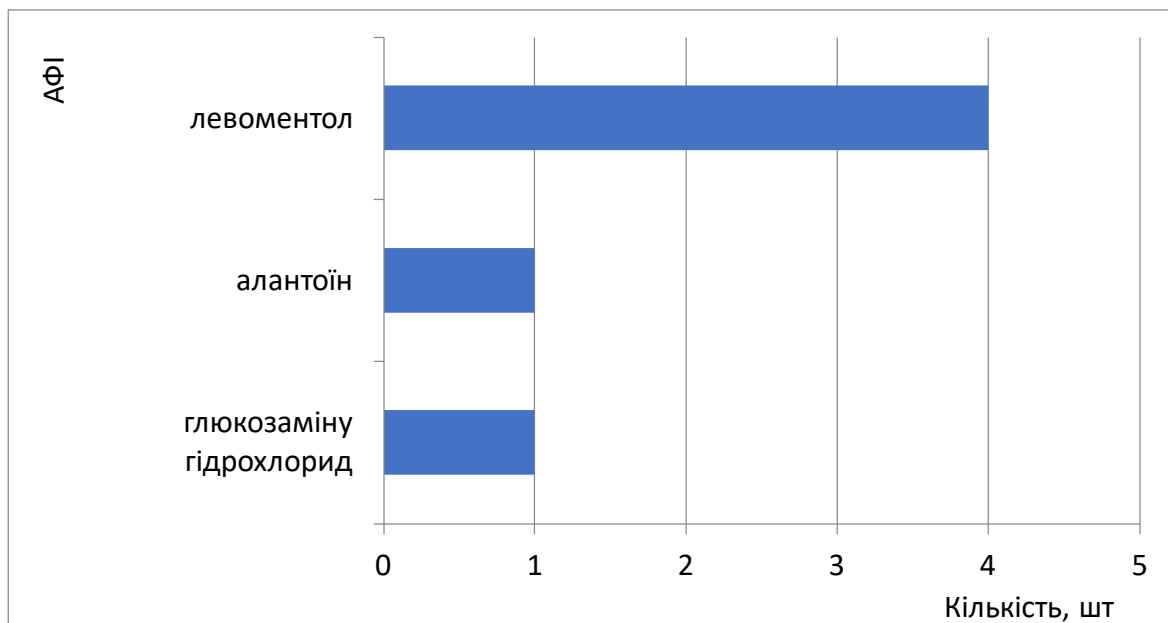


Рис. 3.8 Діаграма кількості АФІ, що входять до складу МЛФ з ібупрофеном

Допоміжні речовини, що входять до складу МЛЗ з ібупрофеном, наведено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

## Допоміжні речовини у складі МЛФ з ібупрофеном

№ з/п	Допоміжні речовини	Лікарська форма	
		крем	гель
1	2	3	4
1	2- пропанол	+	
2	вода очищена	+	+
3	гліцерол моностеарат	+	
4	діетиламін		+
5	диізопропаноламін		+
6	етанол 96 %	+	+
7	ізопропілміристант	+	
8	карбомер		+
9	левоментол		+
10	метилпарабен (Е 218)	+	
11	метилпіролідінон	+	
12	ментол	+	
13	натрію метабісульфіт (Е 223)	+	
14	олія лавандова	+	
15	олія мінеральна	+	
16	олія неролова	+	
17	поліетиленгліколю стеарат	+	
18	полісорбат 80	+	
19	полоксамер	+	
20	пропіленгліколь		+
21	пропілпарабен (Е 216)	+	

## Продовження табл. 3.5

1	2	3	4
22	спирт цетостеариловий	+	
23	солкетал	+	
24	тригліцериди середнього ланцюга	+	

Необхідно відмітити, що у двох ЛЗ ментол і левоментол до складу ЛФ входять як допоміжні речовини. Так, до складу ЛЗ Артифлекс ментол входить як допоміжна речовина, а до складу Неофен белупо плюс – левоментол.

Лікарські засоби, що містять ібупрофен, відносяться до 1 групи та 4 підгруп класифікаційної системи АТС (табл. 3.6).

Отже, нами доведено, що до складу МЛЗ входять 59 найменувань допоміжних речовин.

Таблиця 3.6

## Належність ЛЗ з ібупрофеном до АТС класифікаційної системи

№ з/п	АТС класифікаційна система	
	група	підгрупа
1	М - Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	M02A A13 Ібупрофен
		M02A X10 Різні препарати
		M01A X05 Глюкозамін
		M09A X15** Різні препарати

Кількість допоміжних речовин, що входить до складу м'яких ЛЗ, складає: мазі – 20, крему – 40 і гелю – 27 найменувань. Найбільшу кількість допоміжних речовин використовуються у складі крему, найменшу – у складі гелю. На наш погляд це пояснюється самою ЛФ та залежить від дисперсійного середовища ЛФ. Для отримання ЛЗ у формі гелю необхідні полімер та ГНР, а мазі та крему – полімер, ПАР, ГНР тощо.

На рис. 3.9 наведена діаграма кількості допоміжних речовин, що входять до складу МЛЗ, в залежності від ЛФ.

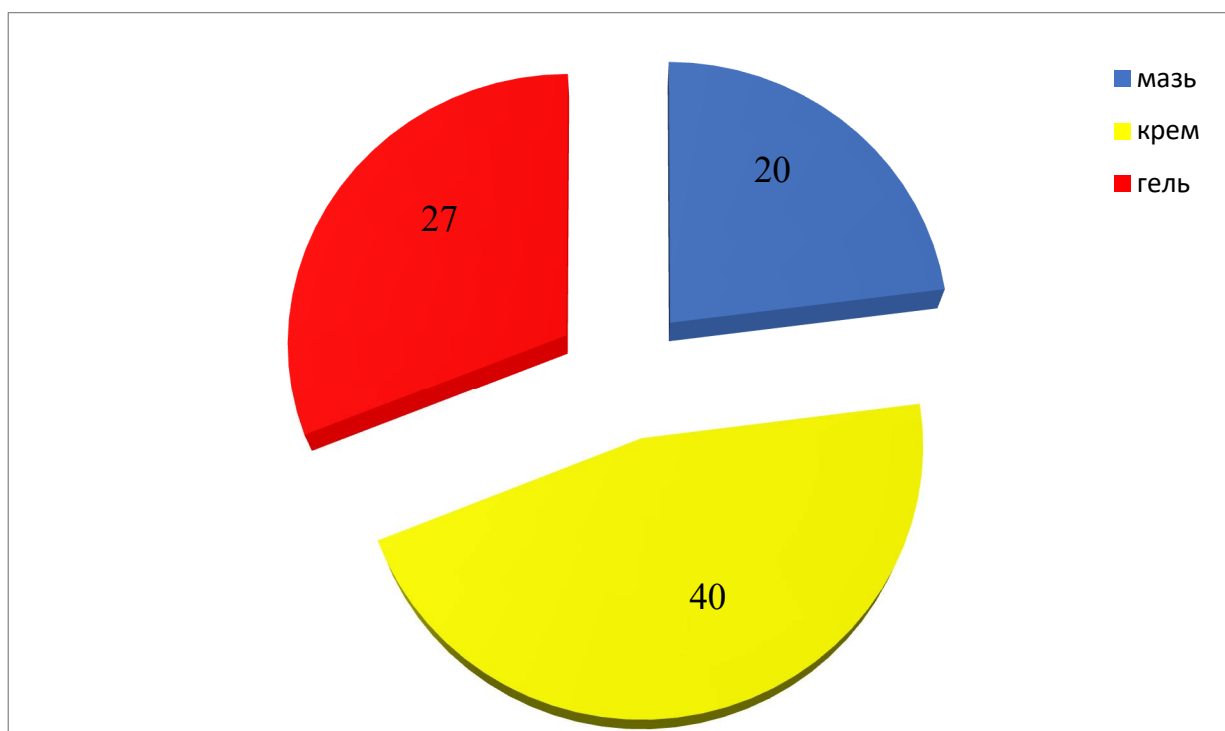


Рис. 3.9 Діаграма кількості допоміжних речовин, що входять до складу МЛЗ в залежності від ЛФ

На наступному етапі нами вивчено асортимент допоміжних речовин у складі МЛФ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

#### Основні групи допоміжних речовин у складі м'яких лікарських форм

№ з/п	Допоміжні речовини	Лікарська форма		
		мазь	крем	гель
1	консервант	2	4	4
2	розчинник	1		1
3	ВМС	5	2	2
4	ГНР	3	2	3
5	ПАР	7	7	1
6	стабілізатор		1	1
7	емомент		1	
8	коригент смаку		1	4
9	регулятор рН		2	2
10	олії	2	2	1

В табл. 3.7 показано, що до кожного ЛЗ входить певна група допоміжних речовин, які формують ЛФ. Кожній ЛФ характерні певні групи допоміжних речовин. Наприклад, до складу мазі входять консерванти (в меншій кількості, ніж до гелю та крему), полімер (ВМС), ПАР, олії, ГНР та розчинник [145].

Так, ГНР забезпечують реологічні властивості системи, ВМС надають мазі легкість при намащуванні та певні фармакокінетичні властивості (продовження дії), а ПАР поєднують гідрофільну та гідрофобну частину системи та забезпечують термо- і колоїдну стабільність препарату. У залежності від типу мазі (гідрофобні, гідрофільні, водно-емульсійні) змінюється співвідношення допоміжних речовин (до складу гідрофобних мазей, як правило, не входять ВМС). Необхідно відмітити, що до складу крему (ліпофільні, гідрофільні) входять ті самі допоміжні речовини, що й до складу мазі. Це обумовлено тим, що крем це двофазна система і для отримання стабільної маси у кремах частіше використовуються ВМС та ПАР, ніж у мазі. З точки зору фізико-механічних властивостей МЛФ мазі характеризуються як нень'ютонівська речовина з високим значенням реопараметрів, а крем – з низьким значенням реопараметрів [137, 170].

До складу гелю входять полімери (ВМС) – гідроксіетилцелюлоза, карбомер, ГНР (гліцерин, етанол, макрогол 400). Кількість коригенту смаку у складі гелю обумовлено тим, що представлені гелі використовуються у стоматологічній практиці.

Таким чином, у складі мазі та крему ПАР відіграють вирішальну роль, тобто забезпечують стабільність системи та утворюють ЛФ. Тому наступним етапом наших досліджень стало обґрунтований вибір ПАР у складі МЛЗ.

### **3.2 Обґрунтування вибору ПАР у складі МЛФ**

Поверхнево-активні речовини широко застосовуються в технології МЛФ. Основною метою використання ПАР в мазях та кремах є

врегулювання біодоступності АФІ, що відбувається за рахунок підвищення проникності мембрани клітин та покращення спорідненість частинок дисперсної фази з біорідинами організму. Тобто від вдалого вибору ПАР залежить терапевтична ефективність МЛЗ. ПАР стабілізують дисперсну систему, що підвищує їх стійкість в результаті зниження поверхневого натягу на межі розділу фаз.

Необхідно відмітити, що ПАР також здатні створювати стабільну систему в дифільних основах. Однак вибір ПАР у складі маzewої основи повинно ґрунтуватися не тільки на показниках колоїдної хімії, але і на біофармацевтичних властивостях поєднання АФІ-ПАР.

Найбільш доступним методом вибору ПАР є система, що враховує показник гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ). Тобто ефективність ПАР оцінюється величиною ГЛБ. Масляна фаза системи, що диспергується у воді та утворює стабільну емульсію, характеризується певним значенням ГЛБ емульгатора. При цьому відбувається адсорбція ПАР на міжфазній поверхні, що сприяє утворення еластичної плівки з мінімальними розмірами часток дисперсної фази. Дані емульсії гомогенні. Емульсії, що отримані при критичному ГЛБ мають білий колір з голубуватим відтінком, мають рідку консистенцію та опалесцюють.

Вибір ПАР та їх концентрацію легко визначати через систему ГЛБ експериментально. З метою отримання стабільної емульсії вченими [137] рекомендовано використовувати ПАР першого (о/в) і другого роду (в/о) з високим (о/в) та низьким (в/о) значенням показників ГЛБ. Використання емульгаторів із різними показниками ГЛБ сприяє отримання мікроемульсій з мінімальною в'язкістю та максимальною стійкістю.

Експериментально нами отримано емульсії, використовуючи емульгатори першого і другого роду. При цьому метою нашого дослідження стало отримання прямої емульсії о/в. Для цього теоретичними розрахунками нами обрано таку кількість емульгаторів, щоб емульсія мала показник ГЛБ 9 – 12 (пряма емульсія). Вибір емульсії першого роду (о/в) обумовлено тим, що



препарати для лікування ран на основі даних емульсій не перешкоджають газообміну, сприяють зволоженню рани, добре змішуються з ексудатами рани. Як олійна фаза нами обрана олія вазелінова з ГЛБ 10-11.

Вибір емульгаторів обумовлено певними характеристиками, зокрема зволожуюча дія, антимікробна активність, а також як диспергатор та стабілізатор. Вибір емульгатора із зволожуючою дією обумовлено концептом лікування ран (TIME) [177]: видалення некратизованих, нежиттєздатних тканин (T); боротьба з інфекцією та запаленням (I); забезпечення балансу вологості (M); стимулювання регенерації (E).

Одним із фармацевтичних факторів, що впливає на ефективність препарату є допоміжні речовини [144]. Тому в першу чергу нами вивчено залежність якості емульсії від комплексу емульгаторів (I і II роду). Нами були обрані емульгатори, що найчастіше використовуються в технології отримання кремів. На першому етапі нашого дослідження емульгатори I і II роду нами обрані у співвідношенні 1:1 із загальною кількістю 5 %. Як дисперсійна фаза обрано олія вазелінова у кількості 30 %. Дисперсійне середовище – вода очищена, що дорівнює до 100 %.

Характеристику отриманих емульсій наведено в табл. 3.8.

*Таблиця 3.8*

**Склад і характеристика модельних зразків емульсій при співвідношенні**

**ПАР I і II роду 1:1**

№з/п	Склад емульсійної основи	Вміст, %	Опис	Показник ГЛБ
1	2	3	4	5
1	Полісорбат 80	2,5	Емульсія білого кольору. Рідка. Відносно стабільна	10,43
	Емульсійний віск	2,5		
	Олія вазелінове	30		
	Води очищеної до	100		
2	Полісорбат 80	2,5	Емульсія сірого кольору. Рідка. Стабільна	10,25
	Емульгатор Т2	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100		

Продовження табл. 3.8

1	2	3	4	5
3	Полісорбат 80	2,5	Емульсія кремового кольору. Рідка. Відносно стабільна	11,15
	Цетостеариловий спирт	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100		
4	Полісорбат 80	2,5	Емульсія кремового кольору. Рідка. Відносно стабільна	10,31
	МСГ	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100		
5	Полісорбат 80	2,5	Емульсія кремового кольору. Рідка. Відносно стабільна	10,31
	МГД	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		
6	Полісорбат 80	2,5	Емульсія білого кольору з блакитним відтінком. Рідка. Відносно стабільна	10,44
	Emulight	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		
7	Полісорбат 80	2,5	Емульсія білого кольору. Щільна. Стабільна	10,78
	Емульгатор №1	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		
8	Полісорбат 80	2,5	Емульсія білого кольору. Рідка. Нестабільна	11
	ОС 20	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		
9	цетиловий спирт	2,5	Емульсія білого кольору. Рідка. Стабільна	10,38
	МСГ	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		
10	цетиловий спирт	2,5	Емульсія білого кольору. Рідка. Стабільна	10,50
	Emulight	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		

Продовження табл. 3.8

1	2	3	4	5
11	Емульгатор №1	2,5	Емульсія білого кольору. Рідка. Нетабільна	10,13
	Emulight	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		
12	Емульгатор №1	2,5	Емульсія білого кольору. Рідка. Нетабільна	10,01
	МСГ	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		
13	МСГ	2,5	Емульсія білого кольору. Відносно нестабільна	10,23
	ОС 20	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		
12	Кислота стеаринова	2,5	Емульсія білого кольору. Рідка. Стабільна	10,41
	МСГ	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		
13	Кислота стеаринова	2,5	Емульсія білого кольору. Рідка. Стабільна	10,54
	Emulight	2,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		

Як видно з отриманих експериментальних даних табл. 3.8, всі модельні зразки емульсій мають значення ГЛБ від 10,01 до 11,00 в залежності від поєднання різного роду ПАР. Зразки емульсії 2, 9, 10, 14 і 15 характеризуються як стабільні емульсії та мають значення ГЛБ 10,25; 10,38; 10,50; 10,41 і 10,54 відповідно. У даному дослідженні співвідношення ПАР І і ІІ роду складало 1:1. У зв'язку з тим, що емульгатор №1 є комплексним емульгатором, у складі якого співвідношення гідрофільних і гідрофобних речовин складає 7:3, нами у подальшому вивчена стабільність емульсії зразків 2, 9, 10, 14 і 15 при співвідношенні гідрофільних і гідрофобних частин 7:3 відповідно. Результати дослідження наведено в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

**Склад і характеристика модельних зразків емульсій при  
співвідношенні ПАР I і II роду 7:3**

№з/п	Склад емульсійної основи	Вміст, %	Опис	Показник ГЛБ
1	2	3	4	5
2	Полісорбат 80	3,5	Емульсія сірого кольору. Рідка. Стабільна	10,69
	Емульгатор Т2	1,5		
	Олія вазелінове	30		
	Води очищеної до	100		
9	Цетиловий спирт	3,5	Емульсія білого кольору. Рідка. Стабільна	10,66
	МСГ	1,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		
10	Цетиловий спирт	3,5	Емульсія білого кольору. Рідка. Стабільна	10,79
	Emulight	1,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		
14	Кислота стеаринова	3,5	Емульсія білого кольору. Рідка. Стабільна	10,76
	МСГ	1,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		
15	Кислота стеаринова	3,5	Емульсія білого кольору. Рідка. Стабільна	10,75
	Emulight	1,5		
	Олія вазелінова	30		
	Води очищеної до	100,0		

Отже, всі модельні зразків емульсій є стабільними та мають значення ГЛБ від 10,66 до 10,79. Стабільність емульсії визначали як безпосередньо після виготовлення, так і протягом 3 діб зберігання у природних умовах.

Нами також проведені дослідження щодо вивчення термо- і колоїдної стабільності емульсій після збереження протягом 3 діб. Дослідження проведені за методикою, що наведено в розд. 2. Проведені дослідження показали, що модельний зразок 2 виявив ознаки розшарування, тобто під

впливом температурних коливань система показала нестабільність. Тому нами модельний зразок 2 виведено з експерименту. Інші зразки були стабільними.

З метою вибору оптимального складу модельного зразка емульсії, нами вивчено їх анестезуюча активність на моделі анестезії ока кроля. Для цього до складу модельних зразків емульсії 9, 10, 14 і 15 введено лідокаїну гідрохлорид у формі водного розчину з концентрацією 30 мг/г (як у складі ЛФ Офлокаїн-Дарниця мазь). Дослідження проводили на 20 кролях-самцях, які були розподілені на 4 групи, по 5 тварин у групі. Тваринам за нижню повіку закладали модельні зразки у кількості 0,1 г та вивчали швидкість появи та тривалість анестезії. Результати дослідження наведено на рис. 3.10.

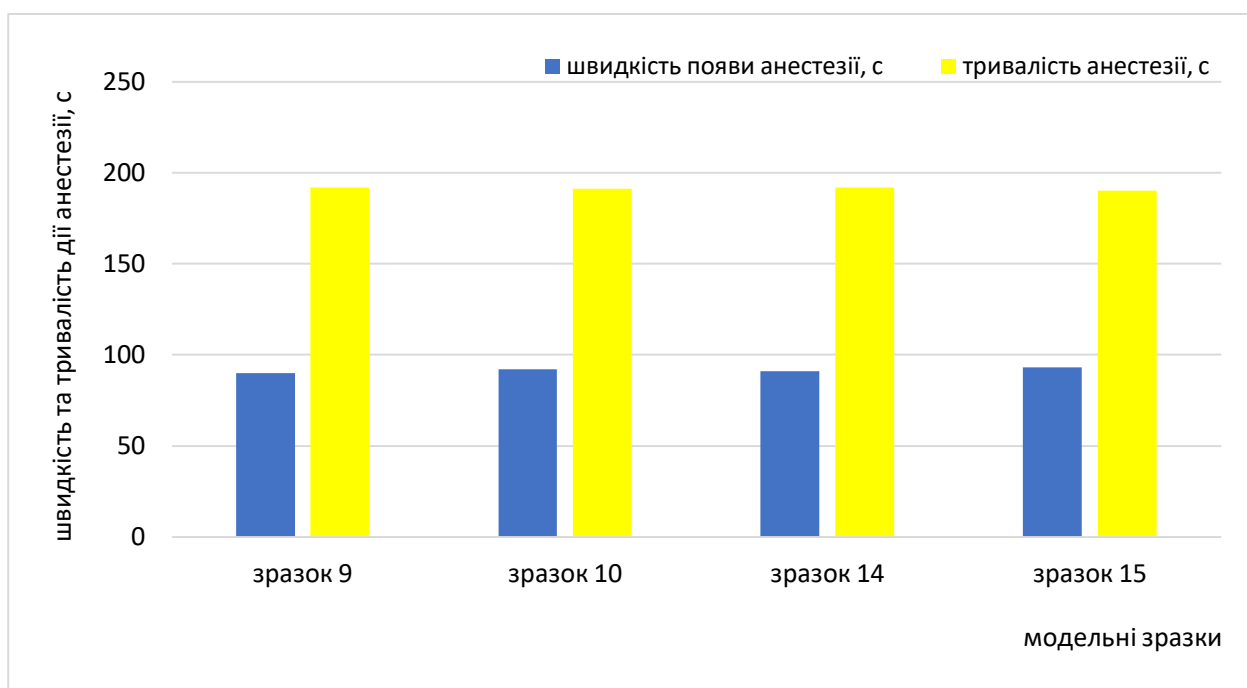


Рис. 3.10 Діаграма залежності швидкості та тривалості анестезії від складу модельних зразків (склад наведено в табл. 3.9)

Експериментальними дослідженнями доведено, що швидкість анестезуючої дії модельних зразків 9, 10, 14 і 15 настає через 90-93 с та триває 190 – 192 с.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення кінетики вивільнення АФІ з модельних зразків 9, 10, 14, 15. Для цього до складу модельних зразків введено лідокаїну гідрохлорид у кількості 30 мг/г, що

відповідає кількості субстанції у ЛЗ Офлокаїн-Дарниця мазь. Лідокаїну гідрохлорид введено до складу модельних зразків у формі розчину у воді. Дослідження проведено згідно з методиками, що наведено в розд. 2.

Кінетика вивільнення лідокаїну гідрохлориду з модельних зразків наведено на рис. 3.11.

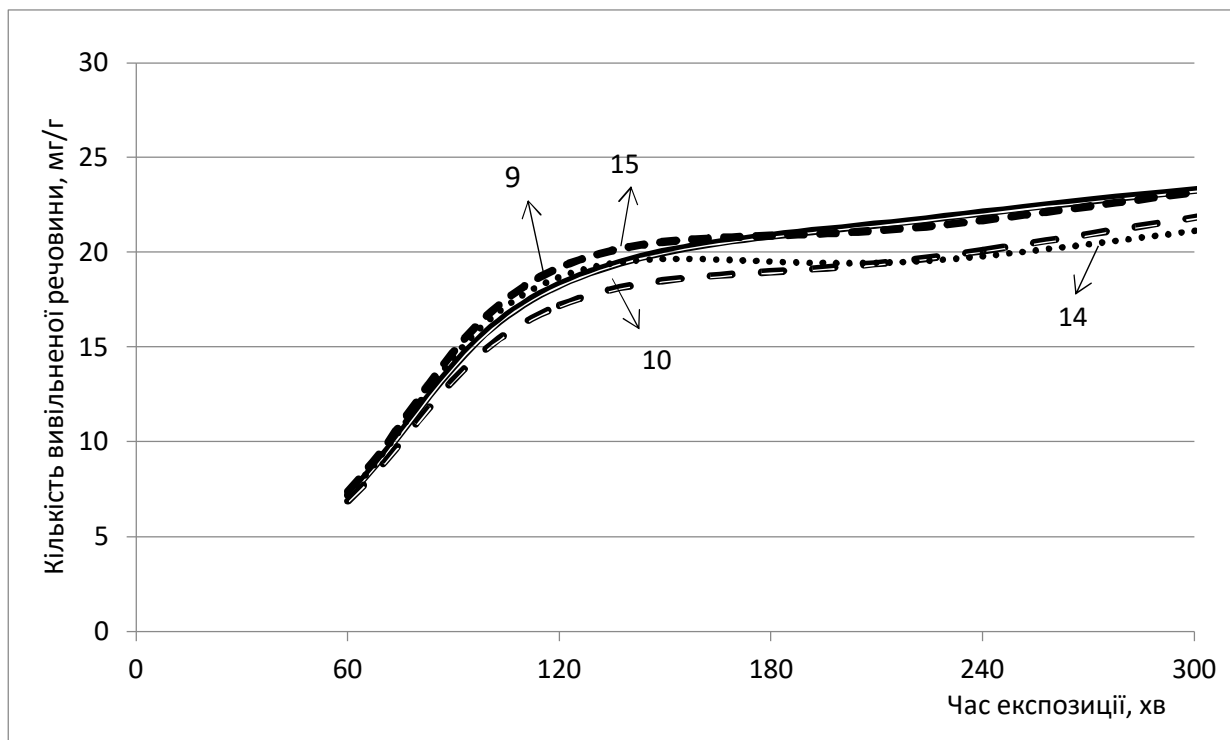


Рис. 3.11 Діаграма кінетичної залежності вивільнення лідокаїну гідрохлориду з модельних зразків протягом експозиції

Вивільнення лідокаїну гідрохлориду з модельних зразків 9, 10, 14 і 15 протягом 60 хв складає 24,0 %, 23,0 %, 24,0 % і 24,7 % відповідно. Тобто кінетика вивільнення лідокаїну гідрохлориду з зразків 9, 10, 14 і 15 відбувається практично на одному рівні. Вивільнення АФІ протягом 120 хв для всіх зразків збільшується майже в 2,5 рази. Зі 120 хв експозиції відбувається більш плавне вивільнення лідокаїну гідрохлориду. Дана кінетична поведінка у нашому випадку притаманна для всіх модельних зразків (рис. 3.11). Протягом 300 хв експозиції відсоток вивільнення АФІ з модельних зразків 9, 10, 14 і 15 складає 88,0 %, 91,0 %, 85,7 % і 92,7 % відповідно. Тобто кінетична поведінка вивільнення АФІ з модельних зразків

9, 10, 14 і 15 є практично однакова, а на 300 хв експозиції (in vitro) лідокаїну гідрохлорид вивільняється майже повністю.

Для того, щоб уповільнити кінетику вивільнення лідокаїн оточити в полімерну оболонку, яка буде сприяти уповільненню процесу вивільнення активної речовини. На першому етапі дослідження нами прийнято рішення отримати більш в'язку емульсію через комбінування декількох ПАР. Аналіз складу модельних зразків 9, 10, 14 і 15 показав, що до їх складу входять ПАР першого роду цетиловий спирт (ГЛБ 15,5), кислота стеаринова (ГЛБ 15-17) та ПАР другого роду МСГ (ГЛБ 3,8) і Emulight (ГЛБ 5-6). Цетиловий спирт, що широко використовується у МЛЗ, має зволожуючу дію на шкіру та проявляє антимікробну активність. Стеаринова кислота знайшла широке застосування не тільки у фармацевтичній, але і в харчовій промисловості як антиоксидант, стабілізатор та емульгатор. МСГ використовується в косметологічній практиці як зволожуючий засіб, а також у харчовій промисловості як емульгатор, диспергатор, стабілізатор (харчова добавка Е 471). А Emulight – емульгатор для лосьйонів та кремів на основі зворотних емульсій (в/о). Emulight має унікальну властивість створювати стабільні емульсії низької в'язкості, що легко розподіляються по шкірі та надає відчуття легкості на шкірі, незвичне для емульсій в/о. Виходячи з властивостей ПАР, нами до складу модельного зразка введено цетиловий спирт, кислота стеаринова (як емульгатори першого роду) та МСГ і Emulight, (як емульгатори другого роду). При цьому за мету поставлена задача отримати емульсію з ГЛБ 9-12. Реалізація даної задачі потребувала проведення теоретичних розрахунків із встановленням масової долі емульгаторів за формулою (3.1):

$$\text{ГЛБ}_{\text{олії}} = (\text{W}_{\text{a1}} \cdot \text{ГЛБ}_{\text{a1}}) + (\text{W}_{\text{a2}} \cdot \text{ГЛБ}_{\text{a2}}) + (\text{W}_{\text{в1}} \cdot \text{ГЛБ}_{\text{в1}}) + (\text{W}_{\text{в2}} \cdot \text{ГЛБ}_{\text{в2}}) / (\text{W}_{\text{a1}} + \text{W}_{\text{a2}}) + (\text{W}_{\text{в1}} + \text{W}_{\text{в2}}) = 96,4/9 = 10,71 \quad (3.1)$$

де:  $\text{ГЛБ}_{\text{олії}}$  – значення ГЛБ, при якому олія дає стійку емульсію;

$\text{W}_{\text{a}}$  і  $\text{W}_{\text{в}}$  - масові долі емульгаторів «а» і «в» в суміші емульгаторів;

$\text{ГЛБ}_{\text{a}}$  і  $\text{ГЛБ}_{\text{в}}$  - величини ГЛБ емульгаторів «а» і «в».

Тобто ГЛБ олії дорівнює 10,5 при її кількості 20,0. Даному показнику відповідає олія вазелінова у кількості 20,0 (ГЛБ 10-11) при наступному співвідношенні ПАР: цетиловий спирт 2,0; кислота стеаринова 3,0; МСГ 3,0; Emulight 1,0 (модельний зразок 16). Отримана емульсія при даному співвідношенні ПАР та олії вазелінової витримала випробування термо- і колоїдної стабільності протягом терміну зберігання 3 діб. Дана система характеризується як мазь.

Діаграму кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду з модельного зразка 16 наведено на рис. 3.12.

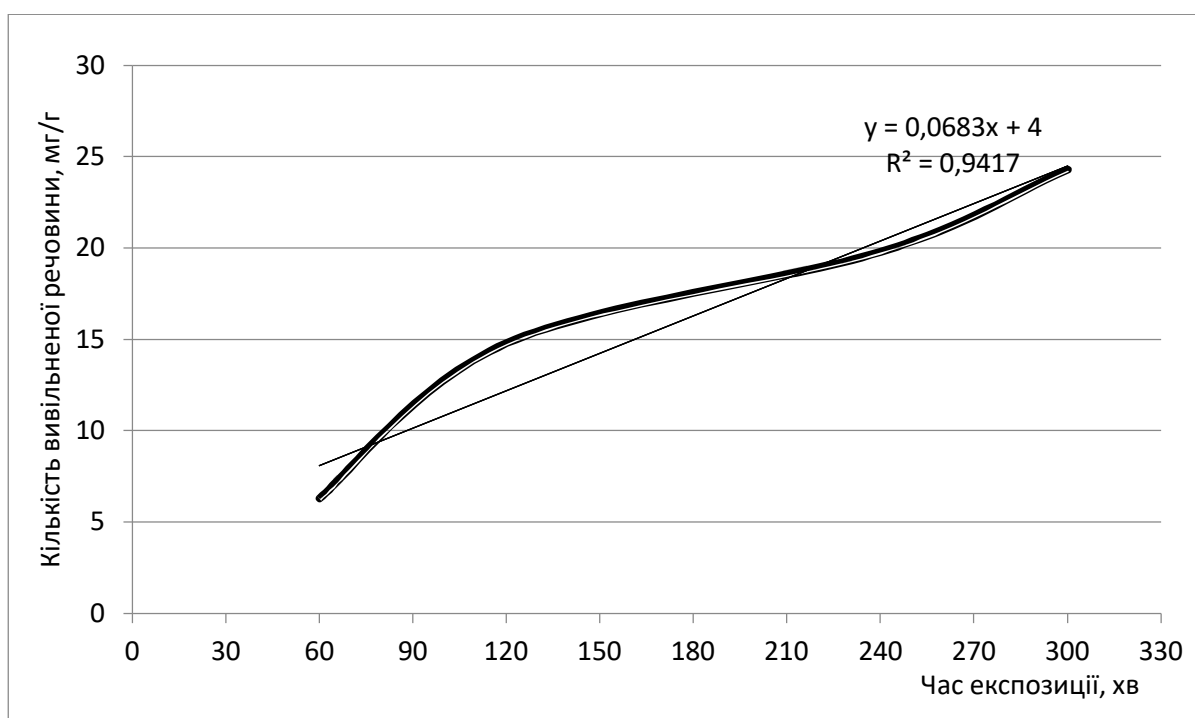


Рис. 3.12 Діаграма кінетичної залежності вивільнення лідокаїну гідрохлориду з модельного зразка 16 протягом експозиції

Як показано на рис. 3.12, вивільнення лідокаїну гідрохлориду з модельного зразка 16 відбувається повільніше, ніж з зразків 9, 10, 14 і 15, що наведено на рис. 3.11. Так, на 60 хв експозиції кількість лідокаїну гідрохлориду, що вивільнилася, складає 21 %. З 60 хв до 120 хв йде більш активне вивільнення АФІ, що дорівнює 49,3 %. З 120 хв уповільнюється процес вивільнення лідокаїну гідрохлориду з 49,3 % до 66 % (на 240 хв) і до 81 % (300 хв). Тобто комбінування ПАР у складі модельного зразка



призводить до уповільнення процесу вивільнення лідокаїну гідрохлориду у середньому в 1,33 рази у порівнянні з кінетикою вивільнення АФІ із зразків 9, 10, 14 і 15.

На рис. 3.11 і 3.12 показано, що активна фаза кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду із зразків знаходиться на рівні 60-120 хв. На 120 хв спостерігається збільшення концентрації лідокаїну гідрохлориду в діалізаті у 2 рази у порівнянні з його концентрацією на 60 хв. Потім настає більш рівноважна фаза. Збільшення концентрації АФІ в діалізаті відбувається в 1,25 рази на 240 хв і 1,17 рази на 300 хв.

Більш рівномірного вивільнення АФІ з основи можливо досягти при оточенні активної речовини полімерною оболонкою. Для цього до складу модельного зразка 16 нами введено полімер натрій-карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ). До розчину лідокаїну гідрохлориду у воді додавали Na-КМЦ і залишали до повного набухання Na-КМЦ (3-4 год), перемішували повільно (для запобігання утворенню бульбашок) до утворення однорідного гелю. Окремо готували сплав ПАР з вазеліною олією при температурі 50-60 °С. Однорідну масу охолоджували при кімнатній температурі та об'єднували з гелієвою масою. Перемішували до отримання однорідної консистенції (модельний зразок 17). Дана система характеризується як крем.

Вивчення кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду з модельного зразка 17 наведено на рис. 3.13.

На рис. 3.13 показано, що додавання полімеру до складу основи призводить до більш рівномірного вивільнення лідокаїну гідрохлориду з модельного зразка 17. Так, протягом 300 хв вивільняється 68,7 % активної речовини. Більш активна фаза вивільнення лідокаїну гідрохлориду – 35,3 % припадає на 120 хв експозиції. З 120 хв експерименту кінетика вивільнення уповільнюється. Така закономірність вивільнення активної речовини спостерігається також з модельних зразків 15 та 16 (рис. 3.11 і 3.12).

Діаграма кінетичної залежності вивільнення лідокаїну гідрохлориду із модельного зразка 17 наведено на рис. 3.13.

Отже, введення лідокаїну гідрохлориду до складу основи у формі водного розчину Na-КМЦ (модельний зразок 17) є доцільною з точки зору кінетики вивільнення (*in vitro*) активної речовини.

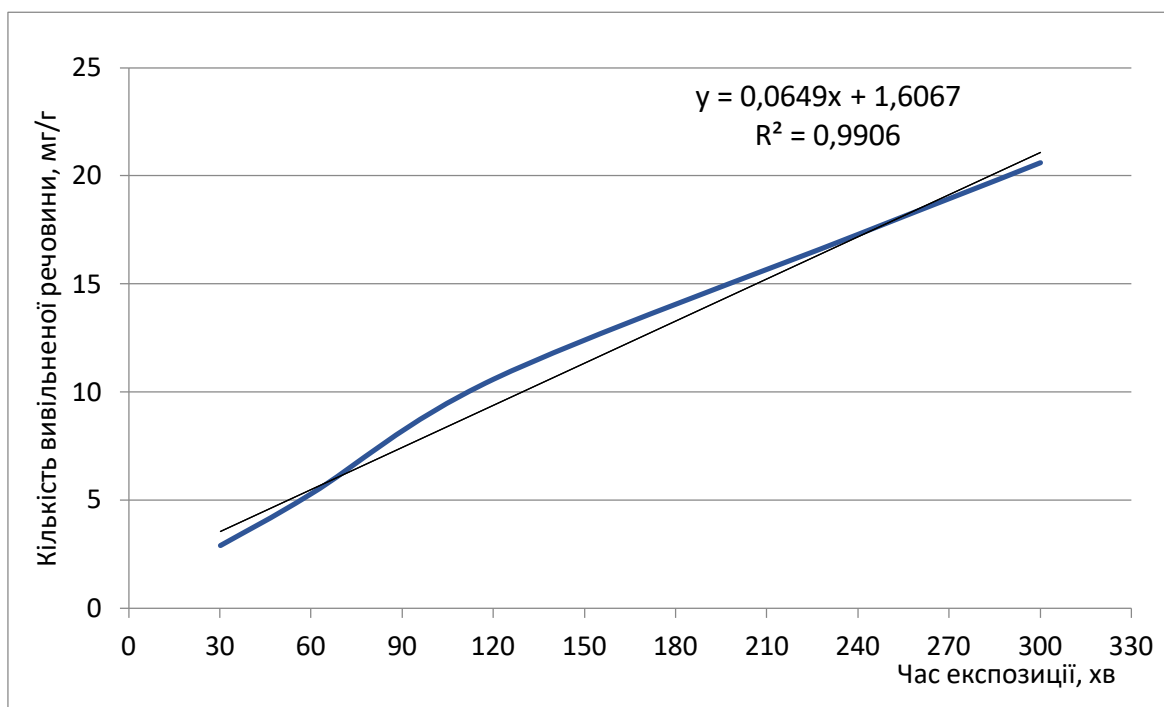


Рис. 3.13 Діаграма кінетичної залежності вивільнення лідокаїну гідрохлориду з модельного зразку 17 протягом експозиції

Порівняльний аналіз кінетики вивільнення активної речовини з модельних зразків 16 і 17 показав, що модельний зразок 16 (мазь) швидше вивільняє лідокаїну гідрохлорид ніж модельний зразок 17 (крем). Тому мазь можна рекомендувати для досягнення швидкого анестезуючого ефекту, а модельний зразок 17 - для пролонгації дії анестетика.

Наступним етапом наших досліджень стало експериментальне обґрунтування оптимальної кількості ібупрофену та метилурацилу у складі основи методом *in vivo*.

### 3.3 Експериментальне обґрунтування вибору оптимальної концентрації ібупрофену та метилурацилу методом *in vivo*

Для проведення досліджень на тваринах отримано висновок біоетичної комісії (Додаток Е<sub>1</sub> та Е<sub>2</sub>).

Дослідженню піддавались модельні зразки із вмістом метилурацилу, ібупрофену, лідокаїну гідрохлориду. Було виготовлено 14 модельних зразків із різною концентрацією метилурацилу та ібупрофену (табл. 3.10). При цьому у всіх модельних зразках сталою залишилась концентрація лідокаїну гідрохлориду – 30 мг/г (Офлокаїн-Дарниця мазь).

Таблиця 3.10

#### Концентрації АФІ у складі модельних зразків для лікування тварин

Група тварин	Лікарський засіб	Концентрація АФІ, %	
		Метилурацил	Ібупрофен
1	2	3	4
1	Контрольна група (нелікована)	-	-
2	Мазь Метилурацилова (Аптека Павлова ТОВ)	10	-
3	Крем Ібупрофен-Дарниця	-	5
4	1.17	10	5
5	1.16	10	5
6	2.17	5	5
7	2.16	5	5
8	3.17	4	4
9	3.16	4	4
10	4.17	3	3
11	4.16	3	3
12	5.17	2	2
13	5.16	2	2
14	6.17	5	4
1	2	3	4

## Продовження табл. 3.10

1	2	3	4
15	6.16	5	4
16	7.17	5	3
17	7.16	5	3

Метилурацил до складу основи був введений у формі суспензії зі сплавом ПАР та олією вазеліноюю, а ібупрофен – суспензія з ПЕГ 400. Лідокаїну гідрохлорид до складу основи вводили у формі розчину Na-КМЦ – модельні зразки 1.17 – 7.17 (розд. 3.2), а до складу зразків 2.16 – 7.16 лідокаїну гідрохлорид розчиняли в мінімальній кількості води та вводили до основи. В експерименті усі тварини були розділені на 17 груп по 3 у кожній.

Антиальтеративну активність модельних зразків оцінювали, використовуючи показник площі рани ( $S$  мм<sup>2</sup>). Методику проведення дослідження наведено в розд. 2. Після того, як рани були сформовані, на четвертий день експерименту почали лікування тварин (окрім 1-й групи – контрольна група). Лікування продовжували протягом 17 діб. Показник швидкості загоєння ран розраховували за формулою (2.9), що наведено в розд. 2. Результати дослідження антиальтеративної активності модельних зразків наведено в табл. 3.11 та рис. 3.14 та 3.15.

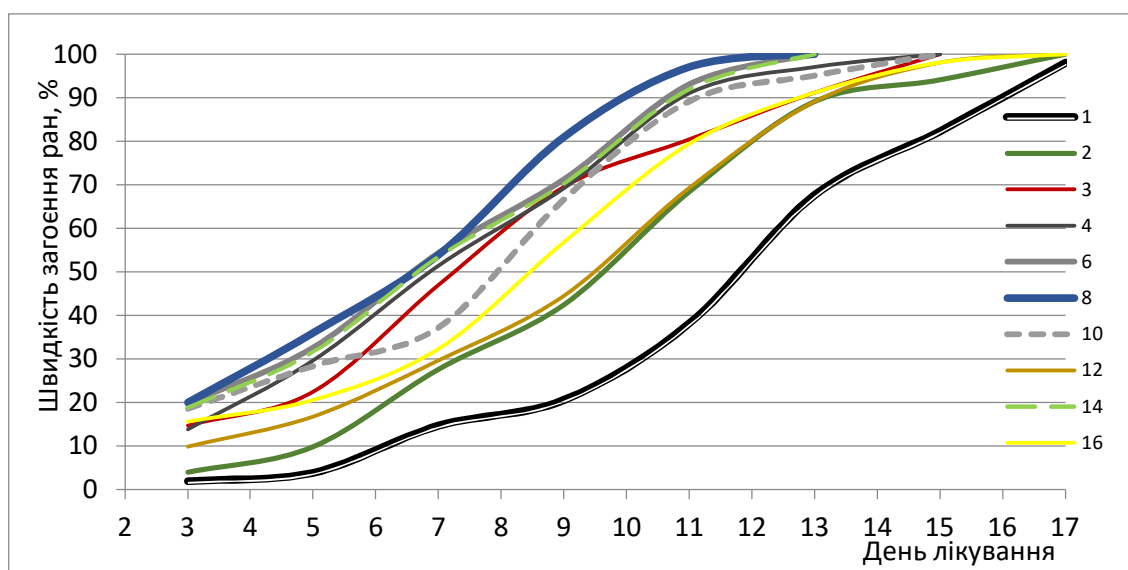


Рис. 3.14 Діаграма швидкості загоєння ран протягом терміну лікування (номери кривих відповідають номерам зразків у табл. 3.10)

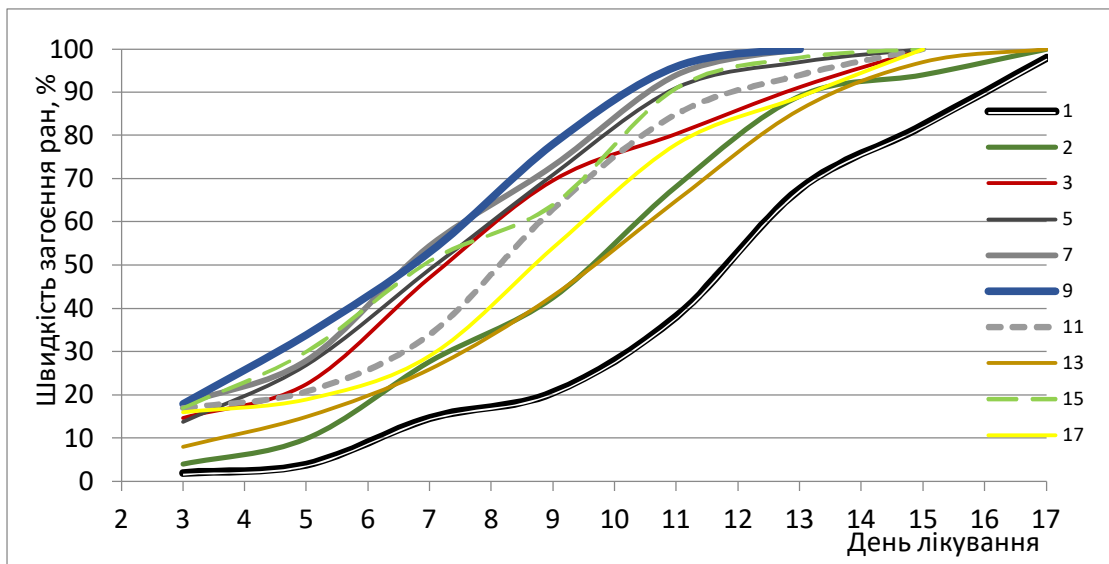


Рис. 3.15 Діаграма швидкості загоєння ран протягом терміну лікування (номери кривих відповідають номерам зразків у табл. 3.10)

На 3-й день лікування кремом у всіх груп тварин спостерігалось значне зменшення площі рани. Швидкість загоєння ран у групах тварин складало від 3,96 % (2 група) до 20,00 % (8 група) та мала такий розподіл між групами тварин: 1<2<12<4<3<16<10<14<6<8.

На 5-й день лікування кремом максимальний показник швидкості загоєння ран складав 36,00 %. Необхідно відмітити, що швидкість загоєння ран в групах тварин 6, 8 і 14 відбувалось майже на однаковому рівні. Це пояснюється концентрацією АФІ в модельних зразках. Так, якщо концентрація метилурацилу та ібупрофену у модельному зразку 3.17 (група тварин 8) складає по 4 % відповідно, то в групі тварин 6 (зразок 2.17) складає по 5 % відповідно, а у групі тварин 14 (зразок 6.17) – 5 % і 4 % відповідно.

На 11-й день лікування кремом за показником швидкості загоєння ран всі групи тварин можна розташувати в наступній послідовності: 1<2<12<16<3<10<4<14<6<8. У групах тварин 6, 8 і 14 швидкість загоєння ран складає 93,07 %, 97,00 % та 92,01 % відповідно. У даних групах повне загоєння ран (100 %) відбувається на 13-й день лікування в той час як у групах тварин 3, 4 і 10 даний показник досягає на 15-й день лікування, а в групах тварин 2,

Таблиця 3.11

**Планіметричні показники антиальтеративної активності модельних зразків крему та препаратів порівняння на моделі шкіряних ран у щурів**

Дні лікування	площа ран (S)	Групи щурів									
		1	2	3	4	6	8	10	12	14	16
	швидкість загоєння ран (V)										
1	S	102	101	102	101	101	100	102	101	101	102
3	S	100	97	87	87	81	80	83	91	82	86
	V	1,96	3,96	14,71	13,86	19,80	20,00	18,63	9,90	18,81	15,69
5	S	98	91	79	71	68	64	78	84	69	81
	V	3,92	9,90	22,55	29,70	32,67	36,00	28,43	16,83	31,68	20,59
7	S	87	73	54	49	46	46	64	71	47	69
	V	14,70	27,72	47,06	51,49	54,46	54,00	37,25	29,70	53,47	32,35
9	S	81	58	31	31	29	19	34	56	30	44
	V	20,59	42,57	69,61	69,31	71,29	81,00	66,67	44,55	70,29	56,86
11	S	63	32	20	9	7	3	11	31	8	21
	V	38,23	68,32	80,39	91,01	93,07	97,00	89,22	69,31	92,01	79,41
13	S	33	11	9	3	-	-	5	11	-	9
	V	67,65	89,11	91,18	97,02	100	100	95,10	89,11	100	91,18
15	S	18	6	-	-			-	2		2
	V	82,35	94,06	100	100			100	98,02		98,04
17	S	2	-						-		-
	V	98,02	100						100		100

Примітка: S – площа ран, мм<sup>2</sup>;

V - швидкість загоєння ран, %.

12 і 16 – на 17-й день лікування модельними зразками. Отже, за швидкістю загоєння ран оптимальними є модельні зразки 6, 8 і 14.

Порівняльний аналіз показників площі ран та швидкості загоєння ран у групах тварин 6, 8 і 14 показав доцільність вибору модельного зразка 3.17 з концентрацією ібупрофену 4 % і метилурацилу 4 % (рис. 3.16 та 3.17).

Аналогічна картина спостерігається при лікування маззю (рис. 3.15, Додаток Г<sub>2</sub>). Аналіз показників площі ран та швидкості загоєння ран у групах тварин 7 і 9 показав доцільність вибору модельного зразка 3.16 з концентрацією ібупрофену 4 % і метилурацилу 4 % (Додаток Г<sub>3</sub>).

Таке сполучення АФІ у складі модельного зразка при наведеному вище технологічному прийомі введення АФІ до основ показало оптимальне значення антиальтеративної активності модельних зразків 3.17 (група тварин 8) та 3.16 (група тварин 9) на моделі шкіряних ран у щурів.

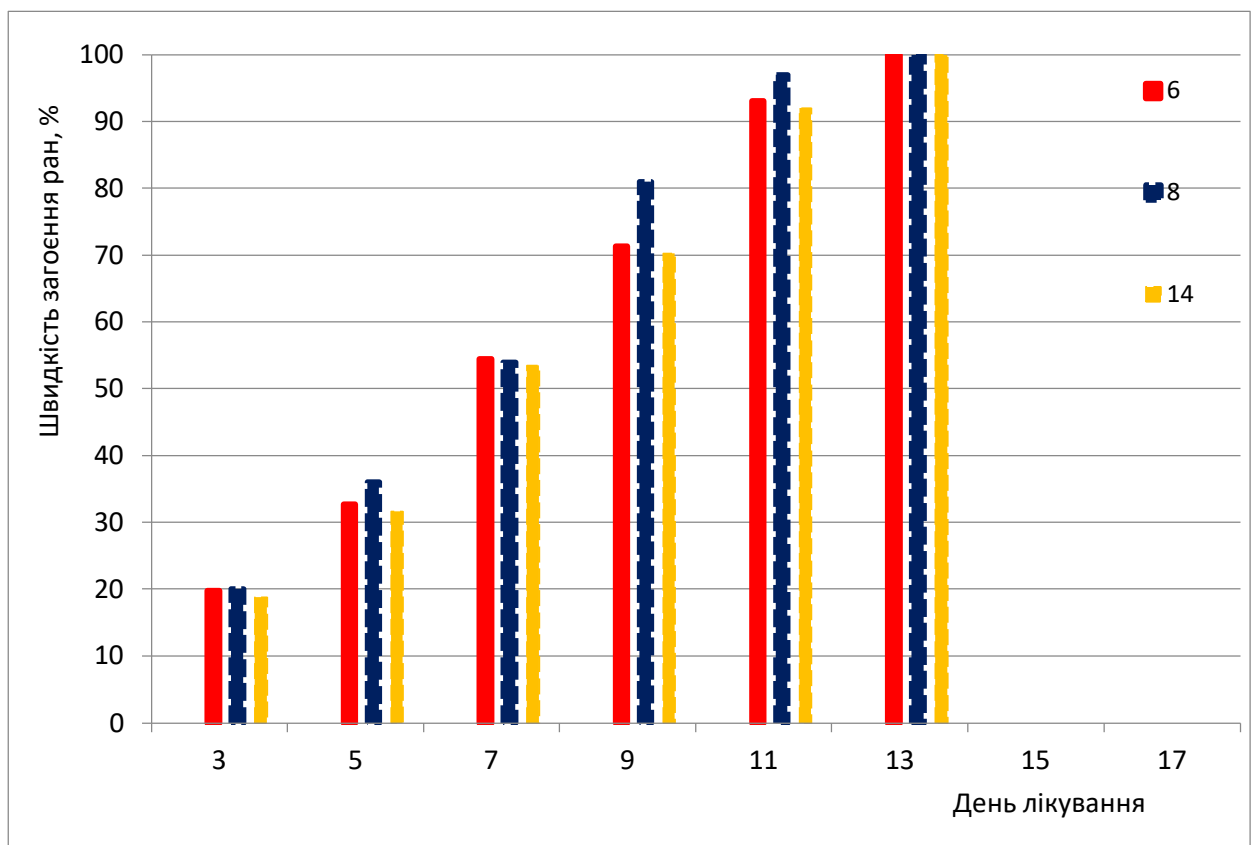


Рис. 3.16 Діаграма швидкості загоєння ран протягом терміну лікування модельними зразками 6, 8 і 14 (номери кривих відповідають номерам зразків у табл. 3.10)

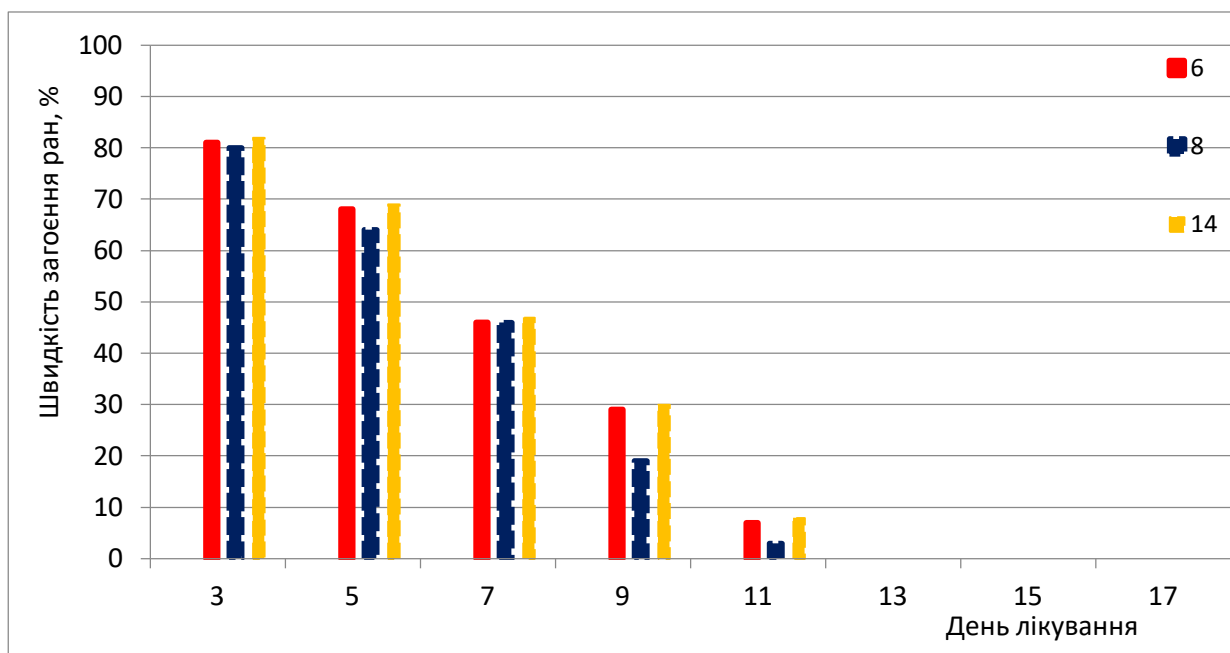


Рис. 3.17 Діаграма площі ран протягом терміну лікування модельними зразками 6, 8 і 14 (номери кривих відповідають номерам зразків у табл. 3.10)

Отже, результатами експерименту встановлено оптимальну концентрацію ібупрофену та метилурацилу – по 4 % відповідно при наступному способі введення АФІ: метилурацил у формі суспензії з ПАР та вазеліною олією, а ібупрофен – суспензія з ПЕГ 400 (крем, мазь).

#### **3.4 Експериментальне обґрунтування вибору оптимальної концентрації та способу введення лідокаїну гідрохлориду до складу основ**

Попередніми дослідженнями (розд. 3.3) нами обґрунтовано концентрацію метилурацилу (4 %) та ібупрофену (4 %) при наступному способі виготовлення композицій: метилурацил у формі суспензії з ПАР та вазеліною олією, а ібупрофен – суспензія з ПЕГ 400.

У розд. 3.2 методом *in vivo* (модель анестезії ока кроля) вивчено анестезуюча активність модельних зразків при введенні лідокаїну гідрохлориду до складу основи у формі водного розчину у Na-КМЦ



(модельний зразок 17) та у формі розчину (мінімальна кількість води) – модельний зразок 16. У даному експерименті концентрація лідокаїну гідрохлориду відповідає концентрації референтного препарату – Офлокаїн-Дарниця (30 мг/г). Виходячи з результатів проведених попередніх досліджень, нами виготовлено зразки з лідокаїну гідрохлоридом, метилурацилом та ібупрофеном при різних концентраціях та способах введення лідокаїну гідрохлориду до основ модельних зразків 3.17 (крем) та 3.16 (мазь).

У дослідженнях до складу основи лідокаїну гідрохлорид був введений у кількості 1 % (склад 3.17.1; 3.16.1), 2 % (склад 3.17.2; 3.16.2), 3 % (склад 3.17.3; 3.16.3), 4 % (склад 3.17.4; 3.16.4) та 5 % (склад 3.17.5; 3.16.5) у формі водного розчину (мазь) та водного розчину з Na-КМЦ (крем).

Дослідження проводили на 15 кролях-самцях, які були розподілені на 5 груп, по 3 тварин в групі. Тваринам за нижню повіку закладали модельні зразки у кількості 0,1 г та вивчали швидкість появи та тривалість анестезії. Результати дослідження наведено на рис. 3.16 та Додатку Г<sub>4</sub>.

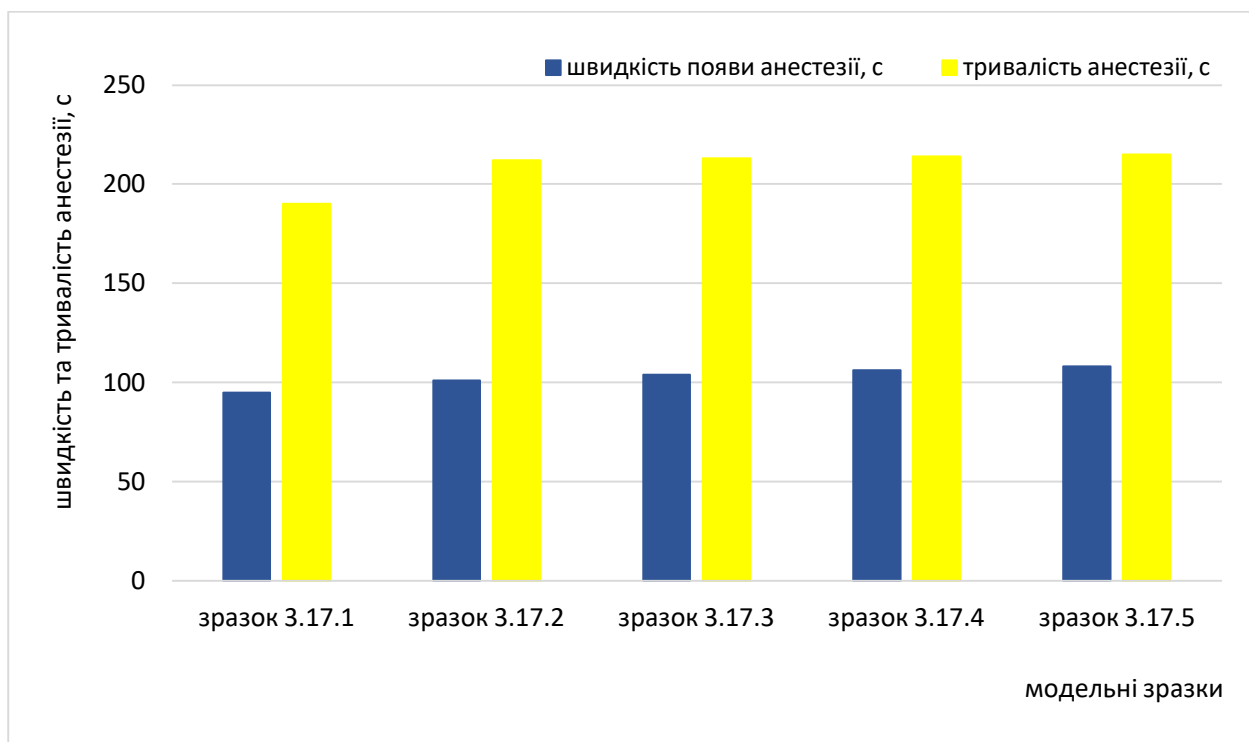


Рис. 3.18 Діаграма залежності швидкості та тривалості анестезії від складу модельних зразків

Аналіз отриманих результатів дослідження показав, що збільшення концентрації лідокаїну гідрохлориду від 1 % (склад 3.17.1) до 2 % (склад 3.17.2) у складі модельного зразка призводить до збільшення швидкості та тривалості анестезії в 1,06 і 1,12 рази відповідно. Подальше збільшення концентрації лідокаїну гідрохлориду від 2 % до 3 % не призводить до суттєвих змін даних показників. Так, якщо показники швидкості та тривалості анестезії для зразка 3.17.2 складає 101 с і 212 с відповідно, то дані показники для модельного зразка 3.17.3 (при концентрації АФІ 3 %) дорівнюють 104 с і 213 с відповідно. Подальше збільшення концентрації лідокаїну гідрохлориду до 5 % не призводить до значних змін показників швидкості та тривалості дії анестезії. Порівняльний аналіз отриманих результатів дослідження дозволяє зробити висновок про доцільність використання лідокаїну гідрохлориду в концентрації 2 % у складі крему та мазі (Додаток Г<sub>4</sub>).

Спосіб введення АФІ до основи, що є фармацевтичним фактором, впливає на ефективність препарату. Тому обґрунтування вибору оптимального способу введення лідокаїну гідрохлориду до складу основи є першочерговим завданням технології ліків.

З метою встановлення оптимального способу введення лідокаїну гідрохлориду до складу основи нами отримано модельовані зразки з концентрацією лідокаїну гідрохлориду 2 %, метилурацилу та ібупрофену – по 4 %. Лідокаїну гідрохлорид до складу основи був введений у вигляді водного розчину в Na-КМЦ (зразок 3.17.2, рис. 3.18), розчину у мінімальній кількості воді (зразок 3.16.2, Додаток Г<sub>4</sub>), розчину в ПЕГ 400 (без додавання Na-КМЦ, зразок 3.6), розчину в ПЕГ 400 (з додаванням Na-КМЦ, зразок 3.7), суспензії з основою мазі (зразок 3.8, 3.9) та суспензія зі сплавом ПАР з вазеліною олією (зразок 3.10, 3.11).

Дослідження проведені на 18 кролях-самцях, які були розподілені на 6 групи, по 3 тварин у кожній групі. Також нами були використані дані, що отримані попередніми дослідженнями.

Результати дослідження наведено на рис. 3.19.

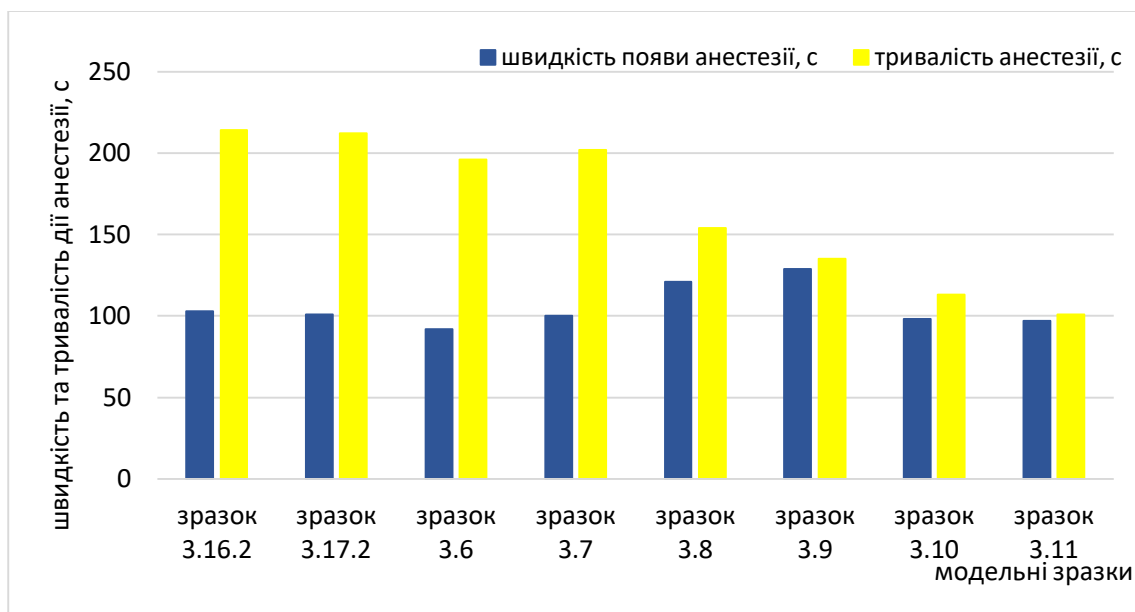


Рис. 3.19 Діаграма залежності швидкості та тривалості дії анестезії від технологічного способу введення лідокаїну гідрохлориду до основи

Як показано на рис. 3.19, модельні зразки, в залежності від різних технологічних способах введення лідокаїну гідрохлориду (2 %) виявляють різну ступінь швидкості та тривалості дії анестезії. Так, швидкість та тривалість дії анестезії модельних зразків 3.16.2 та 3.17.2 знаходяться практично на одному рівні. Для модельного зразка 3.16.2 показник тривалості анестезії дорівнює 214 с при швидкості появи анестезії 103 с, а для модельного зразка 3.17.2 дані показники складають 212 с та 101 с відповідно. Всі модельні зразки за показником тривалості анестезії можна розташувати в такій послідовності: 3.16.2=3.17.2>3.7>3.6>3.8>3.9>3.10>3.11. А за показником швидкості появи анестезії послідовність модельних зразків виглядає таким чином: 3.9>3.8>3.16.2>3.17.2>3.7>3.10>3.11>3.6. Враховуючи те, що до складу модельного зразка 3.17.2 входить полімер Na-КМЦ, який здатний пролонгувати анестезуючу дію препарату, доцільно обрати даний модельний зразок при наступному способу введення лідокаїну гідрохлориду до складу основи - у формі водного розчину в Na-КМЦ. Модельний зразок 3.16.2 має високу в'язкість (за рахунок ПАР), яка дозволяє пролонгувати дію

лідокіаїну гідро хлориду. Останній до складу основи ведений у формі розчину. Модельний зразок 3.17.2 характеризується як крем, а зразок 3.16.2 – як мазь.

Таким чином, нами методами *in vitro* та *in vivo* обґрунтовано концентрації АФІ – лідокаїну гідрохлориду 2 %, ібупрофену 4 % та метилурацилу 4 % при наступному технологічному способі введення їх до складу основи: лідокаїну гідрохлорид – у формі водного розчину в Na-КМЦ, метилурацил – у формі суспензії з ПАР та вазеліновою олією, а ібупрофен – суспензії з ПЕГ 400 (крем). До складу мазі АФІ ведено наступним чином: лідокаїну гідрохлорид – у формі розчину (в мінімальній кількості води), метилурацил у формі суспензії з ПАР та вазеліновою олією, а ібупрофен – суспензії з ПЕГ 400.

Отже, за результатами дослідження нами обґрунтовано склад МЛЗ у формі крему та мазі, що наведено нижче:

	<b>крем</b>	<b>мазь</b>
Ібупрофен	4,0	4,0
Метилурацил	4,0	4,0
СО2 екстракт ромашки	4,0	4,0
Лідокаїну гідрохлорид	2,0	2,0
Кислота стеаринова	3,0	3,0
МСГ	3,0	3,0
Цетиловий спирт	2,0	2,0
Na-КМЦ	2,0	
Emulight	1,0	1,0
ПЕГ 400	7,0	7,0
Олія вазелінове	20,0	20,0
Вода очищена	до 100,0	100,0

### **3.5 Вивчення кінетики вивільнення АФІ в залежності від способу їх введення до складу основи крему та мазі**

З теорії біофармації [38, 189, 190] відомо, що на процес вивільнення АФІ з основи впливає не тільки технологічний метод введення АФІ до

основи та сама основа. Кінетика вивільнення АФІ залежить також від взаємодії АФІ між собою у складі композиції. Звичайно, біофармацевтичні дослідження спрямовані на вивчення цих процесів. Однак, на нашу думку, правильно обрана основа та спосіб введення АФІ до основи повинні попередити можливу взаємодію АФІ між собою у складі основи. Така взаємодія АФІ між собою здатна призвести до зміни фармакокінетики та фармакодинаміки препарату у цілому, а також впливати на технологічну якість (кількісний вміст АФІ, термін придатності тощо) препарату як безпосередньо після виготовлення, так і протягом терміну зберігання. Тому нами вивчено кінетику вивільнення (метод *in vitro*) як окремих АФІ при різних способах ведення їх до основи, так і при комбінованому введенні АФІ до складу основи.

У першу чергу нами вивчено кінетичну поведінку ібупрофену при наступному способі введення до основи 3.17.2: 1. суспензія з ПЕГ 400; 2. суспензія зі сплавом ПАР та олією вазеліноюю; 3. суспензія з основою.

Дослідження кінетики вивільнення ібупрофену з основи проводили згідно з методикою, що наведено в розд. 2.

Результати експериментальних досліджень наведено у табл. 3.12.

Таблиця 3.12

**Результати кінетики вивільнення ібупрофену з основи у часі (n=5; P95%)**

Час експозиції, хв	Кількість вивільненої речовини					
	Спосіб 1		Спосіб 2		Спосіб 3	
	мг/г	%	мг/г	%	мг/г	%
30	9,1±0,01	22,5±0,01	7,2±0,01	18,0±0,01	5,2±0,01	13,0±0,01
60	11,0±0,01	27,5±0,02	9,1±0,01	22,8±0,01	8,1±0,01	20,2±0,01
120	17,1±0,02	42,5±0,01	13,0±0,01	32,5±0,03	11,2±0,02	28,0±0,01
180	21,1±0,03	52,5±0,01	18±0,02	45,0±0,01	15±0,01	37,5±0,01
240	28,0±0,02	70,0±0,02	21±0,02	51,5±0,04	19±0,02	47,5±0,02
300	32,1±0,02	80,0±0,03	26±0,01	65,0±0,02	23±0,03	57,5±0,02

Діаграма кінетики вивільнення ібупрофену з основи в залежності від способу введення АФІ (у lg мг/г) наведено на рис. 3.20.

Як видно з даних табл. 3.12 і рис. 3.20 вивільнення ібупрофену відбувається протягом всього терміну експозиції при різних способах введення АФІ. Так, при способі введення 1 через 30 хв у діалізаті кількість ібупрофену складає 22,5 %, в той час як при способу введення 2 і 3 даний показник складає 18 % і 13 % відповідно.

Протягом 60 хв вивільнення відбувається більш плавно та досягає показника 27,5 %, тобто від 30 до 60 хв концентрація ібупрофену у діалізаті збільшується в 1,22 рази. З 60 до 120 хв відбувається більш активне вивільнення ібупрофену - 1,55 рази.

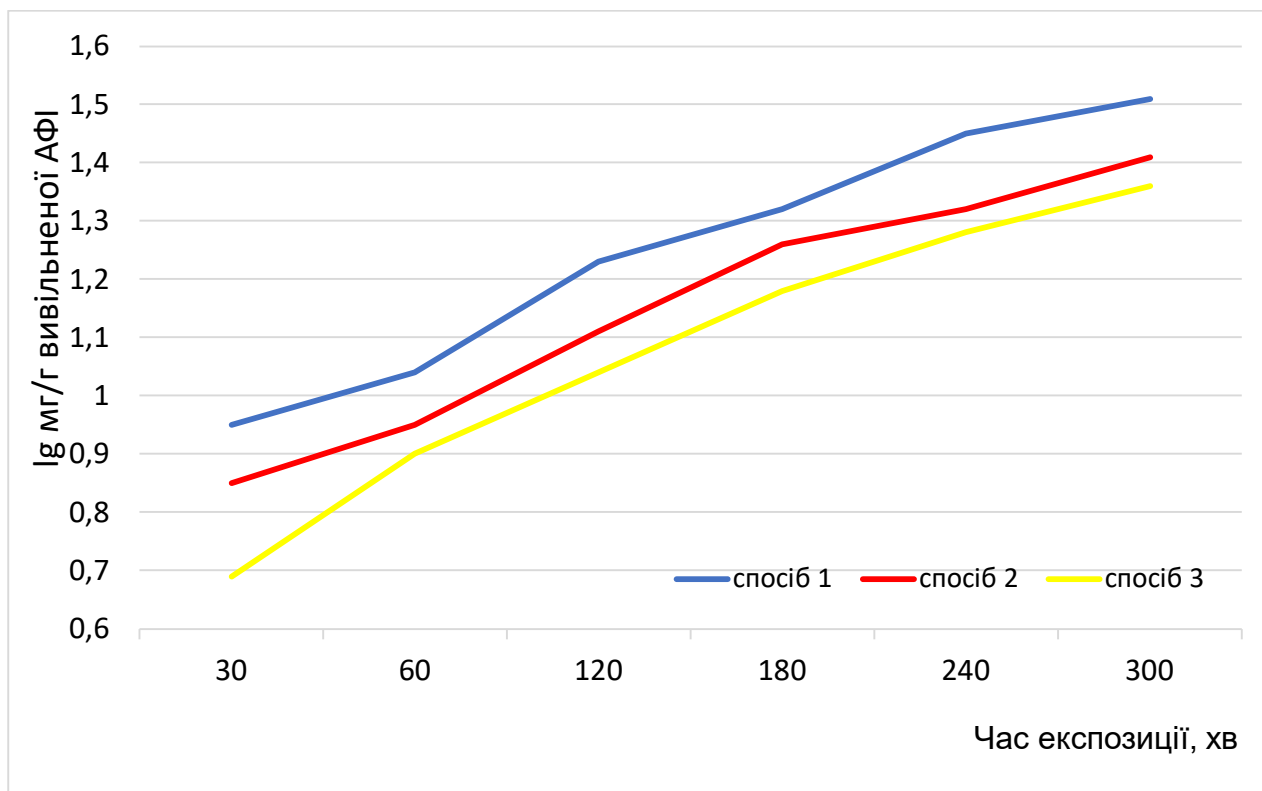


Рис. 3.20 Діаграма залежності кінетики вивільнення ібупрофену з основи від способу введення АФІ

Наступний пік вивільнення АФІ – на 180 хв експозиції – 52,5 % вивільненого ібупрофену. А на 300 хв експерименту кількість вивільненої речовини складає 80 %. Тобто при 1 способі введення ібупрофену

вивільнення відбувається більш активно, ніж при 2 та 3 способах введення АФІ. Швидкість вивільнення АФІ з основи за способом введення ібупрофену можна розташувати в такій послідовності: 1>2>3. Дану композицію планується використовувати для лікування ран у 2-3 фазах ранового процесу, тому активніше вивільнення протизапального засобу є доцільною.

На наступному етапі нашого дослідження нами вивчено динаміку вивільнення метилурацилу з основи при наступному способі введення його в основу: суспензія зі сплавом ПАР та олією вазеліноюю (спосіб 1); суспензія з основою (спосіб 2).

Результати дослідження щодо кінетики вивільнення метилурацилу з основи наведено в табл. 3.13.

Таблиця 3.13

**Результати кінетики вивільнення метилурацилу з основи (n=5; P95%)**

Час експозиції, хв	Кількість вивільненої речовини			
	Спосіб 1		Спосіб 2	
	мг/г	%	мг/г	%
1	2	3	4	5
30	8,2±0,01	20,5±0,01	5,4±0,01	13,5±0,01
60	10,1±0,02	25,3±0,01	7,3±0,01	18,3±0,03
120	15,3±0,01	38,3±0,02	13,2±0,02	33,0±0,01
180	21,2±0,02	53,0±0,01	17,3±0,01	43,3±0,02
240	26,4±0,01	66,0±0,03	25,2±0,01	63,0±0,02
300	31,2±0,01	78,0±0,02	29,1±0,02	72,8±0,01

Діаграма кінетики вивільнення метилурацилу з основи в залежності від способу введення АФІ (у lg мг/г) наведена на рис. 3.21.

Вивільнення метилурацилу з основи відбувається протягом 300 хв. Якщо протягом 30 хв кількість вивільненої речовини складає 8,2 мг/г (20,5%), то протягом 300 хв вивільняється 78 % метилурацилу при 1 способу

введення його до основи та 72,8 % – при способі введення 2. При 1 способу введення метилурацилу вивільнення відбувається більш рівномірно, ніж при способі введення 2. При 1 способі введення АФІ до основи кількість вивільненої речовини на 60 хв в 1,24 рази перевищує кількість вивільненого метилурацилу при 2 способі введення. Якщо на 180 хв експозиції співвідношення кількості вивільненого АФІ при 1 і 2 способі введення складає 1,23 рази, то на 240 хв дане співвідношення складає 1,04 рази, а на 300 хв – 1,05 рази.

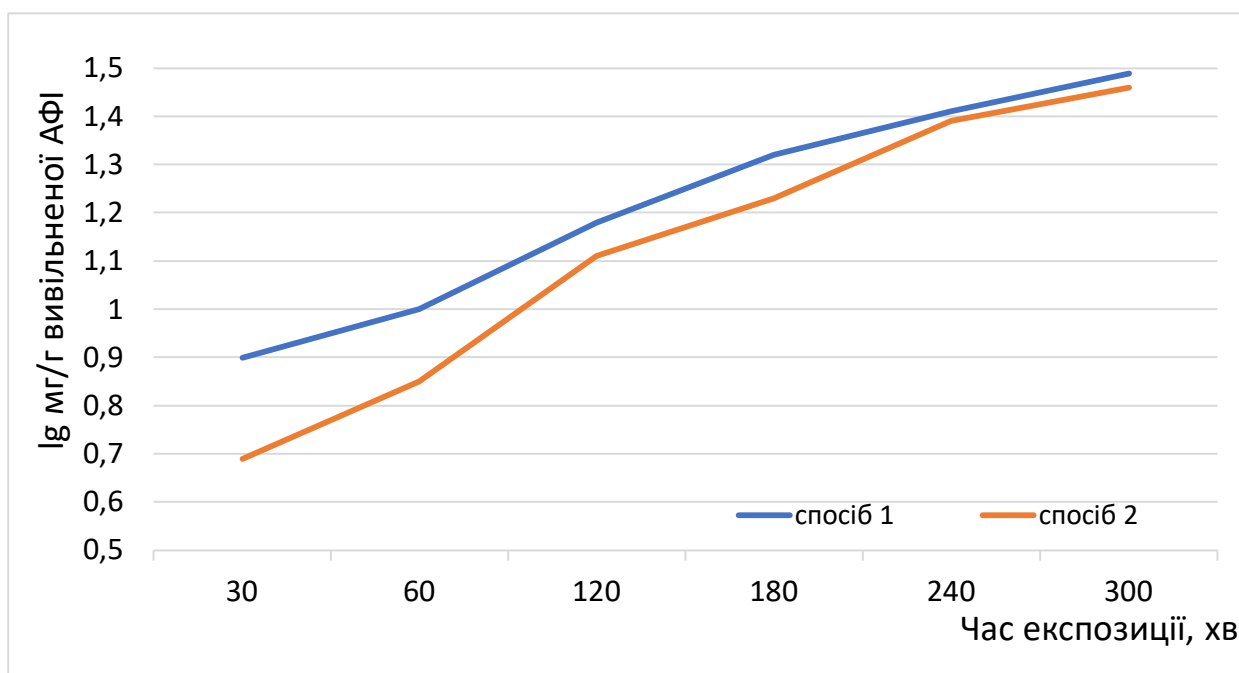


Рис. 3.21 Діаграма залежності кінетики вивільнення метилурацилу з основи від способу введення АФІ

Тобто вивільнення метилурацилу при 1 способі введення його до основи відбувається швидше, ніж при 2 способі введення. Тому нами обрано 1 спосіб введення метилурацилу до основи – суспензія зі сплавом ПАР та олією вазеліноюю.

Таким чином, методом діалізу через напівпроникну мембрану (метод *in vitro*) нами обґрунтовано спосіб введення ібупрофену (суспензія з ПЕГ 400) та метилурацилу (суспензія з ПАР та олією вазеліноюю).



Нами в розд. 3.3 методом *in vitro* обґрунтовано спосіб введення лідокаїну гідрохлориду до основи крему – водний розчин у Na-КМЦ. Тому нами вивчено кінетику вивільнення лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену та метилурацилу з основи при наступному способі їх введення: ібупрофен у формі суспензії з ПЕГ 400; метилурацил – суспензії з ПАР та олією вазеліноюю; лідокаїну гідрохлориду – у формі розчину з Na-КМЦ.

Результати вивільнення АФІ з основи наведено в табл. 3.14.

Таблиця 3.14

**Кількість вивільненої речовини з основи крему (n=5; P95%)**

Час експозиції, хв	Кількість вивільненої речовини					
	лідокаїну гідрохлорид		ібупрофен		метилурацил	
	мг/г	%	мг/г	%	мг/г	%
30	1,9±0,01	9,5±0,01	8,7±0,01	21,8±1,41	6,4±0,41	16,0±0,71
60	3,7±0,01	18,5±1,56	10,6±0,01	26,5±2,50	9,5±0,77	23,8±1,03
120	6,9±0,12	34,5±2,71	18,0±1,02	45,0±3,20	13,3±1,34	33,3±2,23
180	8,3±0,22	41,5±3,16	22,2±2,17	55,5±4,23	19,2±2,16	48,0±1,41
240	10,4±0,47	52,0±3,27	27,5±3,04	68,8±3,78	28,7±3,62	71,8±2,70
300	14,8±1,42	74,0±3,25	33,6±4,13	84,0±4,17	32,2±2,14	80,5±3,12

Аналіз даних табл. 3.14 показує, що в першу чергу вивільняється ібупрофен. Якщо протягом 30 хв вивільняється 21,8 % ібупрофену, за той же час вивільняється 16 % метилурацилу. Вивільнення метилурацилу носить лінійний характер (величина достовірності апроксимації  $R^2 = 0,9871$ ), в той час як вивільнення ібупрофену має скачкоподібний характер. Так, перший стрибок концентрації реєструється на 60 хв експерименту (від 21,8 % до 26,5 %), другий – на 120 хв (від 26,5 % до 45,0 %). З 120 хв до 300 хв відбувається більш плавне вивільнення АФІ з основи. З 240 хв до 300 хв відсотки вивільненого ібупрофену та метилурацилу практично вирівнюються.

Вивільнення лідокаїну гідрохлориду відбувається інтенсивно в межах 30 – 120 хв, утворюючи при 120 хв пік концентрації (34,5 %). З 120 хв до 300 хв вивільнення уповільнюється. На цьому проміжку часу концентрація лідокаїну гідрохлориду з 34,5 % досягає до 74,0 %. Тобто протягом 300 хв препарат забезпечує анестезуючу активність.

Діаграма кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену та метилурацилу з основи в залежності від способу введення АФІ (у Іг мг/г) наведено на рис. 3.22.

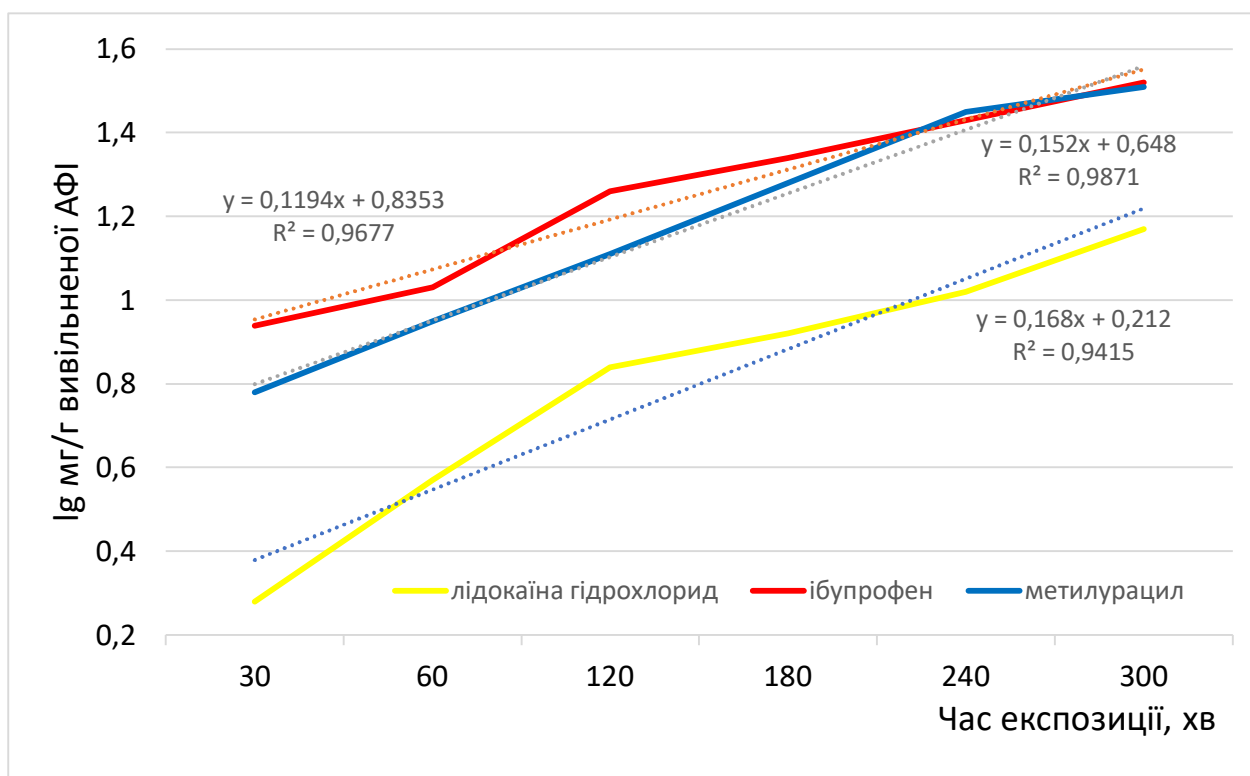


Рис. 3.22 Діаграма кінетики вивільнення ібупрофену, метилурацилу та лідокаїну гідрохлориду з основи крему

Отримані експериментальні дані, що наведено в табл. 3.12 – 3.14 та на рис. 3.13, 3.20 – 3.22, дозволяють заключити, що взаємодія (фармацевтична, фізико-хімічна) між АФІ та АФІ з основою відсутня.

Отже, обраний склад основи крему та технологічний спосіб введення АФІ до основи крему є науково обґрунтованим та доцільним.

Виходячи з попередніх експериментальних досліджень щодо встановлення оптимального способу введення АФІ до основи крему, можна припустити, що даний спосіб є доцільним і для отримання мазі. Тому нами вивчено кінетику вивільнення лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену та метилурацилу з основи мазі при наступному способу їх введення: ібупрофен у формі суспензії з ПЕГ 400; метилурацил – суспензії з ПАР та олією вазеліноюю; лідокаїну гідрохлорид – у формі розчину – у мінімальній кількості води очищеної (рис. 3.23).

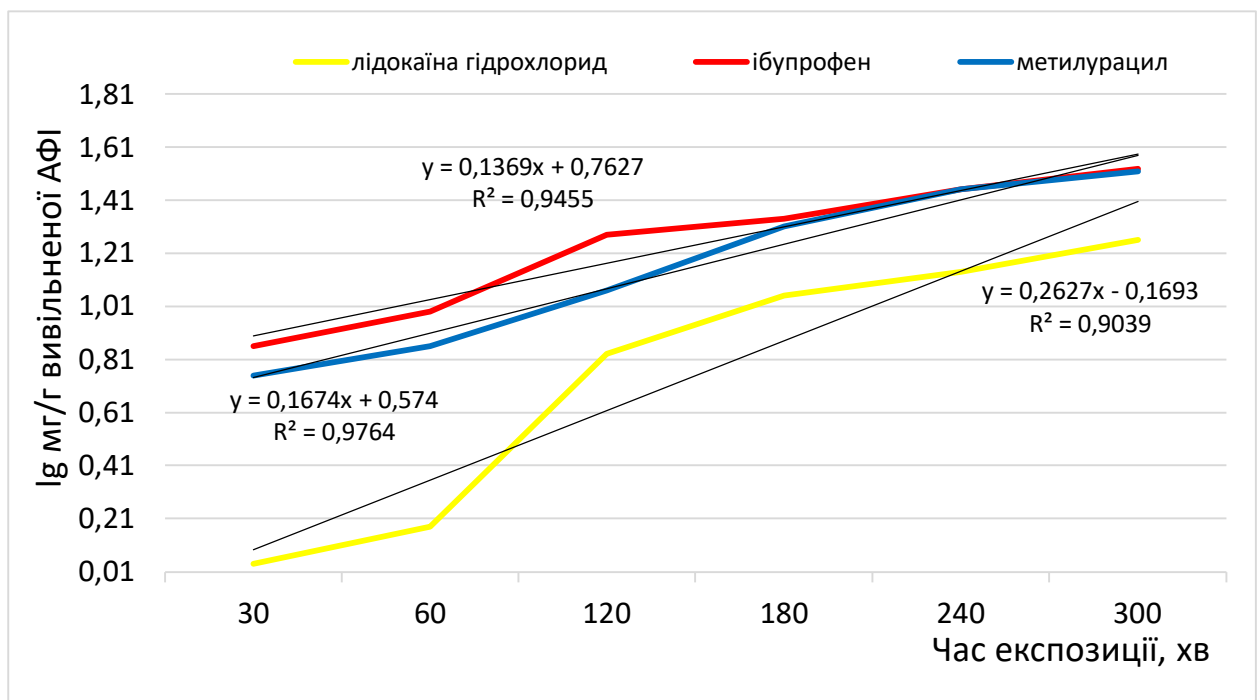


Рис. 3.23 Діаграма кінетики вивільнення ібупрофену, метилурацилу та лідокаїну гідрохлориду з основи мазі

Кінетичні показники хімічної реакції АФІ розраховували за формулами 3.1 – 3.3.

Швидкість реакції вивільнення що розраховували за формулою (3.1):

$$K_B = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1}, \quad (3.1)$$

де:  $K_B$  – швидкість реакції вивільнення АФІ,  $\text{сек}^{-1}$ ;

$C_1$ ;  $C_2$  – кількість вивільненої речовини за час  $t_1$ ,  $t_2$  і  $t_3$

$t_1$ ,  $t_2$  – сек.

Швидкість реакції вивільнення для ібупрофену:

$$K_{Bi61} = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1} = \frac{\lg 9 - \lg 11}{3600 - 1800} = \frac{0,94 - 1,03}{1800} = 5,0 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{Bi62} = \frac{\lg 11 - \lg 17}{7200 - 3600} = \frac{1,03 - 1,26}{3600} = 6,4 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{Bi63} = \frac{\lg 17 - \lg 21}{10800 - 7200} = \frac{1,26 - 1,34}{3600} = 2,2 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{Bi64} = \frac{\lg 21 - \lg 28}{14400 - 10800} = \frac{1,34 - 1,43}{3600} = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{Bi65} = \frac{\lg 28 - \lg 32}{18000 - 14400} = \frac{1,43 - 1,52}{3600} = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1} \text{ (крем)}.$$

Мазь:

$$K_{Bi61} = 7,2 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{Bi62} = 8,1 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{Bi63} = 1,7 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{Bi64} = 3,1 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{Bi65} = 2,2 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}.$$

Швидкість реакції вивільнення для метилурацилу дорівнює:

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

$$K_{BM2} = \frac{\lg 10 - \lg 15}{7200 - 3600} = \frac{1,0 - 1,18}{3600} = 5,0 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{BM3} = \frac{\lg 15 - \lg 21}{10800 - 7200} = \frac{1,18 - 1,32}{3600} = 3,9 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{BM4} = \frac{\lg 21 - \lg 26}{14400 - 10800} = \frac{1,32 - 1,41}{3600} = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{BM5} = \frac{\lg 26 - \lg 31}{18000 - 14400} = \frac{1,41 - 1,49}{3600} = 2,2 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1} \text{ (крем)}.$$

мазь:

$$K_{BM1} = 6,1 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{BM2} = 5,8 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{BM3} = 3,9 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{BM4} = 6,7 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1};$$

$$K_{BM5} = 1,9 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}.$$

Швидкість реакції вивільнення для лідокаїну гідрохлориду дорівнює:

Крем	Мазь
$K_{ВЛ1} = 1,6 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$	$K_{Bi61} = 7,7 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$
$K_{ВЛ2} = 7,5 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$	$K_{Bi62} = 1,8 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$
$K_{ВЛ3} = 2,2 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$	$K_{Bi63} = 6,1 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$

$$K_{ВЛ4} = 2,8 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

$$K_{ВЛ5} = 4,2 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

$$K_{Ві64} = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

$$K_{Ві65} = 3,3 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

Наступний показник – константа швидкості реакції, яка залежить від природи речовини та температури. При сталій температурі дана величина є постійною і характеризує природу реагуючих речовин.

Константу швидкості реакції визначали (при температурі 310 К) за формулою (3.2):

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C}, \quad (3.2)$$

де:  $k$  – константа швидкості реакції,  $\text{сек}^{-1}$

$t$  – сек;

$C_0$  – початкова концентрація АФІ, (%);

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

Константа швидкості реакції для лідокаїну гідрохлориду має наступні значення:

Крем:

$$k_{Л1} = 1,33 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$$

$$k_{Л2} = 4,68 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

$$k_{Л3} = 1,47 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

$$k_{Л4} = 8,01 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

$$k_{Л5} = 4,48 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

$$k_{Л6} = 1,66 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

Мазь:

$$k_{Л1} = 1,64 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$$

$$k_{Л2} = 7,16 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

$$k_{Л3} = 1,49 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

$$k_{Л4} = 5,32 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

$$k_{Л5} = 2,54 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

$$k_{Л6} = 5,16 \cdot 10^{-6} \text{сек}^{-1}$$

Для ібупрофену:

Крем:

$$k_1 = 8,44 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

$$k_2 = 3,71 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

$$k_3 = 1,12 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

$$k_4 = 5,54 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

$$k_5 = 2,72 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

$$k_6 = 1,02 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

Мазь:

$$k_1 = 9,36 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

$$k_2 = 4,66 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

$$k_3 = 1,02 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

$$k_4 = 2,85 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

$$k_5 = 2,38 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

$$k_6 = 2,06 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$$

Для метилурацилу:

Крем:

$$k_1 = 1,04 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$$

$$k_2 = 4,16 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

Мазь:

$$k_1 = 1,11 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$$

$$k_2 = 4,66 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$$

$$\begin{array}{ll}
 k_3 = 1,57 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1} & k_3 = 1,69 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1} \\
 k_4 = 6,80 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1} & k_4 = 6,17 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1} \\
 k_5 = 2,40 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1} & k_5 = 2,38 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1} \\
 k_6 = 1,15 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1} & k_6 = 1,03 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}
 \end{array}$$

Наступний показник – період напіврозпаду АФІ. Він залежить виключно від константи швидкості. Даний показник визначали за формулою (3.3):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}, \quad (3.3)$$

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

$k$  - константа швидкості,  $\text{сек}^{-1}$

Період напіврозпаду для лідокаїну гідрохлориду складає:

Крем:	Мазь:
$t_{1/2Л1} = 521,03$	$t_{1/2Л1} = 422,56$
$t_{1/2Л2} = 1480,77$	$t_{1/2Л2} = 967,87$
$t_{1/2Л3} = 4714,29$	$t_{1/2Л3} = 4651,01$
$t_{1/2Л4} = 8651,69$	$t_{1/2Л4} = 13026,32$
$t_{1/2Л5} = 15468,75$	$t_{1/2Л5} = 27283,46$
$t_{1/2Л6} = 41746,99$	$t_{1/2Л6} = 134302,33$

Для ібупрофену:

Крем:	Мазь:
$t_{1/2 і61} = 821,09$	$t_{1/2 і61} = 740,38$
$t_{1/2 і62} = 1867,92$	$t_{1/2 і62} = 1487,12$
$t_{1/2 і63} = 6187,50$	$t_{1/2 і63} = 6794,12$
$t_{1/2 і64} = 12509,03$	$t_{1/2 і64} = 2431,57$
$t_{1/2 і65} = 25477,94$	$t_{1/2 і65} = 29117,65$
$t_{1/2 і66} = 67941,18$	$t_{1/2 і66} = 33640,77$

Для метилурацилу:

Крем:	Мазь:
$t_{1/2 м1} = 666,35$	$t_{1/2 м1} = 624,32$
$t_{1/2 м2} = 1665,87$	$t_{1/2 м2} = 1487,12$
$t_{1/2 м3} = 4414,01$	$t_{1/2 м3} = 4100,59$
$t_{1/2 м4} = 10191,17$	$t_{1/2 м4} = 11231,77$
$t_{1/2 м5} = 28875,0$	$t_{1/2 м5} = 29117,64$
$t_{1/2 м6} = 60260,87$	$t_{1/2 м6} = 67087,38$

Аналіз основних параметрів хімічної кінетики АФІ показав, що константа швидкості вивільнення при температурі 310 К для АФІ зменшуються: лідокаїну гідрохлориду зменшується від  $1,33 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$  до  $1,66 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$ , для ібупрофену – від  $8,44 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$  до  $1,02 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  та для метилурацилу – від  $1,04 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$  до  $1,15 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  (крем) та для мазі – від  $1,64 \cdot 10^{-6} \text{сек}^{-3}$  до  $5,16 \cdot 10^{-6} \text{сек}^{-1}$  (лідокаїну гідрохлорид); від  $9,36 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$  до  $2,06 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  (ібупрофен); від  $1,11 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$  до  $1,03 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  (метилурацил). Це показує, що у часі біодоступність АФІ поступово зменшується для всіх АФІ, що вивчається.

Період напіврозкладу речовини – це час, за який концентрація вивільненої речовини зменшується/розкладається майже на 50 % ( $t_{1/2}$ ) від її початкової концентрації.

Отримані результати математичних розрахунків вказують на те, що збільшення періоду вивільнення/напіврозпаду призводить до зменшення швидкості процесу елімінації.

Отже, вивільнення АФІ з основи характеризується значними величинами періоду напіврозпаду. Дані свідчать про те, що препарат має певну пролонгуючу дію. Це, на наш погляд, пов'язано з технологією виготовлення препарату – в'язкість основи (мазь), наявність у складі розчину полімеру – Na-КМЦ (крем).

### **3.6 Вивчення залежності антимікробної активності препаратів від технології виготовлення**

Розробка нового ЛЗ передбачає у тому числі і біофармацевтичні дослідження [144, 169], зокрема вивчення впливу фармацевтичних факторів на технологію виготовлення/терапевтичний ефект/фізико-хімічні властивості препарату, що вивчається.

У розділах 3.1 – 3.5 нами вивчено залежність вивільнення АФІ від їх способу введення до основи; вплив способу введення АФІ на ефективність

препарату, що розробляється (антиальтеративна активність, анестезуюча дія). Тобто кожна технологічна стадія виготовлення препарату обґрунтовується через біофармацевтичні дослідження. До ЛЗ, що розробляються, введено СО<sub>2</sub> екстракту ромашки, який володіє антимікробною активністю. Відомо, що антимікробна активність препарату у цілому залежить від технології виготовлення. Тому в даному розділі нами вивчено вплив технології виготовлення препарату на його антимікробну активність. Попередніми дослідженнями нами обґрунтовано концентрацію АФІ у складі модельних зразків та спосіб їх введення до основи. У подальших дослідженнях нами змінено порядок технологічних стадій виготовлення препарату, в деяких випадках і спосіб введення, залишаючи незмінною концентрацію АФІ. Вивчення способу введення АФІ до основи через антимікробну активність, у даному випадку, стане підтвердженням отриманих попередніх результатів. Отже, нами вивчено залежність антимікробної активності від технології виготовлення препарату.

Нами вивчено антимікробну активність семи модельних зразків при різних технологічних прийомах та способах їх виготовлення [158].

Антимікробну активність зразків вивчено методом «колодязів» по відношенню до мікроорганізмів *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* (бактерії) та *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* (гриби). Дослідження проведені згідно з методиками, що наведено в розд. 2.

Фрагменти технологічних схем виготовлення зразків 1 – 7 наведено на схемах 3.1 – 3.7.

Особливість технології 1 полягає у тому, що метилурацил та ібупрофен введені до сплави ПАР з олією вазеліноюю у формі суспензії з основою. До складу додатково введено гліцерин, а СО<sub>2</sub> екстракт ромашки додано до готової маси в останню чергу.



<b>Стадія 1.</b> CO <sub>2</sub> екстракт ромашки, ібупрофен, метилурацил, лідокаїну гідрохлорид, кислота стеаринова, МСГ, цетиловий спирт, Emulight, ПЕГ 400, гліцерин, олія вазелінова, вода очищена
<b>Стадія 2.</b> МСГ, кислота стеаринова, цетиловий спирт, Emulight, олія вазелінова зі <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 3.</b> Лідокаїну гідрохлорид, вода очищена <i>із стадії 1</i>
<b>Стадія 4.</b> Метилурацил зі <i>стадії 1</i> додають до <i>стадії 2</i>
<b>Стадія 5.</b> Ібупрофен зі <i>стадії 1</i> додають до <i>стадії 4</i>
<b>Стадія 6.</b> Розчин лідокаїну гідрохлориду <i>із стадії 3</i> додають до <i>стадії 5</i>
<b>Стадія 7.</b> До <i>стадії 6</i> додають гліцерин, ПЕГ 400 <i>із стадії 1</i>
<b>Стадія 8.</b> До <i>стадії 7</i> додають CO <sub>2</sub> екстракт ромашки <i>із стадії 1</i>

Схема 3.1 Фрагменти технологічної схеми виготовлення модельного зразка 1 за технологією 1

Технологія виготовлення зразка 2 (схема 3.2) полягає у тому, що CO<sub>2</sub> екстракт ромашки додають до ПЕГ 400, потім до суміші додають гліцерин.

Необхідно відмітити, що при виготовленні модельних зразків 1 і 2 за схемами 3.1 і 3.2 концентрація CO<sub>2</sub> екстракту ромашки складала 4 %. Модельні зразки 1 і 2 виготовлені за однаковою технологією (*технологія 1*).

<b>Стадія 1.</b> CO <sub>2</sub> екстракт ромашки, ібупрофен, метилурацил, лідокаїну гідрохлорид, кислота стеаринова, МСГ, цетиловий спирт, Emulight, ПЕГ 400, гліцерин, олія вазелінова, вода очищена
<b>Стадія 2.</b> МСГ, кислота стеаринова, цетиловий спирт, Emulight, олія вазелінова зі <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 3.</b> Лідокаїну гідрохлорид, вода очищена <i>з стадії 1</i>
<b>Стадія 4.</b> Метилурацил зі <i>стадії 1</i> додають до <i>стадії 2</i>
<b>Стадія 5.</b> Ібупрофен зі <i>стадії 1</i> додають до <i>стадії 4</i>
<b>Стадія 6.</b> Розчин лідокаїну гідрохлориду <i>із стадії 3</i> додають до <i>стадії 5</i>
<b>Стадія 7.</b> До <i>стадії 6</i> додають концентрат CO <sub>2</sub> екстракт ромашки з ПЕГ 400 та гліцерином, <i>із стадії 1</i>

Схема 3.2 Фрагменти технологічної схеми виготовлення модельного зразка 2 за технологією 1

На наступній стадії дослідження нами використана технологія 2 отримання модельного зразка. Відмінність даної технології полягає у тому, що введення метилурацилу до сплаву ПАР з олією вазеліною відбувається при температурі 55 – 60 °С. Ібупрофен розчинено в етанолі 95 %, а CO<sub>2</sub> екстракт ромашки введено до ПЕГ 400. До зразка додано триетаноламин

(TEA), що сприяє покращенню такої реологічної характеристики зразка як намащуваність (схема 3.3).

<b>Стадія 1.</b> CO <sub>2</sub> екстракт ромашки, ібупрофен, метилурацил, лідокаїну гідрохлорид, кислота стеаринова, МСГ, цетиловий спирт, Emulight, ПЕГ 400, ТЕА, етанол 95 %, олія вазелінова, вода очищена
<b>Стадія 2.</b> МСГ, кислота стеаринова, цетиловий спирт, Emulight, олія вазелінова е зі <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 3.</b> Метилурацил зі <i>стадії 1</i> додають до <i>стадії 2</i> при 55 – 60 °С
<b>Стадія 4.</b> Лідокаїну гідрохлорид, вода очищена з <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 5.</b> Ібупрофен зі <i>стадії 1</i> розчиняють в етанолі зі <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 6.</b> Етанольний розчин ібупрофену із <i>стадії 5</i> вводять до <i>стадії 3</i> при 20 – 25 °С
<b>Стадія 7.</b> CO <sub>2</sub> екстракт ромашки із <i>стадії 1</i> вводять до ПЕГ 400 із <i>стадії 1</i> . Отриманий концентрат вводять до <i>стадії 6</i> та додають ТЕА із <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 8.</b> До <i>стадії 7</i> додають розчин із <i>стадії 4</i>

Схема 3.3 Фрагменти технологічної схеми виготовлення модельного зразка 3 за технологією 2

Особливість технології 3 олягає у тому, що метилурацил та ібупрофен введені до сплаву ПАР з олією вазеліновою у формі суспензії. Після отримання однорідної маси в останню чергу був введений CO<sub>2</sub> екстракт ромашки.

На схемі 3.4 наведено фрагмент технологічної схеми виготовлення модельного зразка 4 за технологією 3.

<b>Стадія 1.</b> CO <sub>2</sub> екстракт ромашки, ібупрофен, метилурацил, лідокаїну гідрохлорид, кислота стеаринова, МСГ, цетиловий спирт, Emulight, ПЕГ 400, Na-КМЦ, олія вазелінова, вода очищена
<b>Стадія 2.</b> МСГ, кислота стеаринова, цетиловий спирт, Emulight, олія вазелінова зі <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 3.</b> Метилурацил зі <i>стадії 1</i> додають до <i>стадії 2</i> при 55 – 60 °С (суспензія). Ібупрофен зі <i>стадії 1</i> додають до <i>стадії 2</i> при 55 – 60 °С (суспензія)
<b>Стадія 4.</b> Лідокаїну гідрохлорид, вода очищена, Na-КМЦ з <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 5.</b> Гель із <i>стадії 4</i> додають до <i>стадії 3</i> та додають ПЕГ 400 із <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 6.</b> CO <sub>2</sub> екстракт ромашки із <i>стадії 1</i> вводять до <i>стадії 5</i>

Схема 3.4 Фрагменти технологічної схеми виготовлення модельного зразка 4 за технологією 3

До складу модельного зразка 5 входить етанол 95 %. Ібупрофен розчинено в етанолі та додано до готової маси в останню чергу. А CO<sub>2</sub> екстракт ромашки у ПЕГ 400 введено до сплаву ПАР з олією вазеліноюю з метилурацилом (схема 3.5).

<b>Стадія 1.</b> CO <sub>2</sub> екстракт ромашки, ібупрофен, метилурацил, лідокаїну гідрохлорид, кислота стеаринова, МСГ, цетиловий спирт, Emulight, ПЕГ 400, етанол 95 %, олія вазелінова, вода очищена
<b>Стадія 2.</b> МСГ, кислота стеаринова, цетиловий спирт, Emulight, олія вазелінова зі <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 3.</b> Метилурацил зі <i>стадії 1</i> додають до <i>стадії 2</i> при 55 – 60 °С (суспензія)
<b>Стадія 4.</b> Лідокаїну гідрохлорид, вода очищена із <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 5.</b> Ібупрофен, етанол 95 %, зі <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 6.</b> CO <sub>2</sub> екстракт ромашки, ПЕГ 400 із <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 7.</b> До <i>стадії 3</i> додають розчин із <i>стадії 4</i> та додають концентрат із <i>стадії 6</i>
<b>Стадія 8.</b> До <i>стадії 7</i> додають розчин із <i>стадії 5</i>

Схема 3.5 Фрагменти технологічної схеми виготовлення модельного зразка 5 за технологією 4

Технологія модельного зразка 6 (схематично) наведена на схемі 3.6. Особливість даної технології полягає у тому, що ібупрофен розчиняють в етанолі 95 % та до етанольного розчину додають Na-КМЦ. До отриманого гелю додають розчин лідокаїну гідрохлориду та отриманий гель поєднують зі сплавом ПАР з олією вазеліноюю. Концентрат CO<sub>2</sub> екстракту ромашки в ПЕГ 400 додають в останню чергу до отриманої маси.

<b>Стадія 1.</b> CO <sub>2</sub> екстракт ромашки, ібупрофен, метилурацил, лідокаїну гідрохлорид, кислота стеаринова, МСГ, цетиловий спирт, Emulight, ПЕГ 400, Na-КМЦ, етанол 95 %, олія вазелінова, вода очищена
<b>Стадія 2.</b> МСГ, кислота стеаринова, цетиловий спирт, Emulight, олія вазелінова е зі <i>стадії 1</i> ,
<b>Стадія 3.</b> Метилурацил зі <i>стадії 1</i> (55 – 60 °С) додають до <i>стадії 2</i> (суспензія)
<b>Стадія 4.</b> Лідокаїну гідрохлорид, вода очищена із <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 5.</b> Ібупрофен, етанол 95 %, зі <i>стадії 1</i> додають Na-КМЦ із <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 6.</b> CO <sub>2</sub> екстракт ромашки, ПЕГ 400 із <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 7.</b> До <i>стадії 5</i> додають <i>стадію 2</i> та розчин із <i>стадії 4</i>
<b>Стадія 8.</b> До <i>стадії 7</i> додають концентрат із <i>стадії 6</i>

Схема 3.6 Фрагменти технологічної схеми виготовлення модельного зразка 6 за технологією 5

За технологією 6 (модельний зразок 7) метилурацил вводять до сплаву ПАР з олією вазеліноюю при температурі 55 – 60 °С та охолоджують до кімнатної температури. Гелеву масу з лідокаїну гідрохлоридом вводять до маzewої основи з метилурацилом. До отриманої маси вводять концентрат ібупрофену в ПЕГ 400 у формі суспензії. В останню чергу до гомогенної маси додають CO<sub>2</sub> екстракт ромашки (схема 3.7).

Дана технологія вигідно відрізняється від інших технологій кількістю стадій та своєю технологічністю.

<b>Стадія 1.</b> CO <sub>2</sub> екстракт ромашки, ібупрофен, метилурацил, лідокаїну гідрохлорид, кислота стеаринова, МСГ, цетиловий спирт, Emulight, ПЕГ 400, Na-КМЦ, олія вазелінова, вода очищена
<b>Стадія 2.</b> МСГ, кислота стеаринова, цетиловий спирт, Emulight, олія вазелінова зі <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 3.</b> Метилурацил зі <i>стадії 1</i> додають до <i>стадії 2</i> при 55 – 60 °С (суспензія).
<b>Стадія 4.</b> Лідокаїну гідрохлорид, вода очищена, Na-КМЦ зі <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 5.</b> Ібупрофен зі <i>стадії 1</i> , ПЕГ 400 із <i>стадії 1</i>
<b>Стадія 6.</b> Гель із <i>стадії 4</i> додають до <i>стадії 3</i>
<b>Стадія 7.</b> Концентрат із <i>стадії 5</i> додають до <i>стадії 6</i>
<b>Стадія 8.</b> CO <sub>2</sub> екстракт ромашки із <i>стадії 1</i> вводять до <i>стадії 7</i>

Схема 3.7 Фрагменти технологічної схеми виготовлення модельного зразка 7 за технологією 6

За технологією 6 (модельний зразок 8) виготовлено мазь. Особливість виготовлення полягає в тому, що зі стадії 4 виключний Na-КМЦ. Лідокаїну гідрохлорид розчиняли в мінімальній кількості води очищеної та вводили у стадію 1.

Для чистоти експерименту нами виготовлено та вивчено антимікробну активність сплаву ПАР з олією вазеліноюю при температурі 55–60 °С з додаванням етанолу 95 % при кімнатній температурі – модельний зразок 9.

Як препарат порівняння нами вивчено антимікробну активність ЛЗ Мазь Метилурацилова, крем дитячий з ромашкою (ТОВ «Фітопродукт», м. Харків), що містить екстракт ромашки та CO<sub>2</sub> екстракт ромашки.

Результати мікробіологічних досліджень модельних зразків [158], отриманих за різними технологіями виготовлення, наведено в табл. 3.15 та рис. 3.24.

Таблиця 3.15

**Результати антимікробної активності модельних зразків в залежності від технології виготовлення (n=6, P95 %) [158]**

№ зразку	За технологією виготовлення	Зони пригнічення росту тест-культур, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
1	1	15,0±0,2	13,7±0,4	19,0±0,5	13,0±0,6	10,0±0,1*
2	1	16,0±0,1	17,4±0,4	16,4±0,3	13,0±0,2	11,0±0,3*
3	2	12,4±0,5	14,0±0,6	21,4±0,4	27,0±0,5	25,0±0,2*
4	3	20,0±0,2	15,7±0,7	16,4±0,2	15,0±0,5	11,0±0,5*
5	4	19,4±0,3	14,0±0,2	16,0±0,1	15,0±0,6	11,4±0,3*
6	5	17,0±0,4	17,4±0,3	14,0±0,5	17,0±0,3	19,0±0,6*
7	6	21,4±0,3	18,2±0,6	22,6±0,5	28,1±0,2	25,6±0,4*
8	6	20,5±1,2	18,4±2,3	21,8±2,7	27,9±1,5	25,8±2,1*
9	-	-	-	-	-	-
Крем дитячий з ромашкою (ТОВ «Фітопродукт», м. Харків)		-	-	-	-	-
Мазь метилурацилова		-	-	-	-	-
CO2 екстракт ромашки		11,4±0,4	12,4±0,2	13,0±0,6	-	-

Примітка: \* - спостерігається фунгістатична дія;

- відсутність зон пригнічення росту тест-культур.

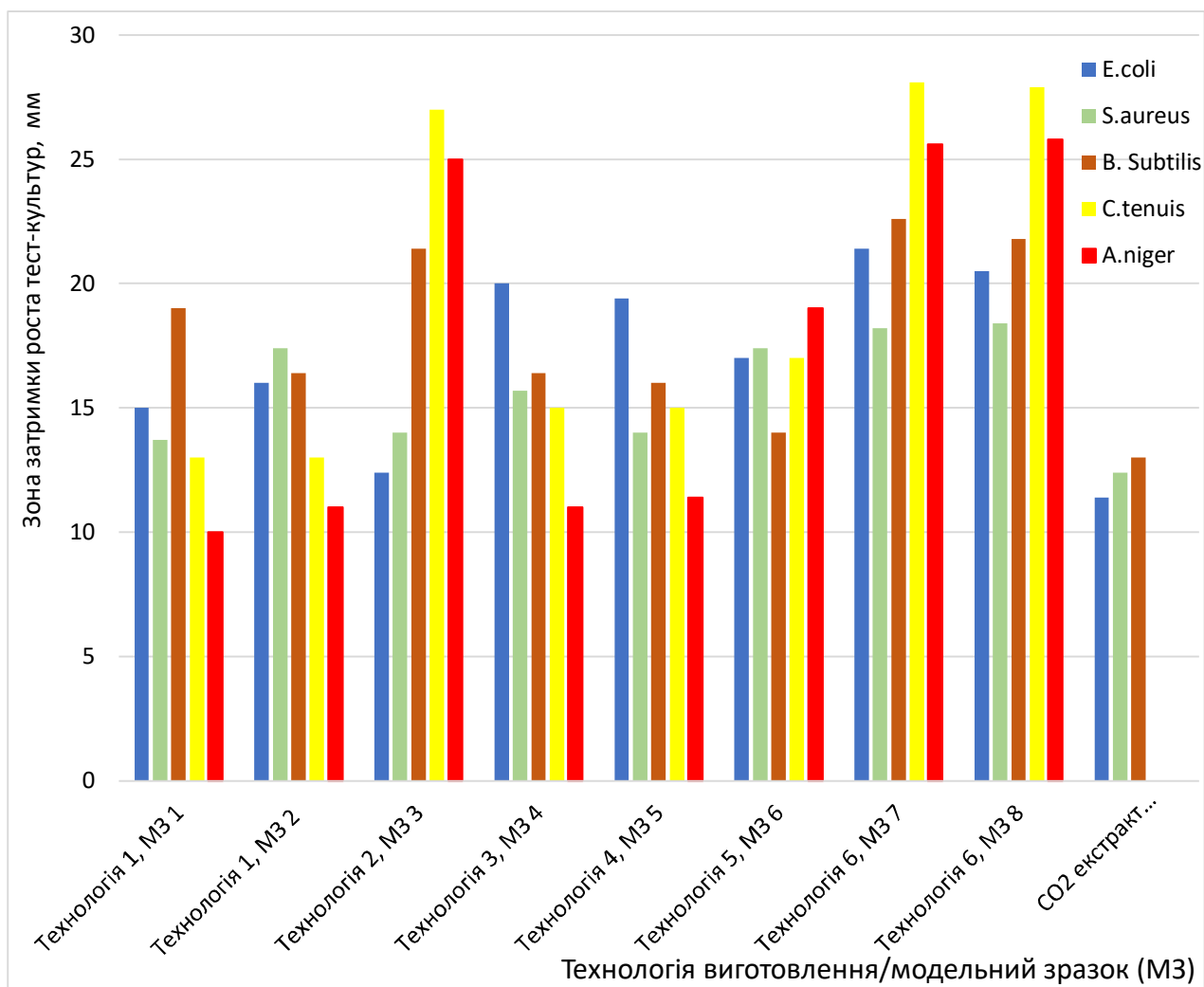


Рис. 3.24 Діаграма залежності антимікробної активності від технології виготовлення модельних зразків

Аналіз отриманих результатів експериментальних досліджень показує залежність антимікробної активності препарату від технології виготовлення. Так, модельні зразки 1 – 6 проявляють антимікробну активність, що можна охарактеризувати як чутливу та високочутливу (розд.2) до всіх мікроорганізмів, окрім *A.niger*. Модельні зразки 1, 2, 4 і 5 по відношенню до грибів *A.niger* є малочутливими.

Найбільше пригнічення росту тест-культур по відношенню до всіх мікроорганізмів, що досліджуються, є модельний зразок 7 (крем) та 8 (мазь) за технологією виготовлення 6. Дана технологія є найбільш прийнятною через технологічність стадій виготовлення препарату.

Показано (табл. 3.14, рис. 3.21), що основа (модельний зразок 9) не володіє антимікробною активністю, отже, не потенціює/пригнічує антимікробну активність комплексу АФІ, що входять до складу модельних зразків. Доведено також відсутність антимікробної активності ЛЗ Мазь Метилурацилова та крему з ромашкою, що містить екстракт ромашки.

До складу модельних зразків входять метилурацил, ібупрофен, лідокаїну гідрохлорид та СО<sub>2</sub> екстракту ромашки. Зі всіх АФІ тільки СО<sub>2</sub> екстракт ромашки має антимікробну активність до тест-культур *E.coli*, *S.aureus* *B. subtilis*. Однак всі модельні зразки проявляють антимікробну активність до всіх тест культур. Отже, можна припустити, що метилурацил, ібупрофен, лідокаїну гідрохлорид посилюють антимікробну дію СО<sub>2</sub> екстракту ромашки. Крім того, СО<sub>2</sub> екстракту ромашки не впливає на гриби, в той час як всі модельні зразки виявляють фунгістатичну дію.

Отримані результати мікробіологічних досліджень є підтвердженням попередніх експериментальних досліджень щодо методів введення АФІ до основи та технології виготовлення препарату.

Таким чином, мікробіологічними дослідженнями експериментально підтверджено доцільність введення метилурацилу до складу основи у вигляді суспензії з ПАР та вазеліною олією; ібупрофену – у вигляді суспензії з ПЕГ 400; лідокаїну гідрохлориду – у вигляді розчину у воді з наступним додаванням Na-КМЦ, в останню чергу до готової маси додавали СО<sub>2</sub> екстракт ромашки [158].

### **3.7 Опис технології виробництва розроблених МЛЗ**

Якість ЛЗ багато у чому визначається технологією виготовленням (порядок змішування фаз, послідовність введення АФІ, температурний режим виготовлення препарату тощо) з контролем критичних точок виготовлення препарату. Кожна стадія технологічного процесу є науково-

експериментально обґрунтованим процесом та відображає послідовність ведення технологічного процесу [172, 174].

Технологія виготовлення МЛФ є загальноприйнятною, тому використовували стандартні прийоми виготовлення препарату з визначенням параметрів контролю якості на кожній стадії виробництва.

Технологічна блок-схема виготовлення крему [177] наведена на рис. 3.25.

#### *Стадія 1. Підготовка сировини*

Для виготовлення препарату проводять підготовку сировини - вхідний контроль сировини та передача її до місця відважування. Воду очищену відміряють у мірниках. На вагах у збірниках відважують CO<sub>2</sub> екстракту ромашки, ібупрофен, метилурацил, лідокаїну гідрохлорид, кислоту стеаринову, МСГ, Na-КМЦ, цетиловий спирт, Emulight, ПЕГ 400 та олію вазелінову. Всю відважену та відміряну сировину передають на наступну стадію [192].

#### *Стадія 2 Приготування основи крему з метилурацилом*

У реактор з паровою рубашкою завантажують відважену кількість МСГ, кислоту стеаринову, цетиловий спирт, Emulight та олію вазелінову зі стадії 1. Суміш перемішують якірною мішалкою (швидкість 45 об/хв.) до отримання гомогенної маси при температурному режимі 55±1 °С.

До отриманої маси при постійному перемішуванні додають метилурацил зі стадії 1. Продовжують перемішування до однорідної маси. Після чого реактор охолоджують до кімнатної температури.

#### *Стадія 3 Приготування суспензії ібупрофену*

У реактор завантажують відважену кількість ібупрофену та ПЕГ 400 зі стадії 1 та нагрівають до температури 45±1 °С. За допомогою лопатевою мішалкою (45 об/хв) перемішують отриману суспензію до отримання однорідної маси. Потім реактор охолоджують до кімнатної температури.



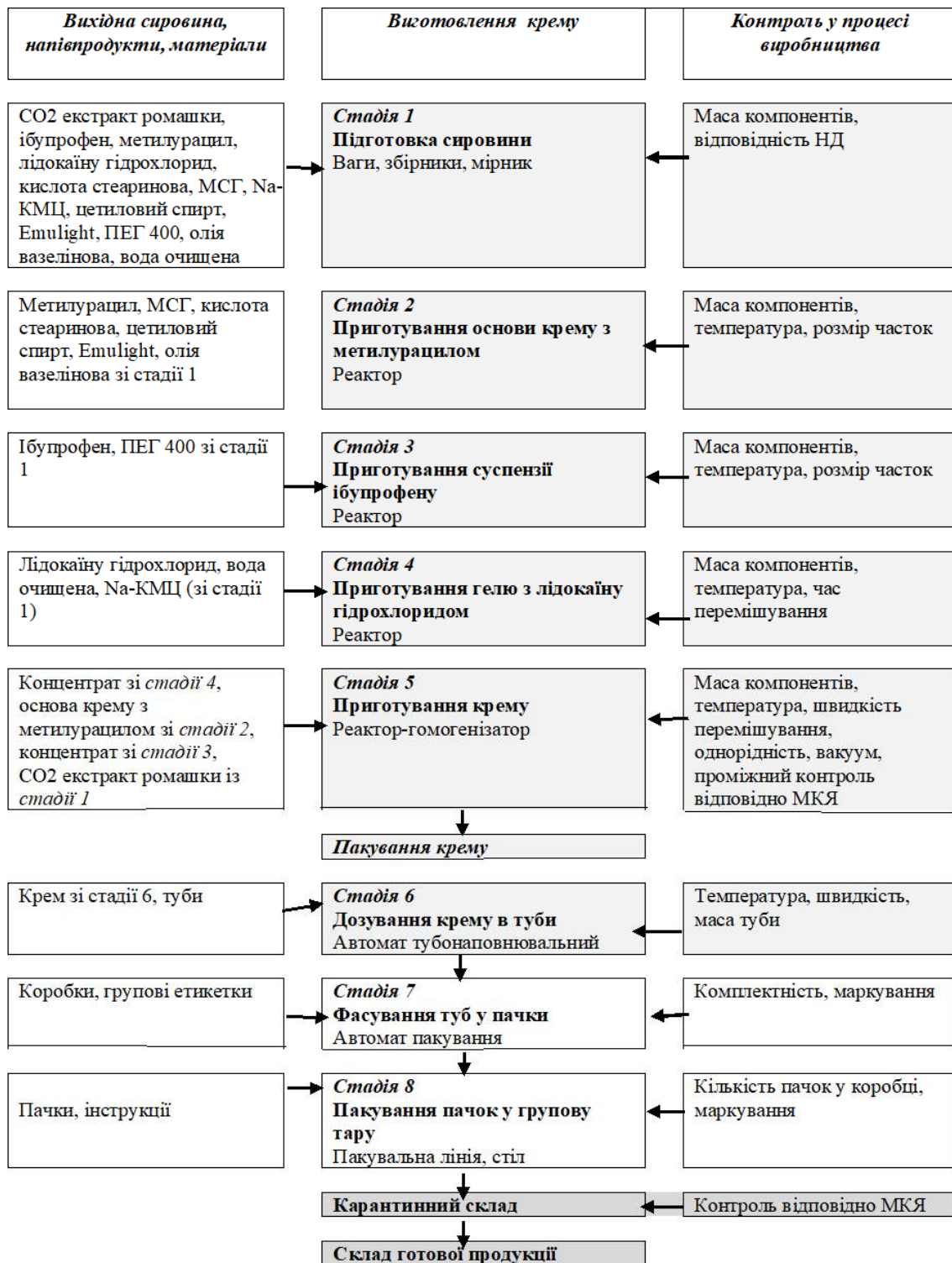


Рис. 3.25 Блок-схема технології виготовлення крему

#### *Стадія 4 Приготування гелю з лідокаїну гідрохлоридом*

У реакторі до води очищеної додають відважену кількість лідокаїну гідрохлориду. Перемішують (якірна мішалка) протягом  $5 \pm 1$  хв. Реактор нагрівають до температури  $25-30$  °С та додають Na-КМЦ, залишаючи на 120

хв для повного набухання полімеру. Після чого отриману масу перемішують (30±1 хв) якірною мішалкою при 45 об/хв до отримання гомогенного гелю. Реактор охолоджують до кімнатної температури.

#### *Стадія 5 Приготування крему*

У реактор-гомогенізатор за допомогою вакууму (0,05-0,06 мПа) до стадії 4 додають суспензію ібупрофену із стадії 3. Гомогенізують мішалкою (швидкість 45 об/хв) протягом 15±2 хв. До отриманої маси, при постійному перемішуванні (протягом 10±2 хв), додають сплав ПАР з олією вазеліноюю з метилурацилом (із стадії 2). Після завантажують попередньо відважену на вагах необхідну кількість СО<sub>2</sub> екстракту ромашки.

Гомогенізацію проводять за допомогою якірною мішалки (15±2 хв) та вакууму (0,05–0,06 мПа) для видалення пухирів повітря.

Після проведення контролю якості отриманої маси на відповідність встановленим специфікаційним нормам, крем за допомогою стислого повітря (0,5-0,6 мПа) відважують у герметичний збірник та передають на стадію дозування крему у туби.

#### *Стадія 6 Дозування крему у туби*

Дозування крему у туби (по 30 г) проводять при кімнатній температурі. Дозування крему в туби відбувається при кімнатній температурі (туби алюмінієві).

На даній стадії проводять контроль маси крему у тубах.

#### *Стадія 7 Фасування туб у пачки*

Туби поміщають у картонні пачки разом з інструкцією з обов'язковою перевіркою маркування та комплектність пакування.

#### *Стадія 8 Пакування у тару групову*

Препарат зі стадії 7 упаковують в коробки (групова тара).

Отже, нами наведена технологія виготовлення МЛЗ у формі крему під умовною назвою «МІЛР-крем» [177].

Технологічна блок-схема виготовлення мазі «МІЛР-мазь» наведено в Додатку Г<sub>5</sub>.

Технологію отримання ЛЗ «МІЛР-крем» апробовано на фармацевтичному підприємстві ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Додаток А<sub>1</sub>). Розроблено проєкт технологічного регламенту на препарат, що впроваджено в ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Додаток А<sub>2</sub>).

Отримано патент України № 155359 «Спосіб одержання мазі для лікування ран у хірургічній практиці» від 21.02.2024 р. на корисну модель та опублікована заявка на патент на винахід [179, 180].

### Висновки до розділу 3

1. Проведено аналітичні дослідження на наявність зареєстрованих ЛЗ місцевої дії з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки з метою вивчення доцільності комбінацій їх у складі МЛЗ, асортименту допоміжних речовин та виду лікарської форми:

- встановлено кількість ЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом (66 найменувань, з них 12 – у формі МЛЗ); з метилурацилом (17 найменувань, з них 8 - у формі МЛЗ); з ібупрофеном (147 найменування, з них 8 - у формі м'яких ЛЗ - крем, гель);

- кількість допоміжних речовин, що входить до складу МЛЗ, становить: мазі – 20, крему – 40 і гелю – 27 найменувань;

- доведено, що 50 % всіх МЛЗ – комбіновані препарати. З них 4 найменування представлено у формі комбінації з рослинними речовинами.

2. Вивчення залежності якості емульсії від комплексу емульгаторів I та II роду (у співвідношенні 1:1 та 7:3 відповідно) показав стабільність модельних зразків 9, 10, 14 і 15:

- обґрунтування оптимального складу модельних зразків емульсії засновано на вивченні швидкості (через 90-93 с) та тривалості (190 – 192 с) анестезуючої дії модельних зразків (in vivo) та кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду (in vitro) з модельних зразків 9, 10, 14, 15 протягом 300 хв (88 %, 91 %, 85,7 % і 92,7 % відповідно);

- вивчено залежність кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду від допоміжних речовин. Встановлено залежність уповільнення процесу вивільнення лідокаїну гідрохлориду від комбінацій ПАР (цетиловий спирт 2,0; кислота стеаринова 3,0; МСГ 3,0; Emulight 1,0) до 81 % (зразок 16) та введення розчину Na-КМЦ (зразок 17) – до 68,7 %.

3. Обґрунтовано залежність антиальтеративної активності (метод *in vivo*) зразків від способу введення ібупрофену (суспензія з ПЕГ 400) та метилурацилу (суспензія з ПАР та олією вазеліною) до складу основи та їх концентрації (по 4 % відповідно):

- методами *in vitro* та *in vivo* обґрунтовано концентрацію лідокаїну гідрохлориду (2 %) при наступному технологічному способу введення його до основи - у формі водного розчину з Na-КМЦ;

- методом *in vitro* встановлено оптимальну концентрацію СО<sub>2</sub> екстракту ромашки (4 %) та залежність антимікробної активності від способу введення до основи - в останню чергу до готової маси.

4. Вивчено показники кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену та метилурацилу з основи в залежності від способу їх введення до основи:

- встановлено закономірність зменшення константи швидкості вивільнення для всіх АФІ: від  $1,33 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$  до  $1,66 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  для лідокаїну гідрохлориду, від  $8,44 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$  до  $1,02 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  для ібупрофену, від  $1,04 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$  до  $1,15 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  для метилурацилу. Це вказує на те, що біодоступність у часі поступово зменшується для всіх АФІ, що входять до складу МЛЗ, що вивчається:

- доведено, що при збільшенні періоду вивільнення/напіврозпаду зменшується швидкість процесу елімінації;

- встановлено, що вивільнення АФІ з основи характеризується значними величинами періоду напіврозпаду. Дане свідчить про те, що препарат має певну пролонгуючу дію. Це, на наш погляд, пов'язано з

технологією виготовлення препарату (в'язкість основи, наявність у складі розчину полімеру – Na-КМЦ);

- методом *in vitro* встановлено раціональний спосіб введення активних фармацевтичних інгредієнтів до основи: метилурацил – у вигляді суспензії з ПАР та олією вазеліноюю; ібупрофен – у вигляді суспензії з ПЕГ 400; лідокаїну гідрохлорид – у вигляді розчину у воді з наступним додаванням Na-КМЦ; CO<sub>2</sub> екстракт ромашки – в останню чергу до готової маси.

5. Розроблено технологію виготовлення ЛЗ «МІЛР-крем», який апробовано на фармацевтичному підприємстві ПАТ «ХФЗ «Червона зірка». Розроблено проект технологічного регламенту на препарат, що впроваджено в ПАТ «ХФЗ «Червона зірка».

*За матеріалами розділу опубліковано роботи [144, 145, 158, 167, 170, 172, 174, 177, 186].*

## РОЗДІЛ 4

### ФІЗИКО-ХІМІЧНІ, БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КРЕМУ ТА МАЗІ ПІД УМОВНИМИ НАЗВАМИ «МІЛР-КРЕМ» ТА «МІЛР-МАЗЬ»

#### 4.1 Реологічні дослідження лікарського засобу «МІЛР-крем»

Реологічні дослідження препарату є обов'язковим складовим розробки препарату. За допомогою реологічних досліджень можна судити про структурні зміни, які відбуваються під час транспортування, зберігання, використання. Вимірювання реологічної поведінки зразків було виконано на ротаційному реометрі Rheolab QC (Anton Paar, Австрія) з циліндричною вимірювальною системою С-СС27/SS [178, 186].

Діапазон градієнта швидкості зсуву від  $0,1 \text{ сек}^{-1}$  до  $350 \text{ с}^{-1}$  відповідало діапазону швидкості зсуву від  $0,075 \text{ об/хв}$  до  $270 \text{ об/хв}$ .

Статистичну обробку результатів було здійснено при використанні програми Origin, теоретичну криву плинину зразків та межу плинину розраховували за математичною моделлю Hershel.

Визначення *коефіцієнту динамічного розрідження* зразків вивчали при швидкостях зсуву  $3,4 \text{ с}^{-1}$  та  $10,3 \text{ с}^{-1}$ , що відповідали швидкостям зсуву долоні при розподілі МЛЗ на поверхні та в'язкості системи за швидкостями зсуву  $27,4 \text{ с}^{-1}$  та  $150 \text{ с}^{-1}$ . Такий показник в'язкості відповідає швидкостям зсуву при технологічному процесі виготовлення. Величини коефіцієнтів динамічного розрідження системи обчислювали за формулами (2.3, 2.4).

Реологічні дослідження складають основу вивчення впливу інгредієнтного складу на консистентні властивості ЛЗ та обґрунтування параметрів технологічного процесу виробництва. Реологічним дослідженням підлягали попередньо опрацьований склад кремової основи та крем, які представляють собою емульсійні системи типу о/в додатково стабілізованих Na-КМЦ. Таким чином, механічна структура досліджуваних зразків є

результатом вкладу емульгаторів МСГ, стеаринової кислоти, цетилового спирту та Emulight які створюють структурно-механічний бар'єр на межі розподілу фаз та целюлозного полімеру [186].

На рис. 4.1, 4.3 наведено реологічні криві плинущу (залежність напруги зсуву від швидкості зсуву). На рис. 4.2, 4.4 наведено залежність в'язкості від швидкості зсуву кремової основи та крему в лінійних та логарифмічних координатах вимірюваних при різній температурі.

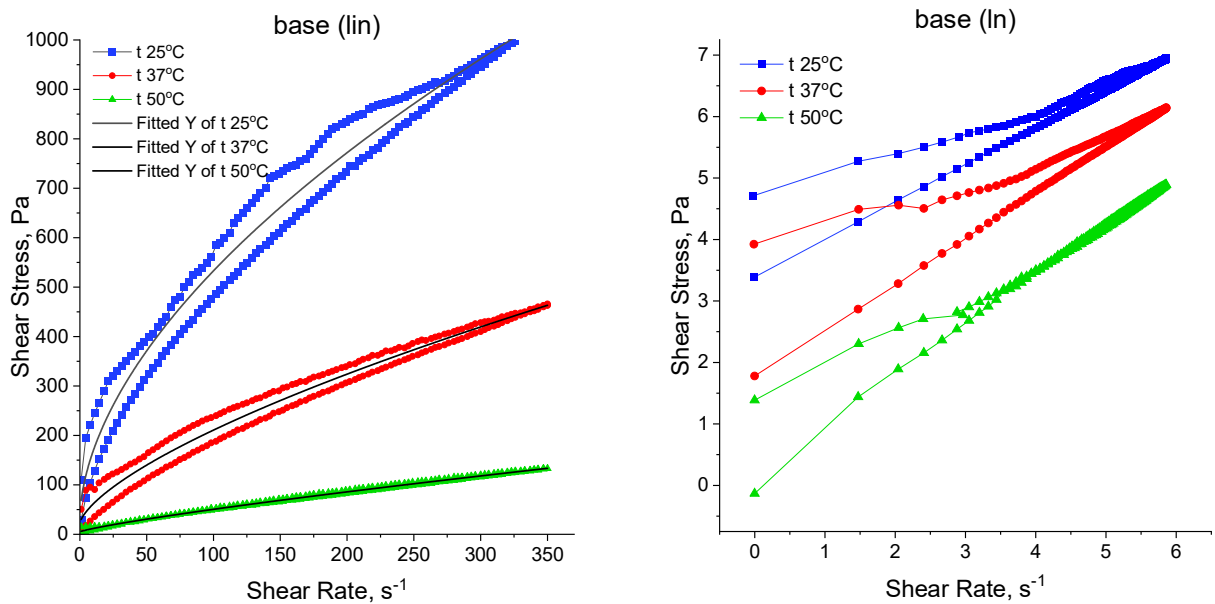


Рис. 4.1 Реограми плинущу основи крему в лінійних та логарифмічних координатах

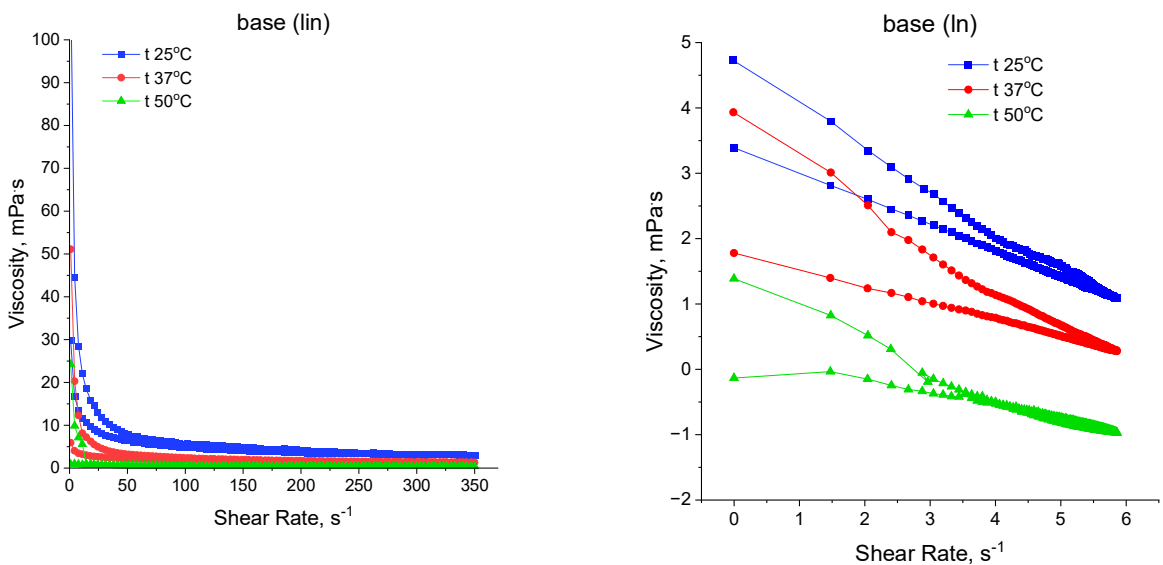


Рис. 4.2 Залежність в'язкості від швидкості зсуву основи крему в лінійних та логарифмічних координатах

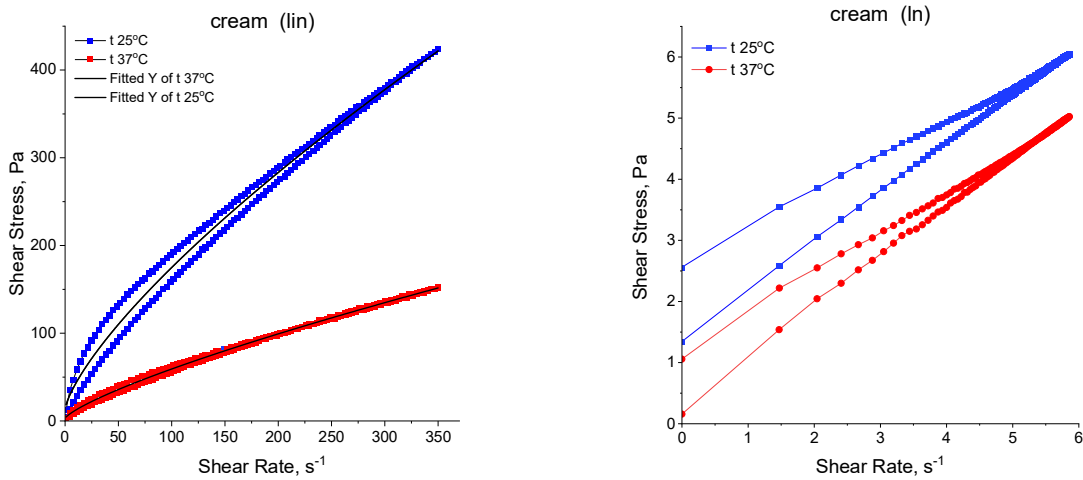


Рис. 4.3 Реограми плин крему в лінійних та логарифмічних координатах

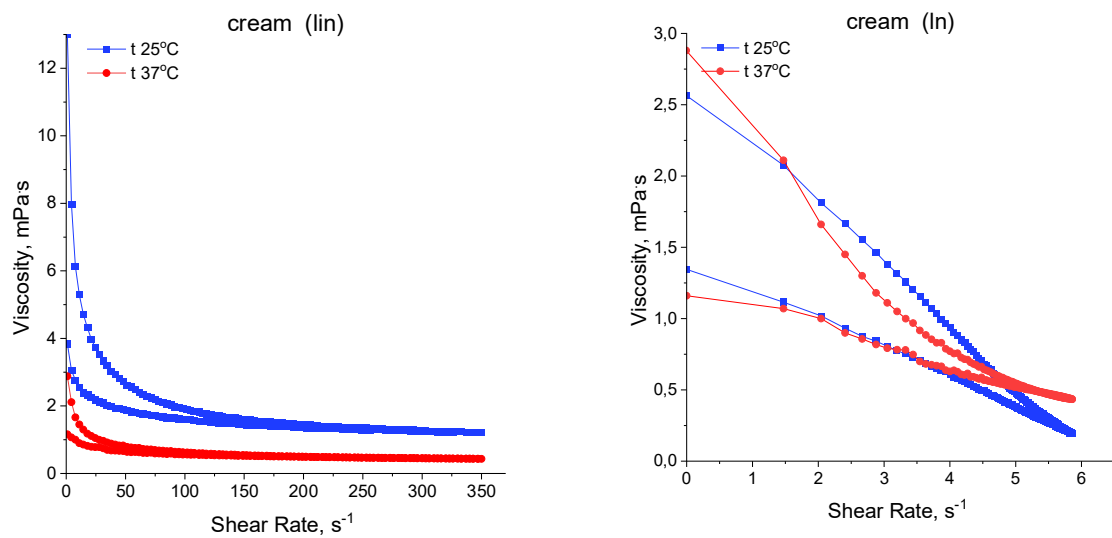


Рис. 4.4 Залежність в'язкості від швидкості зсуву крему в лінійних та логарифмічних координатах

За свідченням багатьох авторів наукових публікацій [181, 182-186], для характеристики параметрів консистентних властивостей, доцільно використовувати як лінійну (lin), так і логарифмічну шкалу координат (ln).

У логарифмічній шкалі координат можна відстежити зміну в поведінці зразка на низьких швидкостях зсуву так як зазвичай найбільший інтерес представляє поведінка зразка саме при низьких швидкостях зсуву.

Як видно із характеру плинотриманих кривих, досліджувані зразки мають псевдо-пластичний тип плинотриманих властивостей, а їх структурно-механічні показники є залежними від температури. Псевдо-пластичний тип плинотриманих властивостей є характерним для МЛЗ. Введення активних речовин до основи крему (Лідокаїн, Ібупрофен, Метилурацил, CO<sub>2</sub> екстракт Ромашки) знижує структурно-механічні



показники основи крему. Так, розраховані за математичною моделлю Hershel межі плинну складають 31,42 Па для зразка виміряного при 25°C, 21,80 Па – при 37°C та 4,98 Па – при 50°C для кремової основи та 13,39 Па – при 25°C, 2,98 Па – при 37 °C для крему.

При 25 °C крем можна характеризувати як в'язко-пружне тверде тіло, що виключає самовільний плин крему з туби, а не високе значення межі плинну 13,39 Па вказує на легку екструзію з туби та високу розподільну здатність по поверхні шкіри при намазуванні [186].

Розраховані структурно-механічні показники основи крему та препарат при 25 °C наведено в табл. 4.1.

**Таблиця 4.1**

**Розраховані структурно-механічні показники при 25°C [186]**

Показники	Основа крему	Крем
$\tau_0$ - межа плинну за Hershel, Па	31,42	13,39
$K_{d1}$ - коефіцієнт динамічного розрідження, %	50,40	33,62
$K_{d2}$ - коефіцієнт динамічного розрідження, %	58,56	54,26

Наявність петлі гістерезису та її площа вказую на тиксотропні властивості дисперсних систем, тобто на швидкість і повноту відновлення структури після механічного руйнування. Як видно із рис. 4.1 та 4.3, висхідні та низхідні криві утворюють петлі гістерезису із незначною площею, що вказує на швидку відновлюваність структури. Така поведінка зразків є гарантією механічної стабільності зразків після процесів транспортування системи між одиницями технологічного обладнання та після фасування крему в туби. Аналізуючи криві залежності в'язкості від швидкості зсуву, видно що в'язкість не має пропорційної залежності від швидкості зсуву, тому ці зразки можна характеризувати як в'язко-пружні тверді дисперсні системи.

Задля оцінки ступеня механічної деструкції системи нами використано коефіцієнти механічного розрідження  $K_{d1}$  (відповідає швидкості нанесення

препарату на поверхню долоні) та  $K_{d2}$  (відповідає швидкостям технологічного процесу). Встановлено, що  $K_{d2} > K_{d1}$  (табл. 4.1). Це пояснюється тим, що системи розріджуються при високих швидкостях деформації.

Таким чином, здійснено комплекс реологічних досліджень та встановлено, що розроблюваний крем є в'язко-пружним твердим тілом та характеризується псевдо-пластичним типом плинину. Структурно-механічні показники крему зменшуються при збільшенні температури, проте вони відновлювані, що є гарантією якості крему [186].

#### **4.2 Фізико-хімічні дослідження МЛЗ під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь»**

*Колоїдну та термостабільність* розробленого ЛЗ під умовною назвою «МІЛР-крем» вивчали за методикою, що викладено в розд. 2.

Результатами дослідження доведено, що запропоновані МЛЗ як після виготовлення, так і протягом терміну зберігання (27 міс) зберігання є термо- та колоїдностабільним: у жодній пробірці не спостерігалось розшарування.

*Осмотичну активність* препарату вивчали за методикою, що наведено в розд. 2. Результати дослідження наведено в табл. 4.1 у вигляді діаграми залежності поглинання рідини (%) від тривалості експерименту (хв).

Аналіз отриманих даних (рис. 4.1) показує, що крем протягом 360 хв експерименту має абсорбцію на рівні 67,1 %, а мазь – 61,1 % що можна охарактеризувати як малу осмотичну активність [187]. Зважаючи на результати даного експерименту, можна дані розроблені МЛЗ рекомендувати для лікування ран у II – III стадії ранового процесу. Так, протягом перших 30 хв абсорбція рідини кремом складає 11 %, а маззю – 7 %. До 90 хв поглинання рідини відбувається майже лінійно і на 90 хв експерименту складає 25,6 % (крем) та 22,4 % (мазь). З 90 хв до 120 хв графік носить стрибкоподібний характер - з 25,6 % до 38,2 % (крем) та з 22,4 % до 31,3 %.

Потім з 120 хв до 180 хв експозиції поглинання рідини уповільнюється і на 360 хв кількість абсорбції складає 67,1 % (крем) та 61,1 % (мазь).

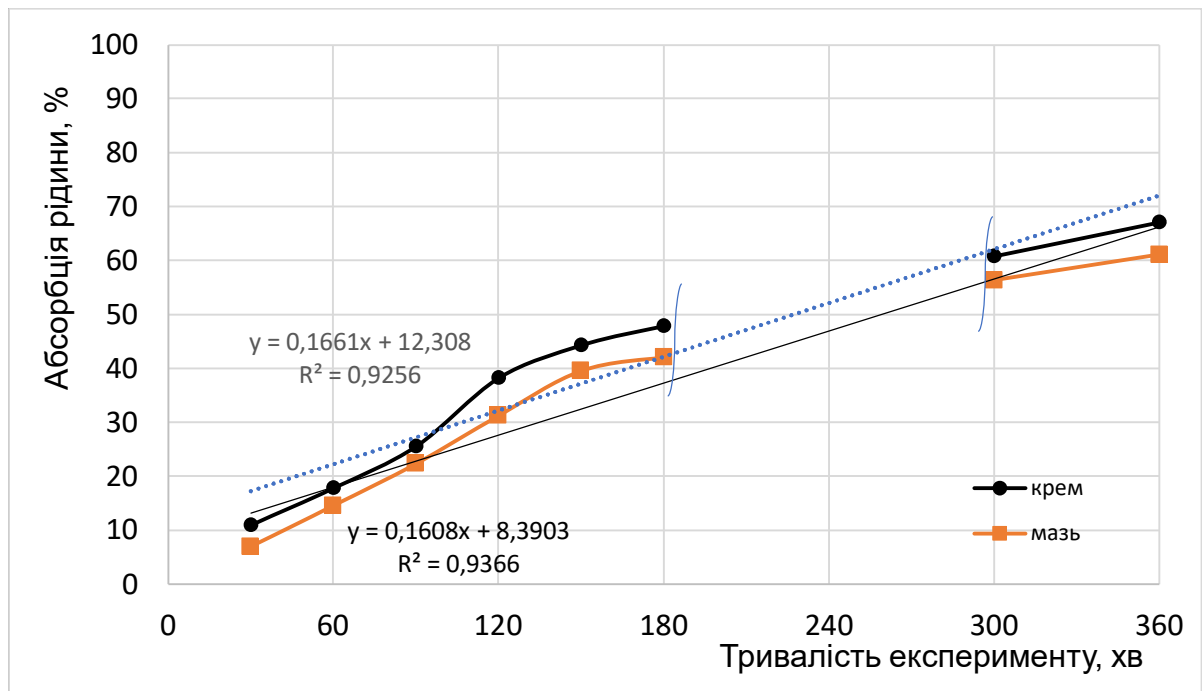


Рис. 4.1 Графік залежності абсорбції рідини від тривалості експерименту

Лінія тренду, що є геометричним відображенням середніх значень аналізованих показників, вказує на те, що вона не є лінійною (не спостерігається пряма залежність абсорбованої рідини від часу). Величина достовірності апроксимації має значення  $R^2 = 0,9256$  (крем) та  $R^2 = 0,9366$  (мазь), що вказує на те, що згладжування можна вважати достовірним [188].

*Кислотно-лужний баланс.* Фізіологічна роль рН слабко-кислого середовища шкіри (кислотна мантия шкіри) полягає у забезпеченні захисту шкіри від мікроорганізмів, яким неприємне кисле середовище. Лактобактерії що живуть на шкірі, виробляють кислоти, які формують кислотну мантию шкіри. Ці бактерії виділяють речовини, які володіють антибіотичною дією та пригнічують життєдіяльність патогенних мікроорганізмів.

Значення рН для здорової шкіри тіла людини коливається від 4,7 – 5,75 в залежності від ділянки тіла чи обличчя. Для ферментних систем рогового шару найбільш сприятливим є рівень рН 5,3 – 5,5. Але це відноситься до непошкодженої шкіри.

На наш погляд рН аплікаційного ЛЗ для лікування ран шкіри, повинен бути нейтральним (від 5,5 до 7,0). Наше припущення пов'язано з тим, що кисле середовище препарату буде викликати подразнення, це буде негативно впливати на фазу загоєння рани. А лужне середовище буде сприяти порушенню кислотної мантії, хоча пошкодження цілісності шкіри викликає зміну рН середовища шкіри. Тому в наших дослідженнях оптимальним є закладення у специфікаційні характеристики препарату рН 5,5 – 7,0.

Нами потенціометрично було досліджено п'ять серій (по п'ять зразків у кожній серії) розробленого ЛЗ, середні результати досліджень наведено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Результати визначення показника рН МЛЗ(n=5; P95 %)**

Серія	Показник рН		
	Після виготовлення	Протягом терміну зберігання (27 міс) при температурному режиму	
		2 - 8 °С	15 - 25 °С
<b>Крем</b>			
210521	6,18±1,47	6,20±0,28	6,24±0,16
280521	6,12±1,10	6,14±1,18	6,14±0,37
020621	6,23±1,14	6,22±2,10	6,24±0,72
040621	6,22±1,10	6,20±1,15	6,22±0,46
150621	6,06±1,14	6,02±1,10	6,04±0,23
<b>Мазь</b>			
210521	6,11±1,10	6,12±1,12	6,16±2,21
280521	6,15±2,30	6,16±1,13	6,19±1,37
020621	6,13±1,43	6,14±1,74	6,16±1,43
040621	6,17±0,19	6,16±2,10	6,20±1,16
150621	6,10±1,19	6,11±2,24	6,14±1,41

Отримані результати експериментальних досліджень показують (табл. 4.2), що рН досліджуваних зразків як після безпосереднього виготовлення, так і протягом 27 міс. зберігання при різних температурних режимах (природні умови) мають значення, що лежать у межах 6,0 – 6,24. Отже отриманий препарат відповідає закладеним нами специфікаційним нормам – рН 5,5 – 7,0.

*Термогравіметричні дослідження.* Термічні методи аналізу є широко розповсюдженими, простими та надійними методами дослідження та контролю матеріалу (препарату) [189]. Термічні методи аналізу є обов'язковими при вивченні нових окремих матеріалів, речовини або комплексних препаратів. Одним із видів термічного методу аналізу є термогравіметричний аналіз, що вимірює зміни маси зразка в залежності від температури. Отримана залежність дозволяє судити про термостійкість та склад вихідної речовини, про проміжні стадії процесу. Область застосування даного методу є розклад фази, дегідратація та окислення [189].

Термогравіметричні дослідження проведені на базі кафедри технології кераміки вогнетривів скла і емалі Національного технічного університету «ХПІ» (м. Харків) під керівництвом д.тех.н., проф. Шабанової Г. М.

Дослідження проводили згідно з методиками, що наведено в розд. 2.

Дериватограми крему-плацебо (основа крему) та крему наведено на рис. 4.2 та 4.3.

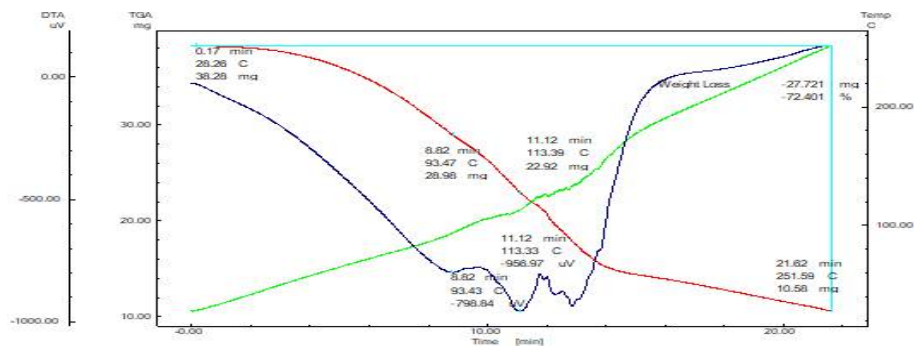


Рис. 4.2 Дериватограма крему-плацебо (основа крему)

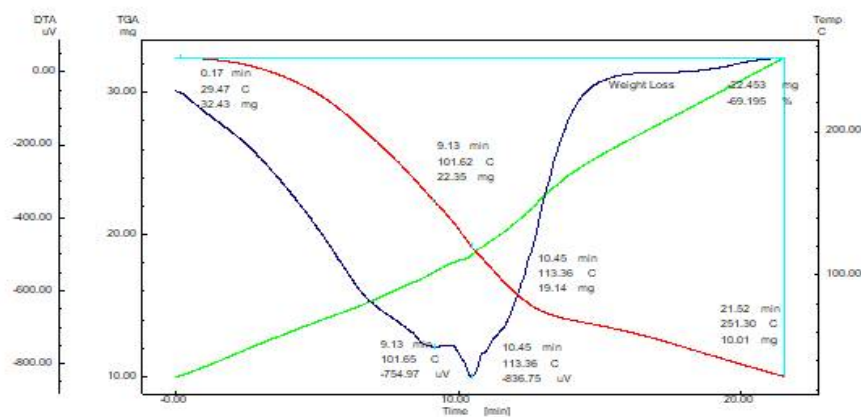


Рис. 4.3 Дериватограма крему

Дериватограми основи крему та крем близькі між собою. Отже, можна стверджувати про відсутність хімічної взаємодії між активними речовинами препарату та допоміжними речовинами основи. Максимум ендоефекту, що характеризує температуру плавлення даних систем, становить 113 °С. А втрата в масі (результат експерименту) складає 70 %.

Визначення маси вмісту контейнера в тубах алюмінієвих, по 30,0 г проводили згідно з ДФУ та методики, що викладено в розд. 2.

Маса вмісту контейнера складає 28,80 г - 31,20 г; а середня маса вмісту 10 контейнерів - від 29,61 г до 30,39 г.

Результати дослідження наведено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

**Результати визначення маси вмісту контейнера МЛЗ**

№ з/п	Серія	Маса вмісту кожної туби, г	№ з/п	Серія	Середня маса вмісту 10 туб, г
1	2	3	4	5	6
<b>Крем</b>					
1	210521	30,01	1	210521	29,88
2		29,89	2		29,96
3		29,96	3	280521	29,94
4		29,94	4		30,02
5		30,02	5		30,06
6	280521	29,91	6	020621	30,11
7		30,02	7	040621	29,90
8		30,07	8		30,13
9		29,87	9	150621	30,02
10		29,94	10		30,07
Маса вмісту:		29,87 г - 30,07 г Норма: від 28,80 г до 31,20 г	Ср. з 10 туб:		Мср = 30,01 г Норма: від 29,61 г до 30,39 г

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6
<b>Мазь</b>					
1	210521	30,06	1	210521	29,93
2		30,11	2		29,98
3		29,93	3	280521	30,07
4		29,98	4		30,02
5		29,89	5		29,86
6	280521	30,07	6	020621	30,00
7		30,06	7	040621	29,94
8		29,91	8		30,12
9		29,97	9	150621	30,16
10		29,86	10		29,96
Маса вмісту:		29,86 г - 30,11 г Норма: від 28,80 г до 31,20 г	Ср. з 10 туб:		Мср = 30,004 г Норма: від 29,61 г до 30,39 г

Як видно з даних табл. 4.3, маса вмісту контейнера МЛЗ відповідає встановленим нормам.

При екстемпоральному виготовленні (пластмасові контейнери) маса вмісту контейнера має бути від 27,6 г до 32,4 г.

Випробування препарату на *однорідність* (розд. 2) проводили на 5 серіях ЛЗ при різних температурних режимах зберігання протягом 27 міс. (Додатки Д<sub>1</sub>, Д<sub>2</sub>). Експериментальними дослідженнями встановлено, що всі зразки препаратів є однорідними.

Випробування контейнеру на *герметичність* (розд. 2) встановив відповідність зразків до вимог ДФУ: зразки герметичні без підтьоків.

Отже, за результатами комплексних фізико-хімічних, структурно-механічних (реологічних), фармакотехнологічних досліджень встановлено специфікаційні характеристики розроблених МЛЗ під умовними назвами

«МІЛР-крем» і «МІЛР-мазь» (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

## Специфікаційні характеристики ЛЗ «МІЛР-крем» і «МІЛР-мазь»

№ з/п	Показники	Норма	
		крем	мазь
1	Опис	Однорідна маса білого злегка кремового відтінку із слабким специфічним запахом рослини	
2	pH	5,5 – 7,0	
3	<b>Ідентифікація</b>	На хроматограмі випробовуваного розчину, що одержано при випробуванні кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду (ібупрофену, метилурацилу, СО <sub>2</sub> екстракту ромашки), час утримування піку Лідокаїну гідрохлорид має співпадати з часом утримування піка Лідокаїну гідрохлорид на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$ .	
	Лідокаїну гідрохлорид		
	Ібупрофен		
	Метилурацил СО <sub>2</sub> екстракт ромашки (хамазулен)		
4	<b>Кількісний вміст</b>		
	Лідокаїну гідрохлорид	20 мг/г (19,6–20,4 мг/г при випуску; 19,0–21,0 мг/г при зберіганні).	
	Ібупрофен	40 мг/г (39,2–40,9 мг/г при випуску; 38,0–42,0 мг/г при зберіганні)	
	Метилурацил	40 мг/г (39,2–40,9 мг/г при випуску; 38,0–42,0 мг/г при зберіганні)	
	СО <sub>2</sub> екстракт ромашки (хамазулен)	40 мг/г (39,2–40,9 мг/г при випуску; 38,0–42,0 мг/г при зберіганні)	
5	Мікробіологічна чистота	Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не повинне перевищувати $10^2$ , дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не більш $10^1$ , відсутність <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> і представники родини ентеробактерій в 1 г препарату	
6	Маса вмісту контейнера	28,80 г-31,20 г	
7	Первинна упаковка	Туби алюмінієві з мембраною та латексним кільцем	
8	Зберігання	2 роки	
9	Термін придатності	Не вище 25 С	



### 4.3 Фармакокінетичні дослідження розробленого ЛЗ під умовною назвою «МЛР-крем» методом *in vivo*

Форма випуску МЛЗ передбачає шлях введення його в організм - аплікаційне введення. При даному способі введення ЛЗ, в залежності від певних фармацевтичних факторів, препарат може виявити або місцеву, або резорбтивну дію. Після надходження АФІ в організм у процес включаються два взаємопов'язаних механізми, що описують фармакокінетику та фармакодинаміку. В організмі відбувається зміна концентрації АФІ протягом певного часу (фармакокінетика) та взаємодія АФІ з мішенями в органах і тканинах (фармакодинаміка). Ці процеси характеризують механізм дії препарату. Терапевтична дія препарату обумовлено фармакокінетичними та фармакодинамічними процесами. В умовах *in vivo* не існує межі між даними процесами. Метод *in vitro* може моделювати кінетичну поведінку препарату в організмі та спрогнозувати «програму» вивільнення АФІ у кров або шкіру. Однак опираючись тільки на дослідження *in vitro* не можна судити про фармакокінетику препарату *in vivo*. Тобто не існує кореляції між дослідженнями *in vitro* та *in vivo*. Виходячи з цього, актуальною стало вивчення фармакокінетичних показників препарату методом *in vivo*.

Найважливішими фармакокінетичними параметрами препарату є: кліренс, об'єм розподілу, період напіввиведення. Менш значимими фармакокінетичними параметрами є швидкість всмоктування та швидкість розподілу [190].

Як біологічний матеріал нами відібрані кров (із хвостової вени щурів) та шкіра з м'язовими тканинами (після декапітації тварин) [171]. Дослідження проводили на 5 щурах на базі ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків) під керівництвом проф. Малої Н. Г та к.фарм.н Спиридонова А. В. Проведення ізолювання та виявлення АФІ проводили на базі кафедри біотехнології, біофізики і аналітичної хімії Національного технічного

університету «ХПШ» (м. Харків) під керівництвом д.тех.н., проф. Близнюк О. М. (метод ВЕРХ згідно з Договором між НУОЗ України імені П. Л. Шупика та «ХПШ») та проф. Давтян Л. Л. (ізолювання речовин із крові та тканин) [171].

Для цього до 1 мл крові щурів додавали 4 мл ацетонітрилу та екстрагували суміш при постійному перемішуванні протягом 30 хв. Отриманий ацетонітрильний екстракт центрифугували при 5000 об/хв протягом 10 хв. Прозорий розчин відокремлювали та упарювали в потоці сухого азоту. Залишок після упарювання розчиняли в 0,1 мл рухомої фази, отриманий розчин центрифугували при 8000 об/хв впродовж 15 хв та досліджували методом ВЕРХ [171].

*Розчин порівняння.* 20 мг СЗ метилурацилу, 20 мг СЗ ібупрофену та 10 мг лідокаїну поміщали у хімічну мірну колбу на 100 мл та розчиняли СЗ у розчиннику за допомогою ультразвукової бані (впродовж 5 хв). Після розчинення тим самим розчинником доводили об'єм розчину до мітки. Потім 5 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу на 25 мл і доводили тим самим розчинником до мітки. Отриманий розчин фільтрували та досліджували методом ВЕРХ.

Час відбору крові з хвостової вени подвоювався, що дозволяло звести до мінімуму кількість вимірів при експоненціальному падінні концентрації препарату у крові.

Визначення АФІ проводили згідно з методиками, що наведено в розд. 2 Методики контролю якості препарату. Нам не вдалося визначити АФІ, що входять до складу ЛЗ, у крові щурів. Отже, можна констатувати, що метилурацил, ібупрофен та лідокаїну гідрохлорид не всмоктуються у кров при однократному аплікаційному нанесення препарату на шкіру тварин. Тому можна стверджувати, що препарат має місцеву дію. Задля підтвердження даного гіпотезу, нами досліджено концентрацію лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену та метилурацилу у шкірі щурів з м'язовими тканинами після аплікаційного нанесення препарату. Для цього в хімічну

склянку поміщали 0,1 г подрібненої шкіри із м'язовою тканиною та заливали 20 мл ацетонітрилу. Екстрагували на орбітальному шейкері впродовж 30 хв та кількісно переносили в мірну колбу місткістю 50 мл. Об'єм розчину доводили до мітки ацетонітрилом, перемішували, фільтрували та проводили дослідження методом ВЕРХ [171].

Отримані результати представлені на рис. 4.4 у формі діаграми залежності концентрації АФІ від часу [171].

Доза препарату на 1 г маси щура складала:

$$D/\Gamma = \frac{0,04}{200} = 0,0002 \text{ г/г} = 200 \text{ мкг/г (метилурацил)} \quad (4.1)$$

$$D/\Gamma = \frac{0,04}{200} = 200 \text{ мкг/г (ібупрофен)}$$

$$D/\Gamma = \frac{0,02}{200} = 100 \text{ мкг/г (лідокіаїну гідрохлорид)}$$

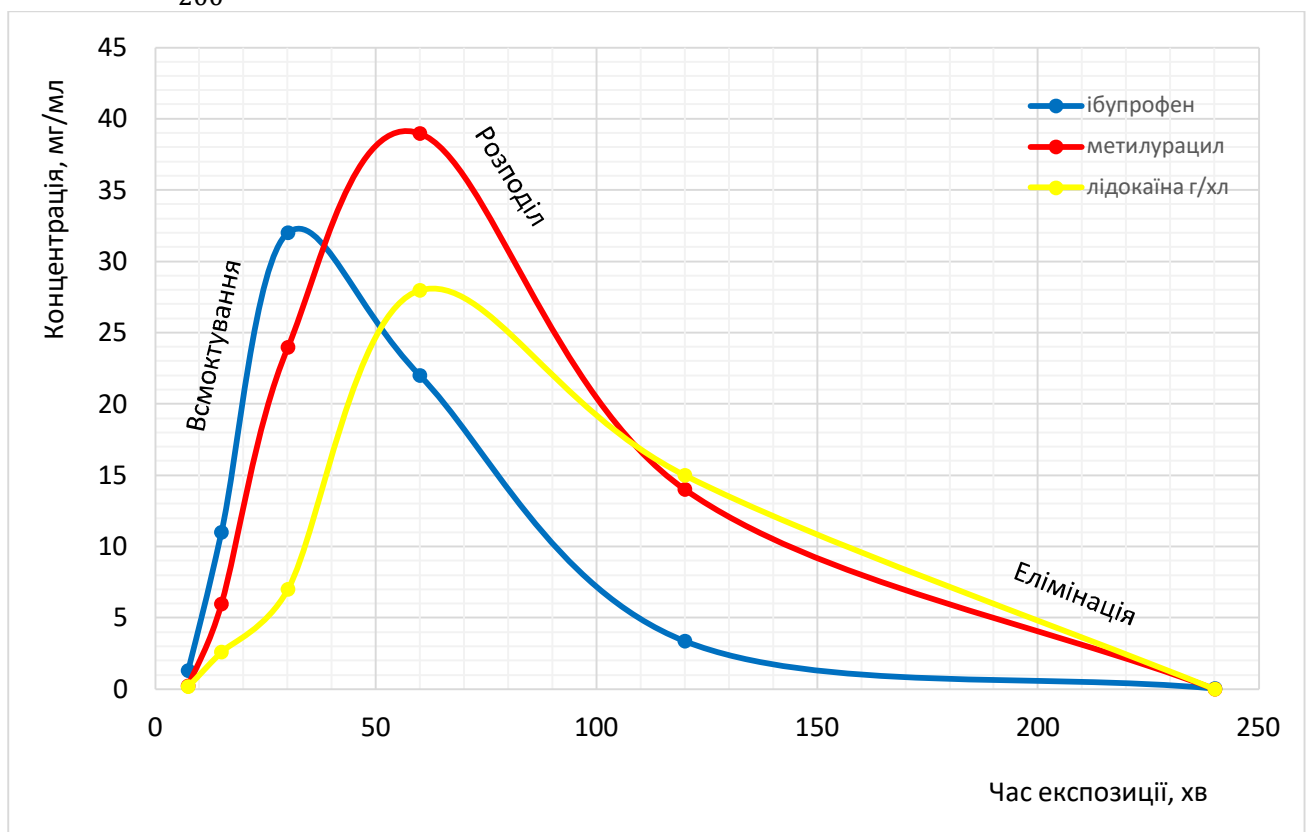


Рис. 4.4 Графік кінетичної залежності концентрацій АФІ в м'язевих тканинах у щурів від часу

Об'єм розподілу характеризує розподіл препарату в організмі.

$$V_d = \frac{D}{C_0} = \frac{40\text{мг/г}}{40\text{мг/мл}} = 1\text{мл/г (метилурацил)} \quad (4.2)$$

де:  $V_d$  – об'єм розподілу;

$D$  – доза ЛЗ;

$C_0$  – початкова концентрація АФІ.

$$V_d = \frac{D}{C_0} = 1\text{мл/г (ібупрофен)}$$

$$V_d = \frac{D}{C_0} = \frac{0,1\text{мг/г}}{20\text{мг/мл}} = 1\text{мл/г (лідоканіу гідрохлорид)}$$

Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) – це час, протягом якого концентрація речовини в організмі зменшується вдвічі. Час напіввиведення препарату на швидкості всмоктування ( $T_{1/2} k_e$ ), що обчислювали з рис. 4.4, дорівнює 40 хв для ібупрофену, 60 хв для метилурацилу та 60 хв для лідокаїну гідрохлориду. Час напіввиведення препарату на швидкості елімінації ( $T_{1/2} k_a$ ) – 246 хв для ібупрофену, 241 хв для метилурацила та 200 хв для лідокаїну гідрохлориду [171].

Швидкість всмоктування це фармакокінетичний параметр, який не впливає на концентрацію речовини, але впливає на терапевтичну дію препарату.

Константу швидкості всмоктування/елімінації препарату визначали за формулою 4.3.

Константа швидкості всмоктування ( $k_a$ ) препарату дорівнює:

$$k_a = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 0,693/60 = 0,01155 \text{ (метилурацил)} \quad (4.3)$$

де:  $k_e$ , - константа швидкості всмоктування/елімінації препарату;

$T_{1/2}$  - час напіввиведення

$$k_a = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 0,693/40 = 0,0173 \text{ (ібупрофен);}$$

$$k_a = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 0,693/60 = 0,01155 \text{ (лідоканіу гідрохлорид).}$$

Константа швидкості елімінації ( $k_e$ ) препарату дорівнює:

$$k_e = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 0,693/241 = 0,00287 \quad (\text{метилурацил});$$

$$k_e = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 0,693/246 = 0,00288 \quad (\text{ібупрофен});$$

$$k_e = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 0,693/135 = 0,005133 \quad (\text{лідокіаїну гідрохлорид}).$$

Час досягнення максимальної концентрації у тканинах розраховували за формулою 4.4.

$$t_{\max} = \frac{\ln \frac{k_a}{k_e}}{k_a - k_e} = 161,63 \text{ хв} \quad (\text{метилурацил}) \quad (4.4)$$

де:  $t_{\max}$  - час досягнення максимальної концентрації у крові/тканинах;

$k_e$ , - константа швидкості елімінації АФІ;

$k_a$ , - константа швидкості всмоктування АФІ

$$t_{\max} = \frac{\ln \frac{k_a}{k_e}}{k_a - k_e} = 124,31 \text{ хв} \quad (\text{ібупрофен})$$

$$t_{\max} = \frac{\ln \frac{k_a}{k_e}}{k_a - k_e} = 126,56 \text{ хв} \quad (\text{лідокіаїну гідрохлорид})$$

Кліренс речовини, що дозволяє підібрати дозовий режим при тривалому лікуванні, розраховували за формулою 4.5.

$$Cl = k_e \cdot V_d = 0,00287 \text{ мл/хв} \quad (\text{метилурацил}) \quad (4.5)$$

де:  $Cl$  - кліренс препарату;

$k_e$ , - константа швидкості елімінації препарату;

$V_d$  – об'єм розподілу;

$Cl = k_e \cdot V_d = 0,00288 \text{ мл/хв}$  (ібупрофен);

$Cl = k_e \cdot V_d = 0,005133 \text{ мл/хв}$  (лідокіаїну гідрохлорид).

Площу під кривою ( $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ , рис. 4.4) - концентрація ЛЗ від моменту його введення в організм до повного видалення з нього - обчислювали за формулою (4.6).

$$AUC = \frac{D}{Cl} = 69,69 \text{ (метилурацил)} \quad (4.6)$$

де:  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  - площа під кривою;

$D$  – доза лікарського препарату на 1 г маси щура;

$Cl$  - кліренс препарату.

$$AUC = \frac{D}{Cl} = 69,44 \text{ (ібупрофен)}$$

$$AUC = \frac{D}{Cl} = 19,48 \text{ (лідокаїну гідрохлорид)}$$

Середній час утримання (MRT) лікарської речовини визначали за формулою (4.7), що дорівнює:

$$MRT = \frac{1}{k_e} = \frac{1}{0,00287 \cdot 1/\text{хв}} = 348,43 \text{ хв (метилурацил)}$$

де:  $k_e$ , - константа швидкості елімінації препарату.

$$MRT = \frac{1}{k_e} = 347,22 \text{ хв (ібупрофен)}$$

$$MRT = \frac{1}{k_e} = 194,82 \text{ хв (лідокаїну гідрохлорид)}$$

Сумарну площу під кривою у певний час  $AUMC$  визначали за формулою (6.7).

$$AUMC_{0 \rightarrow \infty} = MRT \cdot AUC = 24282,09 \text{ мг} \cdot \text{хв}^2/\text{мл} \text{ (метилурацил)} \quad (4.7)$$

де: MRT - середній час утримання;

$AUC_{0 \rightarrow \infty}$  - площа під кривою.

$$AUMC_{0 \rightarrow \infty} = 24110,96 \text{ мг} \cdot \text{хв}^2/\text{мл} \text{ (ібупрофен)}$$

$$AUMC_{0 \rightarrow \infty} = 3795,09 \text{ мг} \cdot \text{хв}^2/\text{мл} \text{ (лідокаїну гідрохлорид)}$$

Фармакокінетичні параметри АФІ у тканинах щурів [171], при однократному нанесенні на поверхню шкіри, наведено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

**Фармакокінетичні параметри АФІ у тканинах при однократному нанесенні на шкіру щурів [171]**

№ п/п	Фармакокінетичні параметри	Вміст АФІ		
		метилурацил	ібупрофен	лідоканіну гідрохлорид
1	2	3	4	5
1	D/г–доза ЛЗ на 1 г маси щура, мг/г	0,2	0,2	0,1
2	C <sub>max</sub> – максимальна концентрація, мг/г	32	39	28
3	C <sub>o</sub> – початкова концентрація АФІ, мг/мл	40	40	20
4	V <sub>d</sub> – об'єм розподілу, мл/г	1	1	1
5	T <sub>½</sub> к <sub>e</sub> – напіввиведення АФІ на швидкості всмоктування, хв	40	60	60
6	T <sub>½</sub> к <sub>a</sub> – напіввиведення АФІ на швидкості елімінації, хв	246	241	200
7	к <sub>e</sub> – константа швидкості елімінації, 1/хв	0,01155	0,01730	0,01155
8	к <sub>a</sub> – константа швидкості всмоктування, 1/хв	0,002870	0,002870	0,005133
9	t <sub>max</sub> – час досягнення максимальної концентрації у тканинах, хв	161,63	124,31	126,56
10	Cl – кліренс, мл/(хв · г)	0,00287	0,00288	0,005133
11	Cl 200 – кліренс на 200 г маси щурів, мл/хв	0,574	0,576	1,027
12	AUC – площа під кривою, мг · хв/мл	69,69	69,44	19,48
13	MRT – середній час утримання, хв	348,43	347,22	194,82
14	AUMC – сумарна площа під кривою, мг · хв <sup>2</sup> /мл	24282,09	24110,96	3795,09
15	E <sub>R</sub> - коефіцієнт екстракції	0,99	0,99	0,25
16	F – біологічна доступність, %	1	1	75
17	R <sub>бд</sub> – швидкість біологічної доступності, мкг/мл · хв	0,00000574	0,0000346	0,0028875

*Аналіз фармакокінетичних параметрів.* Фармацевтичні фактори (спосіб введення АФІ до основи, природа основи, тощо) оказують значний вплив на показники фармакокінетичних параметрів. В організмі (в умовах *in vivo*) фармацевтичні фактори дуже тісно пов'язані з фізіологічними. Тобто, фармакокінетичні показники використовуються для оцінки зміни концентрацій АФІ у часі. Так, при аплікаційному нанесенні ЛЗ на шкіру тварин, що містять 0,2 мг/г метилурацилу, 0,2 мг/г ібупрофену, 0,1 мг/г лідокаїну гідрохлориду, максимальна концентрація у тканинах дорівнює 32 мг/мл метилурацилу, 39 мг/мл ібупрофену, 28 мг/мл лідокаїну гідрохлориду через 40 хв, 60 хв, 60 хв відповідно.

Кліренс, що впливає на концентрацію АФІ та визначає здатність виведення їх з організму, для метилурацилу дорівнює 0,00287 мл/(хв · г), для ібупрофену – 0,00288 мл/(хв · г) та 0,005133 мл/(хв · г) – для лідокаїну гідрохлориду. Даний показник в клінічній практиці використовують для розрахунку підтримуючої дози.

Наступний показник – об'єм розподілу, який залежить від фізико-хімічних властивостей ЛЗ, що впливають на його проходження через мембрани, а також від віку, статі і інших фізіологічних факторів. Тобто він залежить не тільки від фармацевтичних факторів (фізико-хімічні властивості ЛЗ), але й від фізіологічних параметрів (вік, стать тощо). Даний показник в клініці використовують для розрахунку навантажувальної дози препарату, що необхідний для досягнення необхідної концентрації в тканинах. Розрахункові показники об'єма розподілу для метилурацилу, ібупрофену та для лідокаїну гідрохлориду дорівнює 1 мл/г відповідно.

Період напіввиведення препарату не є точним показником. Це графічний показник. Його визначали з рис. 4.4. Так, період напіввиведення метилурацилу на стадії всмоктування дорівнює 40 хв для метилурацилу, 60 хв – для ібупрофену та 60 хв – для лідокаїну гідрохлориду. Період



напіввиведення на швидкості елімінації складає 246 хв для ібупрофену, 241 хв для метилурацилу та 200 хв для лідокаїну гідрохлориду [170].

*Використання фармакокінетичних показників для планування режиму дозування препарату під умовною назвою МІЛР-крем.* Досягнення терапевтичного ефекту препарату можливо при використанні його протягом рівного часу напіввиведення. Біодоступність препарату включає визначення вивільнення та розчинення АФІ в місці поглинання препарату.

Вплив елімінації на біодоступність визначали коефіцієнтом екстракції (4.8):

$$E_R = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}}, \quad (4.8)$$

де:  $C_{in}$  – концентрація АФІ на вході;

$C_{out}$  – концентрація АФІ на виході.

$$E_R = \frac{40 - 0,04}{40} = 0,99 \text{ (метилурацил)}$$

$$E_R = \frac{40 - 0,01}{40} = 0,99 \text{ (ібупрофен)}$$

$$E_R = \frac{20 - 15}{20} = 0,25 \text{ (лідокаїну гідрохлорид)}.$$

Екстракційне відношення препарату це величина, яка дорівнює частині препарату, що видаляється цим органом:  $0 < E_R < 1$ .

Величина екстракційного відношення пов'язана показником біологічної доступності  $F$  та дорівнює (формула 4.9):

$$F = 1 - E_R, \text{ або } F \% = 100 \% - E_R \%, \quad (4.9)$$

де:  $F$  - біологічна доступність;

$E_R$  - величина екстракційного відношення.

Величина екстракційного відношення для АФІ складає:

$$F \% = 1\% \text{ (метилурацил);}$$

$$F \% = 1\% \text{ (ібупрофен);}$$

$$F \% = 75\% \text{ (лідокаїну гідрохлорид)}.$$

Показник  $F$  пов'язаний з показником швидкості біологічної доступності та визначається константою швидкості поглинання препарату

з місця введення. Швидкість біологічної доступності визначали за формулою (4.10):

$$R_{\text{бд}} = k_a \frac{FD}{V_d}, \quad (4.10)$$

де:  $R_{\text{бд}}$  - швидкість біологічної доступності;

$k_a$  - константа швидкості всмоктування;

$F$  - біологічна доступність;

$D$  – доза лікарського препарату;

$V_d$  – об'єм розподілу.

$R_{\text{бд}} = 0,00000574$  мкг/мл хв (метилурацил)

$R_{\text{бд}} = 0,0000346$  мкг/мл хв (ібупрофен)

$R_{\text{бд}} = 0,0028875$  мкг/мл хв (лідокаїну гідрохлорид)

Терапевтичний ефект ЛЗ пов'язаний з його концентрацією у тканинах (препарат місцевої дії). Однак ця залежність не є прямо пропорційною.

За умови періодичного введення ЛЗ кожна наступна доза повинна вводитися до того, як завершиться елімінація попередньої. Призначення лікарського препарату хворим пов'язано з вирішенням чотирьох задач, які кількісно характеризуються перемінними величинами: кількістю препарату, що вводиться в організм одночасно: вибором шляху введення препарату, інтервалом між послідовними дозами і періодом введення препарату.

#### **Висновки до розділу 4**

1. Вивчення реологічних показників ЛЗ показав, що розроблюваний крем є в'язко-пружним твердим тілом та виключає самовільний плин крему з туби, а невисоке значення межі плинину 13,39 Па (при 25 °С) вказує на легку екструзію з туби та високу розподільну здатність по поверхні шкіри при намазуванні та характеризується псевдо-пластичним типом плинину.

2. Фізико-хімічні дослідження ЛЗ під умовною назвою «МІЛР-крем» показало термо- та колоїдну стабільність крему протягом 27 міс. зберігання, показник рН лежить в межах 5,5-7,0; термогравіметричними дослідженнями доведено відсутність хімічної взаємодії між активними речовинами препарату та допоміжними речовинами основи; маса вмісту туби складає від 28,80 г до 31,20 г; контейнери є герметичними. Встановлено термін зберігання препарату – 2 роки при температурі не вище 25 °С.

3. Методом *in vivo* встановлено 17 фармакокінетичних параметрів препарату у м'язевих тканинах при однократному нанесенні на шкіру щурів. Доведено, що препарат має місцеву дію: терапевтичний ефект ЛЗ пов'язаний з його концентрацією в тканинах.

*За матеріалами розділу опубліковано роботи [144, 171].*

**РОЗДІЛ 5**

**ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ  
ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ КРЕМУ ПІД УМОВНИМИ  
НАЗВАМИ «МІЛР-КРЕМ» ТА «МІЛР-МАЗЬ»**

**5.1 Вивчення мікробіологічної чистоти МЛЗ під умовними назвами  
«МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь»**

Дослідження показника мікробіологічної чистоти проводили на базі кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» під керівництвом доц. О. З. Комаровська-Порохновець.

Випробування проводили як після їх виготовлення, так і у процесі їх зберігання протягом 27 місяців при температурі 2–8 °С і 15–25 °С. Поживні середовища та тест-мікроорганізми, що були використані в процесі випробувань, відповідали вимогам ДФУ.

Валідність методики щодо визначення загального числа ТАМС при розведеннях препаратів 1:10 та 1:100 наведено в табл. 5.1.

*Таблиця 5.1*

**Валідність методики випробування на загальне число життєздатних  
аеробних мікроорганізмів, дріжджових та плісневих грибів**

Зразки	Середнє число КУО/мл зразка						
	<b>B. Subtilis</b>	<b>S. aureus</b>	<b>P.aeruginosa</b>	<b>C. Albicans</b>		<b>A. brasiliensis</b>	
	СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Розведення 1:10							
Суспензія м/о + ЛЗ	-/-	-/-	28/25	59/61	63/62	68/70	72/71
Контрольна суспензія м/о	88/94	76/79	57/59	64/63	62/63	73/75	71/74
Негативний контрольний дослід	Не спостерігається рост						

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Розведення 1:100							
Суспензія м/о + ЛЗ	44/47	32/37	53/55	61/62	-	69/74	-
Контрольна суспензія м/о	88/94	76/79	57/59	64/63	-	73/75	-
Негативний контрольний дослід	Не спостерігається ріст						

Дані, що наведені в табл. 5.1 показують, що випробовуваний препарат у розведенні 1:10 затримує ріст тест-культур *B. subtilis*, *S. aureus* та *P. Aeruginosa*. Препарат в розведенні 1:100 затримує пригнічує ріст мікроорганізмів *B. subtilis*, *S. aureus*.

Задля усунення антимікробної активності розроблених ЛЗ нами у складі фізіологічно-буферного розчину (ФБР) застосовані інактиватори антимікробної активності - 5 % полісорбат-80, 0,5 % соєвий лецитин, 0,1 % гістидину гідрохлорид. Результати досліджень наведено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

### Результати впливу ФБР на антимікробну активність ЛЗ

Зразок	Середнє число КУО/мл зразка						
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>		<i>A. brasiliensis</i>	
	СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
1	2	3	4	5	6	7	8
Розведення 1:10							
Суспензія м/о + ЛЗ	-/-	-/-	21/23	83/79	84/82	66/62	67/66
Контрольна суспензія	94/96	68/70	53/55	86/87	86/82	65/65	67/69
Негативний контрольний дослід	Не спостерігається ріст						
Розведення 1:100							
Суспензія м/о+ ЛЗ	24/22	14/22	53/48	83/85	-	64/68	-

Продовження табл. 5.2

1	2	3	4	5	6	7	8
Контрольна суспензія	94/96	67/69	53/55	83/84	-	86/82	-
Негативний контрольний дослід	Не спостерігається ріст						

Показано (табл. 5.2), що ЛЗ при розведеннях 1:10 і 1:100 пригнічують ріст тест-культур *B. subtilis*, *S. aureus* та *P. aeruginosa*.

Виходячи з отриманих експериментальних даних, нами вивчено вплив мембранної фільтрації на загальне число бактерій (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Валідність методики випробування на загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів методом мембранної фільтрації**

Зразок	Число КУО на фільтрі						
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>		<i>A. brasiliensis</i>	
	СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
Розведення 1:10							
Суспензія м/о +ЛЗ	67/64	61/56	44/45	53/56	52/53	72/70	77/75
Контрольна суспензія тест-культур	63/64	51/54	40/41	57/61	57/55	78/77	80/77
Негативний контрольний дослід	Не спостерігається ріст						

Встановлено, що антимікробна дія опрацьованих ЛЗ відносно до мікроорганізмів (бактерії, гриби) методом мембранної фільтрації не відрізняється від росту тест-культур у присутності та відсутності ЛЗ. Тому дана методика є валідною для визначення мікроорганізмів ТАМС та ТУМС.

Перевірка валідності методики випробування на окремі види тест-культур, зокрема *S. aureus* та *P. Aeruginosa*, наведено в табл. 5.4, а перевірка валідності методики випробування методом мембранної фільтрації – в табл. 5.5.

Таблиця 5.4

**Перевірка придатності методики при випробуванні на наявність  
S. aureus та P. aeruginosa**

Тест-культури	Рост на середовищах					
	Дослід		Контрольна		Негативний контрольний дослід	
	рідких	густих	рідких	густих	рідких	густих
	Розведення 1:10					
S. aureus	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-
	Розведення 1:50					
	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-
P. aeruginosa	Розведення 1:10					
	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-
	Розведення 1:50					
	-/-	+/-	+/+	+/+	-/-	-/-

Примітка. «+» - наявність росту;

«-» - відсутність росту.

Таблиця 5.5

**Валідність методики метода мембранної фільтрації**

Наявність росту на середовищах							
Тест-мікро-організм	Дослід		Контрольна		Негативний контрольний дослід		КУО
	рідких	густих	рідких	густих	рідких	густих	
препарат у розведенні 1:10							
S. aureus	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	72/69
P. aeruginosa	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	65/71

Примітка: «+» - наявність росту;

«-» - відсутність росту.

Результати, що наведені в табл. 5.5, свідчать, що метод мембранної фільтрації усуває антимікробну активність по відношенню до тест-штамів.

Наступним кроком наших досліджень стало проведення випробування опрацьованих лікарських засобів у формі мазі та крему на мікробіологічну

чистоту при двох температурних режимах зберігання протягом 27 міс (табл. 5.6).

**Таблиця 5.6**

**Результати визначення мікробіологічної чистоти ЛЗ**

Зразки	«МІЛР-крем»/ «МІЛР-мазь»			
	Загальна кількість			
	ТАМС	ТУМС	S. aureus	P. aeruginosa
Безпосередньо після виготовлення	менше $10^2$	менше $10^1$	Відсутні	Відсутні
Зберігання протягом 27 міс при температурі °С				
+ 15 – + 25	менше $10^2$ / менше $10^2$	менше $10^1$ / менше $10^1$	Відсутні/ Відсутні	Відсутні/ Відсутні
+ 2 – + 8	менше $10^2$ / менше $10^2$	менше $10^1$ / менше $10^1$	Відсутні/ Відсутні	Відсутні/ Відсутні

Таким чином, при випробуванні МЛЗ за показником «мікробіологічна чистота» відповідає нормам ДФУ: загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не повинне перевищувати  $10^2$ , дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не більш  $10^1$ , відсутність P. aeruginosa, S. aureus і представники родини ентеробактерій в 1 г препарату.

## 5.2 Фармакологічні дослідження крему та мазі під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь»

Нами вивчено специфічну активність розроблених МЛЗ, зокрема антиексудативну та антиальтеративну активність [164, 165, 166].

Вивчення антиексудативної активності крему проводили згідно з методикою, що наведено в розд. 2.

Активність модельних зразків вивчали за здатністю опрацьованого препарату зменшити запалення у порівнянні з контролем за формулою (2.10).



Результати порівняльних досліджень антиексудативної активності досліджуваних зразків наведено в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

**Антиексудативна активність досліджуваних зразків препаратів  
(n=5; P 95%)**

<b>Група тварин</b>	<b>Препарат, що було нанесено</b>	<b>Різниця в масі набряклої і здорової лапи тварин, мг</b>	<b>Антиексудативна активність, %</b>
1	Контрольна група	613	-
2	Мазь Метилурацил	474	22,67
3	Ібупрофен крем	391	36,21
4	МІЛР-крем	360	41,27

Як видно з наведених у табл. 5.7 даних всі зразки препаратів проявляють антиексудативну активність. Даний показник досліджуваного зразка МІЛР-крем в 1,14 рази перевищує показник протизапальної активності препарату Ібупрофен крем та в 1,82 рази – мазі Метилурацил. Це пояснюється тим, що лікарський засіб МІЛР-крем є комбінованим препаратом, що містить як нестероїдний протизапальний засіб ібупрофен, метилурацил, так і екстракт ромашки, що є протизапальним та антимікробним засобом.

Таким чином, проведені дослідження показали, що опрацьований препарат, що досліджується, володіє вираженою антиексудативною активністю.

*Визначення антиальтеративної активності МЛЗ проводили на моделі шкіряних ран у білих щурів масою 200-240 г [165].*

У розд. 3 нами вивчено антиальтеративну активність препарату, що містить метилурацил, ібупрофен, лідокаїну гідрохлориду. У даному розд. 3 нами було обґрунтовано доцільність введення СО<sub>2</sub> екстракту ромашки до складу основи. Тому доцільно вивчити вплив СО<sub>2</sub> екстракту ромашки на антиальтеративну активність препарату. Для порівняльної оцінки

використані дані, що наведено в розд.3 – вивчення антиальтеративної активності препарату без CO<sub>2</sub> екстракту ромашки: група тварин 8, модельний зразок 3.17. Даний зразок та технологія виготовлення препарату було обґрунтовано через вивчення антиальтеративної активності. Метилурацил до складу основи був введений у вигляді суспензії зі сплавом ПАР та олією вазеліноюю, а ібупрофен – суспензії з ПЕГ 400. Лідокаїну гідрохлорид до складу основи вводили у вигляді розчину у воді з послідуочим додаванням Na-КМЦ, а CO<sub>2</sub> екстракт ромашки – в останню чергу до готової маси (розд. 3.2).

Експеримент був проведений на тваринах – 3 групи у кількості по 3 тварин у кожній групі [164].

Методику проведення дослідження наведено в розд. 2.

На четвертий день експерименту, після сформування ран, почали лікування тварин окрім контрольної групи. Лікування продовжували протягом 17 діб. Показник швидкості загоєння ран розраховували за формулою (2.9), що наведено в розд. 2.

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

*Таблиця 5.8*

**Планіметричні показники антиальтеративної активності  
модельних зразків та препаратів порівняння на моделі ран на шкірі  
у тварин (n=5, P 95 %)**

День лікування	Показник	Група тварин		
		1	6	11
1	2	3	4	5
1	S	102	100	100
3	S	100	80	74
	V	1,96	20,00	26,00
5	S	98	64	58
	V	3,92	36,00	42,00

Продовження табл. 5.8

1	2	3	4	5
7	S	87	46	33
	V	14,70	54,00	67,00
9	S	81	19	8
	V	20,59	81,00	92,00
11	S	63	3	-
	V	38,23	97,00	100
13	S	33	-	
	V	67,65	100	
15	S	18		
	V	82,35		
17	S	2		
	V	98,02		

Примітка: S – площа ран, мм<sup>2</sup>; V - швидкість загоєння ран, %.

У табл. 5.8 наведені експериментальні дані, що отримані в ході дослідження: 1 і 6 група тварин (табл. 3.10) та група тварин 11, що отримували ЛЗ під умовною назвою «МІЛР-крем». Як видно з отриманих табличних даних, швидкість загоєння ран в 11 групі тварин переважає швидкість загоєння ран 6 експериментальної групи тварин. На 11 день лікування відбувається 100 % загоєння ран.

Отже, додавання CO<sub>2</sub> екстракту ромашки прискорює загоєння рани. На наш погляд це пов'язано з тим, що CO<sub>2</sub> екстракт ромашки володіє антимікробною (також і протизапальною) активністю та завдяки цьому пришвидшується загоєння рани. Крім того, можливо потенціювання протизапальної активності препарату за рахунок комбінування двох АФІ антимікробної та протизапальної дії [165].

Діаграму швидкості загоєння ран протягом терміну лікування наведено на рис. 5.1.

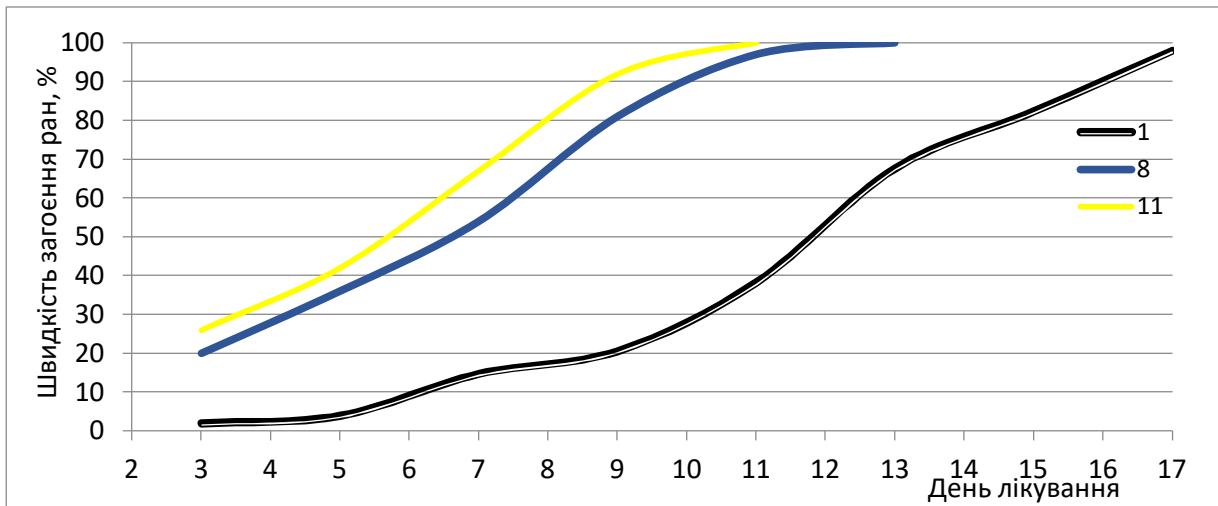


Рис. 5.1 Діаграма швидкості загоєння ран протягом терміну лікування (номери кривих відповідають номерам зразків у табл. 3.10 та 5.8)

Аналіз отриманих даних показника швидкість загоєння ран показав доцільність введення до складу препарату CO<sub>2</sub> екстракт ромашки.

Отже, можна ще раз підтвердити наше припущення щодо доцільності комбінування метилурацилу, ібупрофену, лідокаїну гідрохлориду та CO<sub>2</sub> екстракт ромашки у складі МЛЗ [165].

На рис. 5.2 наведено порівняльний аналіз показників площі ран у групах тварин 8 і 11, що показав доцільність вибору модельного зразка під умовною назвою «МІЛР-крем».

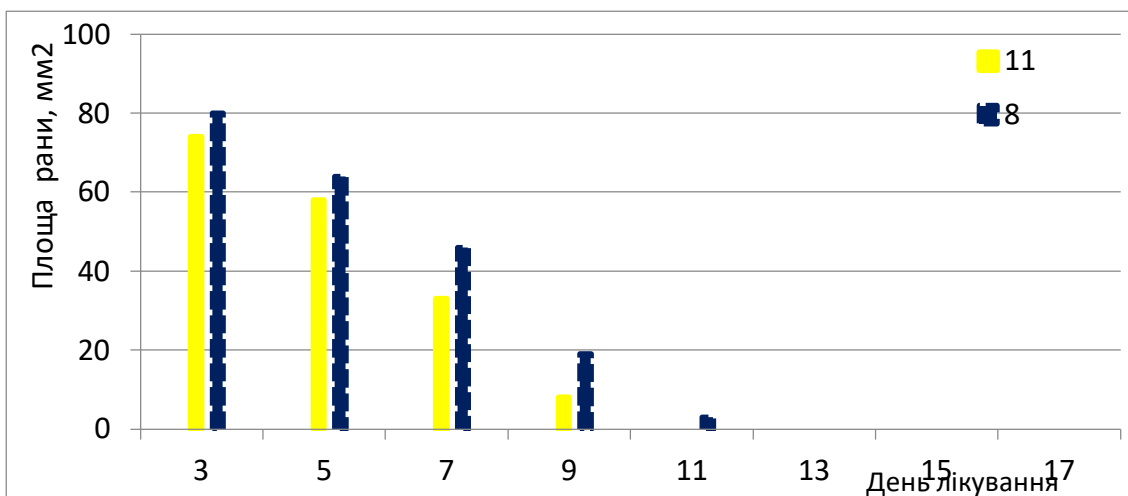


Рис. 5.2 Діаграма площі ран протягом терміну лікування модельними зразками 8 і 11 (номери кривих відповідають номерам зразків у табл. 3.10 та 5.8)

### 5.3 Вивчення токсикологічних властивостей МЛЗ «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь»

Токсикологічні дослідження розроблених ЛЗ при надходженні до організму пероральним шляхом проводили на 30 щурах (самці/самиці) вагою 150-180 г та на 15 мишей (самці) вагою 20-25 г [165, 166].

Препарат у шлунково-кишковий тракт тваринам вводили за допомогою спеціального зонда, дотримуючись техніки введення. Також враховували дані щодо допустимої кількості препарату.

Протягом всього експерименту не були відмічені симптоми інтоксикації: зовнішній вигляд, поведінка тварин, споживанні їжі та води тварин експериментальної групи не відрізнялись від показників контрольної групи. Дані щодо вживання тваринами ЛЗ наведено у табл. 5.9.

Таблиця 5.9

#### Токсична дії ЛЗ при одноразовому надходженні до шлунка тварин [166]

Тварини	Доза, мг/кг	МІЛР-крем/ МІЛР-мазь		
		Кількість тварин		Летальність, %
		До введення	Після введення	
Щури(самці/самиці)	1000	5/5	5/5	0/0
	2810	5/5	5/5	0/0
	5000	5/5	5/5	0/0
Миші (самці)	1000	5/5	5/5	0/0
	2810	5/5	5/5	0/0
	5000	5/5	5/5	0/0

Експериментальними дослідженнями (табл. 5.9) встановлена середньо-летальна доза  $LD_{50}$  ( $> 5000$  мг/кг) розроблених МЛЗ при одноразовому надходженні до шлунку тварин. Тобто ЛЗ за показником  $LD_{50}$  відноситься до мало небезпечних сполук [166].

Вивчали також вплив ЛЗ «МІЛР-крем» на організм щурів при багаторазовому пероральному введенні. Щурам (самці) протягом 14 днів водили ЛЗ в дозі 1/10 від LD<sub>50</sub>. Через 14 днів експерименту вивчали біохімічні показники.

Показники стану нервової системи щурів після багаторазового введення ЛЗ наведено в табл. 5.10.

*Таблиця 5.10*

**Показники стану нервової системи щурів після багаторазового введення ЛЗ «МІЛР-крем»**

Група тварин	Реакція орієнтації	Норковий рефлекс (зазирання, хв)
Контрольна	8,13±1,16	2,25±1,34
Дослідна	7,75±1,11	2,27±1,19

Доведено, що приріст маси тіла тварини дослідної та контрольної груп практично не відрізняються (табл. 5.11).

*Таблиця 5.11*

**Маса тіла щурів при пероральному багаторазовому введенні ЛЗ «МІЛР-крем»**

Група тварин	Початкова маса, г	Спостереження протягом 7 діб	Приріст маси, %	Спостереження протягом 14 діб	Приріст маси, %
Контрольна	231,0±9,8	243,4±10,7	5,37	252,6±9,7	10,59
Дослідна	228,4±11,2	238,1±12,4	4,25	248,9±10,3	8,98

Показники морфологічного стану крові щурів наведено в табл. 5.12.

Таблиця 5.12

**Показники морфологічного стану крові тварин при пероральному багаторазовому введенні ЛЗ «МІЛР-крем»**

Показник	Контроль	Дослід
Гемоглобін, ммоль/л	143,22±3,6	141,14±4,1
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,74±0,2	4,57±0,4
Лейкоцити 10 <sup>9</sup> /л	7,8±0,2	7,5±0,1
Сегментоядерні нейтрофіли, %	32,0±0,8	31,2±0,3
Лімфоцити, %	53,0±1,3	56,2±2,!
Моноцити, %	5,0±0,6	5,0±0,2
Еозинофіли, %	6,5±0,3	5,3±0,2

Для визначення токсикологічної дії розробленого ЛЗ при нанесенні на шкіру щурів препарат у кількості 2810 мг/кг (згідно з рекомендаціями Державного фармакопейного центру МОЗ України) наносили на попередньо вистрижену ділянку шкіри спини тварини. Щурам контрольної групи наносили основу препарату (плацебо) в еквівалентному об'ємі. У двічі на день (ранок та вечір) протягом 14 днів вивчали вживання їжі та води тваринами, масу їх тіла (табл. 5.13) тощо.

Таблиця 5.13

**Маса тіла тварин при нанесенні препарату на шкіру**

Тварини	Маса тіла, г			
	доба			
	початкова	3	7	14
Контрольна група (самки)	247,12±4,17	249,41±2,29	252,02±3,65	260,31±3,17
МІЛР-крем (самки)	254,56±3,28	256,62±4,07	259,81±3,04	265,09±2,94

Доведено, що протягом 14 діб не зареєстровано ані ознаки інтоксикації, ані загибель тварин. Маса тіла тварин контрольної та дослідної груп не відрізняються.

Після 14 діб спостереження за тваринами під тіопенталовим наркозом проведено евтаназію та вивчено масові коефіцієнти внутрішніх органів. Результати дослідження наведено у табл. 5.14.

Таблиця 5.14

### Масові коефіцієнти внутрішніх органів тварин

Органи		Група тварин ( $M \pm m$ ), г	
		Інтактні	«МІЛР-крем»
1		2	3
Печінка		2,97±0,02	3,02±0,03
Нирки	Права	0,32±0,02	0,34±0,01
	Ліва	0,33±0,01	0,32±0,02
Серце		0,41±0,01	0,41±0,03
Легені		0,79±0,01	0,77±0,02
Селезінка		0,45±0,02	0,46±0,03
Наднирники		0,041±0,002	0,039±0,002
Тимус		0,14±0,01	0,15±0,04

Різниці у масових коефіцієнтах внутрішніх органів тварин не було зафіксовано. Внутрішні органи розташовані анатомічно правильн з гладкою формою поверхні. Забарвлення та розмір органів тварин відповідали нормам.

Отже, за результатами дослідження гострої токсичності розроблений ЛЗ МІЛР-крем можна віднести до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією О. В. Стефанова.

*Дослідження подразнювальної дії МЛЗ «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь».*  
Дію розроблених МЛЗ при нанесенні на шкіру тварин досліджували на 12 кроликах-самцях середньою масою 3500 г відкритим способом за температури довкілля (15-25) °С. За 2 дні до експерименту кроликам вистригали волосся на спині у вигляді квадрата по обидва боки від хребта



площею 4 см<sup>2</sup>. Правий бік служив для аплікації ЛЗ, а лівий бік – для контролю. ЛЗ наносили одноразово приблизно 4 см на правий бік, але в лівий бік – основа. Протягом 14 днів за піддослідними тваринами проводили спостереження. Наявність подразнювальних властивостей у них визначали візуально. При аплікації ЛЗ на шкіру кроликів видимих змін не спостерігалось. Шкірна складка до початку аплікацій була не більше 2 мм. У наступні 14 діб шкірна складка не товщала і дорівнювала 2-3 мм. При цьому ознак запалення або подразнення на шкірі у кролів при нанесенні ЛЗ не спостерігалось.

Отже, МЛЗ «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь» не володіють місцевоподразнювальною дією.

### **Висновки до розділу 5**

1. Встановлено показники «мікробіологічної чистоти» МЛЗ у формі крему та мазі по відношенню до тест-культур бактерій і грибів. Доведена оптимальність застосування методу мембранної фільтрації.

2. Встановлено, що випробувані МЛЗ за показником «мікробіологічна чистота» відповідають нормам ДФУ: загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не повинне перевищувати 10<sup>2</sup>, дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не більш 10<sup>1</sup>, відсутність *P. aeruginosa*, *S. aureus* і представники родини ентеробактерій в 1 г препарату.

3. Вивчення токсикологічної характеристики розробленого крему встановило середньо-смертельну дозу ЛД<sub>50</sub> >5000 мг/кг при внутрішньо-шлунковому введенні.

Встановлено, що за показником ЛД<sub>50</sub> при надходженні препарату до шлунку розроблений МЛЗ можна відносити до V клас токсичності (відносно нетоксичних речовин).

4. Доведено, що препарат не викликає резорбтивно-токсичного, сенсibiliзуючого та подразнюючого ефекту на слизові оболонки очей та шкірні покриви тварин.

5. Патоморфологічними дослідженнями встановлено, що розроблений крем не викликає патологічних змін у внутрішніх органах, препарат є безпечним.

*За матеріалами розділу опубліковано роботи [164, 165. 166].*

## ВИСНОВКИ

Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено науково-практичні підходи до розробки МЛЗ у формі крему та мазі на основі лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену, метилурацилу та СО<sub>2</sub> екстракту ромашки для лікування ран.

1. Проведено аналітичний огляд літератури щодо особливостей процесів загоєння ран м'яких тканин в умовах дії локальних та системних чинників.

З огляду на етіопатогенез ранового процесу та з урахуванням фармакоекономіки лікування доведено, що актуальним та перспективним напрямком місцевого лікування ран вважається розробка комплексних засобів анестезуючої та протизапальної дії. За рахунок синергетичної дії АФІ, що входять до складу ЛЗ, скорочується час загоєння рани. Це створює підґрунтя для подальшого вивчення і застосування цих АФІ при розробці МЛЗ для лікування ран різної етіології.

2. Вивчення фармацевтичного ринку України на наявність зареєстрованих препаратів у формі МЛЗ, що містять лідокаїну гідрохлорид, ібупрофен, метилурацил, СО<sub>2</sub> екстракт ромашки встановило кількість ЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом (66 найменувань, з них 12 – у формі МЛЗ); з метилурацилом (17 найменувань, з них 8 - у формі МЛЗ); з ібупрофеном (147 найменування, з них 8 - у формі крему, гелю). Вивчено асортимент допоміжних речовин, що входять до складу МЛЗ: мазі – 20, крему – 40 і гелю – 27 найменувань. Доведено, що 50 % всіх МЛЗ – комбіновані препарати. З них 4 найменування представлено у формі комбінації з рослинними речовинами.

3. Комплексними фармакотехнологічними, реологічними, фізико-хімічними та біологічними дослідженнями обґрунтовано оптимальний складу ЛЗ у формі крему та мазі з використанням лідокаїну гідрохлориду (20 мг/г),

ібупрофену (40 мг/г), метилурацилу (40 мг/г), CO<sub>2</sub> екстракту ромашки (40 мг/г):

– обґрунтовано оптимальний склад носії для МЛЗ у формі крему та мазі – емульсійна основа, що містить комплекс емульгаторів I та II роду, полімер та ГНР: цетиловий спирт (20 мг/г); кислота стеаринова (30 мг/г); МСГ (30 мг/г); Emulight (10мг/г), ПЕГ 400 (70 мг/г), олія вазелінова 200 мг/г, вода очищена (до 1000 мг/г) - мазь. Склад крему відрізняється від складу мазі допоміжною речовиною Na-КМЦ при концентрації 20 мг/г;

– біофармацевтичними дослідженнями (методи *in vitro* та *in vivo*) встановлено раціональний спосіб введення АФІ до складу основ мазі та крему: метилурацилу – у вигляді суспензії з ПАР та вазеліновою олією; ібупрофену – у вигляді суспензії з ПЕГ 400; лідокаїну гідрохлориду – в мінімальній кількості води; CO<sub>2</sub> екстракт ромашки – в останню чергу до готової маси (мазь). Спосіб введення АФІ до складу крему полягає в тому, що метилурацил вводять у вигляді суспензії з ПАР та вазеліновою олією; ібупрофен – у вигляді суспензії з ПЕГ 400; лідокаїну гідрохлорид – у вигляді розчину у воді з наступним додаванням Na-КМЦ; метилурацил – у формі суспензії з ПАР та вазеліновою олією; CO<sub>2</sub> екстракт ромашки – в останню чергу.

Температурний режим виготовлення крему та мазі складає 45-55 °С, що підтверджено термогравіметричними дослідженнями:

– реологічними дослідженнями встановлено, що при 25 °С крем можна характеризувати як в'язко-пружне тверде тіло, що виключає самовільний плин крему з туби, а невисоке значення межі плинності - 13,39 Па вказує на легку екструзію з туби та високу розподільну здатність препарату при намазуванні по поверхні шкіри;

- встановлено показники фізико-хімічних характеристик розроблених крему та мазі, що дозволило опрацювати методики їх якості: однорідність, термо- та колоїдна стабільність; рН (5,5–7,0); герметичність; масу вмісту контейнера (28,8 до 31,2 г). Термогравіметричними дослідженнями доведено

відсутність у розроблених ЛЗ хімічної взаємодії між АФІ та допоміжними речовинами; Встановлено термін зберігання препаратів – 2 роки при температурі не вище 25 °С.

4. Вивчено залежність біодоступності ЛЗ від фармацевтичних факторів, встановлено фармакокінетичні (*in vitro* та *in vivo*) показники МЛЗ:

- методом *in vitro* встановлено закономірність вивільнення для всіх АФІ: константа швидкості вивільнення зменшуються від  $1,33 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$  до  $1,66 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  для лідокаїну гідро хлориду, для ібупрофену – від  $8,44 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$  до  $1,02 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$ , для метилурацилу – від  $1,04 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$  до  $1,15 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  (крем) та для мазі – від  $1,64 \cdot 10^{-6} \text{сек}^{-3}$  до  $5,16 \cdot 10^{-6} \text{сек}^{-1}$  (лідокаїну гідрохлорид); від  $9,36 \cdot 10^{-4} \text{сек}^{-1}$  до  $2,06 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  (ібупрофен); від  $1,11 \cdot 10^{-3} \text{сек}^{-1}$  до  $1,03 \cdot 10^{-5} \text{сек}^{-1}$  (метилурацил). Це вказує на те, що біодоступність АФІ у часі поступово зменшується для всіх АФІ, що вивчається.

- методом *in vivo* встановлено 17 фармакокінетичних параметрів крему у м'язевих тканинах при однократному його нанесенні на шкіру щурів. Доведено, що препарат має місцеву дію.

5. На підставі комплексу фармако-технологічних, структурно-механічних (реологічних), фізико-хімічних, біологічних досліджень розроблено промислову технологію виробництва (виготовленн) та відповідну документацію на крем та мазь. Розроблено проєкт технологічного регламенту на крем, що впроваджено в ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків). Технологію ЛЗ під умовною назвою «МЛР-крем» апробовано в умовах виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» та аптек ВМКЦ ЗС України (крем, мазь).

Окремі фрагменти дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес фармацевтичних факультетів ряду ЗВО України та в роботу ВМКЦ ЗС України.

6. Встановлено показник «мікробіологічна чистота» ЛЗ по відношенню до тест-культур бактерій і грибів методом мембранної фільтрації. Встановлено, що розроблені МЛЗ за показником «мікробіологічна чистота»

відповідають нормам ДФУ: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не повинне перевищувати  $10^2$  КУО, дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не більш  $10^1$  КУО, відсутність *P. aeruginosa*, *S. aureus* і представники родини ентеробактерій в 1 г препарату.

Фармакологічними дослідженнями встановлена  $LD_{50} > 5000$  мг/кг при внутрішньо-шлунковому введенні (V клас токсичності, відносно нетоксичних речовини).

Патоморфологічними дослідженнями доведено, що розроблені МЛЗ у формі крему та мазі не викликають патологічних змін у внутрішніх органах. Розроблені МЛЗ є безпечними.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Jenkins TC, Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2010 Oct 15;51(8):895-903. doi: 10.1086/656431.
2. Pulgar S, Mehra M, Quintana A. The epidemiology of hospitalized cases of skin and soft tissue infection in Europe. In: Abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, Spain. 2008 April 19-22. *Clin Microbiol Infect.* 2008 May;14;Suppl 7:821.
3. DiNubile MJ, Lipsky BA. Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jun;53 Suppl 2:ii37-50. doi: 10.1093/jac/dkh202.
4. Janis JE, Harrison B. Wound healing: Part I. Basic science. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Sep;138(3 Suppl):9S-17S. doi: 10.1097/PRS.0000000000002773.
5. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008 May 15;453(7193):314-21. doi: 10.1038/nature07039.
6. Yun S, Greco V. From start to finish-a molecular link in wound repair. *Science.* 2022 Feb 11;375(6581):619-20. doi: 10.1126/science.abn7411.
7. Stan D, Tanase C, Avram M, Apetrei R, Mincu NB, Mateescu AL, et al. Wound healing applications of creams and "smart" hydrogels. *Exp Dermatol.* 2021 Sep;30(9):1218-32. doi: 10.1111/exd.14396.
8. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49(1):35-43. doi: 10.1159/000339613.
9. El-Sherbeni SA, Negm WA. The wound healing effect of botanicals and pure natural substances used in in vivo models. *Inflammopharmacology.* 2023 Apr;31(2):755-72. doi: 10.1007/s10787-023-01157-5.
10. Bernatchez SF, Bichel J. The science of skin: measuring damage and assessing risk. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2023 Apr;12(4):187-204. doi: 10.1089/wound.2022.0021.

11. Caielli S, Banchereau J, Pascual V. Neutrophils come of age in chronic inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2012 Dec;24(6):671-7. doi: 10.1016/j.coi.2012.09.008.
12. Ichihara K, Sugahara T, Akamatsu M, Sakai K, Sakai H. Rheology of  $\alpha$ -gel formed by amino acid-based surfactant with long-chain alcohol: effects of inorganic salt concentration. *Langmuir.* 2021 Jun 15;37(23):7032-8. doi: 10.1021/acs.langmuir.1c00626.
13. Mayba JN, Gooderham MJ. Review of atopic dermatitis and topical therapies. *J Cutan Med Surg.* 2017 May/Jun;21(3):227-36. doi: 10.1177/1203475416685077.
14. Wohlrab J. Topical preparations and their use in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Nov;14(11):1061-70. doi: 10.1111/ddg.13151.
15. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015 Sep 1;4(9):560-82. doi: 10.1089/wound.2015.0635.
16. Вільцанюк ОА. Ефективність застосування мазей "Офлокаїн – Дарниця®" та "Метилурацил із мірамістином" в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин. *Шпит. хірургія.* 2011;(4):56-9. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir\\_2011\\_4\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir_2011_4_16).
17. Глущенко ОМ. Вивчення асортименту м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран, на фармацевтичному ринку України . *Фармацевт. часоп.* 2020;(1):75-81.
18. Wohlrab J. Basics of topical therapy. *Hautarzt.* 2014 Mar;65(3):169-74. German. doi: 10.1007/s00105-013-2654-6.
19. Shukla SK, Sharma AK, Gupta V, Yashavarddhan MH. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J Tissue Viability.* 2019 Nov;28(4):218-22. doi: 10.1016/j.jtv.2019.09.002.
20. Beitz JM. Pharmacologic Impact (aka "Breaking Bad") of Medications on Wound Healing and Wound Development: A Literature-based Overview. *Ostomy Wound Manage.* 2017 Mar;63(3):18-35.
21. Barkin RL. The pharmacology of topical analgesics. *Postgrad Med.* 2013



- Jul;125(4 Suppl 1):7-18. doi: 10.1080/00325481.2013.1110566911.
22. Stanos SP, Galluzzi KE. Topical therapies in the management of chronic pain. *Postgrad Med.* 2013 Jul;125(4 Suppl 1):25-33. doi: 10.1080/00325481.2013.1110567111.
23. Willyard C. Unlocking the secrets of scar-free skin healing. *Nature.* 2018 Nov;563(7732):S86-8. doi: 10.1038/d41586-018-07430-w.
24. Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Apr;74(4):589-605; doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.068.
25. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Jun;117(7 Suppl):12S-34. doi: 10.1097/01.prs.0000225430.42531.
26. Farage MA. Are we reaching the limits of our ability to detect skin effects with our current testing and measuring methods for consumer products? *Contact Dermatitis.* 2005 Jun;52(6):297-303. doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00614.x.
27. Engebretsen KA, Johansen JD, Kezic S, Linneberg A, Thyssen JP. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Feb;30(2):223-49. doi: 10.1111/jdv.13301.
28. Farage MA. The prevalence of sensitive skin. *Front Med (Lausanne).* 2019 May 17;6:98. doi: 10.3389/fmed.2019.00098.
29. Misery L, Boussetta S, Nocera T, Perez-Cullell N, Taieb C. Sensitive skin in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Apr;23(4):376-81. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.03037.x.
30. Marriott M, Holmes J, Peters L, Cooper K, Rowson M, Basketter DA. The complex problem of sensitive skin. *Contact Dermatitis.* 2005 Aug;53(2):93-9. doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00653.x.
31. Saint-Martory C, Roguedas-Contios AM, Sibaud V, Degouy A, Schmitt AM, Misery L. Sensitive skin is not limited to the face. *Br J Dermatol.* 2008 Jan;158(1):130-3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08280.x.
32. Farage MA. How do perceptions of sensitive skin differ at different anatomical

- sites? An epidemiological study. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Dec;34(8):e521-30. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03487.x.
33. Misery L, Jourdan E, Huet F, Brenaut E, Cadars B, Virassamynaik S, et al.. Sensitive skin in France: a study on prevalence, relationship with age and skin type and impact on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):791-5. doi: 10.1111/jdv.14837.
34. Misery L, Loser K, Ständer S. Sensitive skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Feb;30 Suppl 1:2-8. doi: 10.1111/jdv.13532.
35. Baldi M, Reynaud R, Lefevre F, Fleury M, Scandolera A, Maramaldi G. Synergistic use of bioactive agents for the management of different skin conditions: an overview of biological activities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Feb;27(4):1450-66. doi: 10.26355/eurrev\_202302\_31385.
36. Sharma A, Khanna S, Kaur G, Singh I. Medicinal plants and their components for wound healing applications. *Futur J Pharm Sci.* 2021;7(1):1-13.
37. Pazyar N, Yaghoobi R, Rafiee E, Mehrabian A, Feily A. Skin wound healing and phytomedicine: a review. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(6):303-10. doi: 10.1159/000357477.
38. Buhé V, Vié K, Guéré C, Natalizio A, Lhéritier C, Le Gall-Ianotto C, et al.. Pathophysiological study of sensitive skin. *Acta Derm Venereol*. 2016 Mar;96(3):314-8. doi: 10.2340/00015555-2235.
39. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini Ed, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008 Jan-Feb;16(1):37-44. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x.
40. Murawala P, Tanaka EM, Currie JD. Regeneration: the ultimate example of wound healing. *Semin Cell Dev Biol*. 2012 Dec;23(9):954-62. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.09.013.
41. Gwarzo ID, Mohd Bohari SP, Abdul Wahab R, Zia A.. Recent advances and future prospects in topical creams from medicinal plants to expedite wound healing: a review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*.2022;36(1):82-94.

42. Перцев ІМ, ред.. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. Харків: Золоті сторінки,; 2010. 598 с.
43. Jin X, Imran M, Mohammed Y. Topical semisolid products-understanding the impact of metamorphosis on skin penetration and physicochemical properties. *Pharmaceutics*. 2022 Nov 17;14(11):2487. doi: 10.3390/pharmaceutics14112487.
44. Daeschlein G. Antimicrobial and antiseptic strategies in wound management. *Int Wound J*. 2013 Dec;10 Suppl 1(Suppl 1):9-14. doi: 10.1111/iwj.12175.
45. Tavakoli S, Klar AS. Advanced hydrogels as wound dressings. *Biomolecules*. 2020 Aug 11;10(8):1169. doi: 10.3390/biom10081169.
46. Fantini A, Demurtas A, Nicoli S, Padula C, Pescina S, Santi P. In vitro skin retention of crisaborole after topical application. *Pharmaceutics*. 2020 May 28;12(6):491. doi: 10.3390/pharmaceutics12060491.
47. Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J*. 2016 Jul;13 Suppl 2(Suppl 2):5-15. doi: 10.1111/iwj.12623.
48. Karppinen SM, Heljasvaara R, Gullberg D, Tasanen K, Pihlajaniemi T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Res*. 2019 Jun 5;8:F1000 Faculty Rev-787. doi: 10.12688/f1000research.18293.1.
49. Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AAA, Dudhipala N. Innovative treatment strategies to accelerate wound healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells*. 2022 Aug 6;11(15):2439. doi: 10.3390/cells11152439.
50. Zhang A, Liu Y, Qin D, Sun M, Wang T, Chen X. Research status of self-healing hydrogel for wound management: A review. *Int J Biol Macromol*. 2020 Dec 1;164:2108-23. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.08.109.
51. Schiavon M, Francescon M, Drigo D, Salloum G, Baraziol R, Tesei J, et al.. The use of integra dermal regeneration template versus flaps for reconstruction of full-thickness scalp defects involving the calvaria: A cost-benefit analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2016 Dec;40(6):901-7. doi: 10.1007/s00266-016-0703-0.

Epub 2016 Oct 3.

52. Leaper DJ, Schultz G, Carville K, Fletcher J, Swanson T, Drake R. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years?(\*). *Int Wound J*. 2012 Dec;9 Suppl 2(Suppl 2):1-19. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01097.x.
53. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020 Apr 30;8(5):101. doi: 10.3390/biomedicines8050101.
54. Boyce ST, Lalley AL. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care. *Burns Trauma*. 2018 Jan 24;6:4. doi: 10.1186/s41038-017-0103-y.
55. Chouhan D, Dey N, Bhardwaj N, Mandal BB. Emerging and innovative approaches for wound healing and skin regeneration: Current status and advances. *Biomaterials*. 2019 Sep;216:119267. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119267.
56. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol*. 1994 Apr;130(4):489-93.
57. Steele K. Topical treatments for acute and chronic wound pain #327. *J Palliat Med*. 2017 May;20(5):560-1. doi: 10.1089/jpm.2017.0010.
58. Sibbald RG, Elliott JA, Verma L, Brandon A, Persaud R, Ayello EA. Update: Topical antimicrobial agents for chronic wounds. *Adv Skin Wound Care*. 2017 Oct;30(10):438-50. doi: 10.1097/01.ASW.0000524471.28441.b9.
59. Niknam S, Tofighi Z, Faramarzi MA, Abdollahifar MA, Sajadi E, Dinarvand R, et al, Polyherbal combination for wound healing: *Matricaria chamomilla* L. and *Punica granatum* L. *Daru*. 2021 Jun;29(1):133-45. doi: 10.1007/s40199-021-00392-x.
60. Stanojevic LP, Marjanovic-Balaban ZR, Kalaba VD, Stanojevic JS, Cvetkovic, DJ. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of chamomile flowers essential oil (*Matricaria chamomilla* L.). *Journal of essential oil bearing plants*. 2018;19(8):2017-28.
61. Brown DJ, Dattner AM. Phytotherapeutic approaches to common dermatologic conditions. *Arch Dermatol*. 1998 Nov;134(11):1401-4. doi:

10.1001/archderm.134.11.1401.

62. Navarro-Rodriguez JM, Suarez-Serrano C, Martin-Valero R, Marcen-Roman Y, De-la-Casa-Almeida M. Effectiveness of topical anesthetics in pain management for dermal injuries: A systematic review. *J Clin Med*. 2021 Jun 7;10(11):2522. doi: 10.3390/jcm10112522.
63. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Mar;50(3):265-82. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00936.x.
64. Walton EW. Topical phytochemicals: applications for wound healing. *Adv Skin Wound Care*. 2014 Jul;27(7):328-32; quiz 333-4. doi: 10.1097/01.ASW.0000450101.97743.0f.
65. Shah A, Amini-Nik S. The role of phytochemicals in the inflammatory phase of wound healing. *Int J Mol Sci*. 2017 May 16;18(5):1068. doi: 10.3390/ijms18051068.
66. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother Res*. 2006 Jul;20(7):519-30. doi: 10.1002/ptr.1900.
67. Miraj S, Alesaeidi S. A systematic review study of therapeutic effects of *Matricaria recuitta* chamomile (chamomile). *Electron Physician*. 2016 Sep 20;8(9):3024-31. doi: 10.19082/3024.
68. Rezaie A, Mohajeri D, Zarkhah A, Nazeri M. Comparative assessment of *Matricaria chamomilla* and zinc oxide on healing of experimental skin wounds on rats. *Ann Biol Res*. 2012;3(1):550-60.
69. Jarrahi M. An experimental study of the effects of *Matricaria chamomilla* extract on cutaneous burn wound healing in albino rats. *Nat Prod Res*. 2008 Mar 20;22(5):422-7. doi: 10.1080/14786410701591713.
70. Singh O, Khanam Z, Misra N, Srivastava MK. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. *Pharmacogn Rev*. 2011 Jan;5(9):82-95. doi: 10.4103/0973-7847.79103.
71. Sen CK. Human wounds and its burden: An updated compendium of estimates.

- Adv Wound Care (New Rochelle). 2019 Feb 1;8(2):39-48. doi: 10.1089/wound.2019.0946.
72. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, et al. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*. 2001 Mar 22;410(6827):471-5. doi: 10.1038/35068566.
73. Klein S, Schreml S, Dolderer J, Gehmert S, Niederbichler A, Landthaler M, et al. Evidence-based topical management of chronic wounds according to the T.I.M.E. principle. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Sep;11(9):819-29. doi: 10.1111/ddg.12138.
74. Leaper D, Assadian O, Edmiston CE. Approach to chronic wound infections. *Br J Dermatol*. 2015 Aug;173(2):351-8. doi: 10.1111/bjd.13677.
75. Patel S, Maheshwari A, Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *J Wound Care*. 2016 Jan;25(1):46-55. doi: 10.12968/jowc.2016.25.1.46.
76. Choi E, Nahm FS, Han WK, Lee PB, Jo J. Topical agents: a thoughtful choice for multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol*. 2020 Oct;73(5):384-93. doi: 10.4097/kja.20357.
77. Hamed R, Farhan A, Abu-Huwaij, R, Mahmoud NN, Kamal A. Lidocaine microemulsion-laden organogels as lipid-based systems for topical delivery. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2020;15:521-34.
78. Berger C, Rossaint J, Van Aken H, Westphal M, Hahnenkamp K, Zarbock A. Lidocaine reduces neutrophil recruitment by abolishing chemokine-induced arrest and transendothelial migration in septic patients. *J Immunol*. 2014 Jan 1;192(1):367-76. doi: 10.4049/jimmunol.1301363.
79. Ali A, Ali A, Rahman MA, Warsi MH, Yusuf M, Alam P. Development of nanogel loaded with lidocaine for wound-healing: Illustration of Improved Drug Deposition and Skin Safety Analysis. *Gels*. 2022 Jul 26;8(8):466. doi: 10.3390/gels8080466.
80. Підлісний ОВ, Тарасенко ВО, Соломенний АМ. Технологічні аспекти

створення МЛЗ для лікування гнійних ран. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики; 2020 Трав 15-16; Одеса. Одеса; 2020. с. 23-8.

81. Hurtley S, Hines PJ, Mueller KL, Culotta E. Skin. From bench to bedside. Introduction. *Science*. 2014 Nov 21;346(6212):932-3. doi: 10.1126/science.346.6212.932.

82. Iermolenko TI, Kryvoshapka OV, Pautina OI. Dynamics of the cytokine blood profile under the effect of wound healing medicinal products with different mechanisms of action in the experiment. *Клін. фармація*. 2018;22(1):44-9.

83. Patel A, Bell M, O'Connor C, Inchley A, Wibawa J, Lane ME. Delivery of ibuprofen to the skin. *Int J Pharm*. 2013 Nov 30;457(1):9-13. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.019.

84. Kang L, Jun HW. Formulation and efficacy studies of new topical anesthetic creams. *Drug Dev Ind Pharm*. 2003 May;29(5):505-12. doi: 10.1081/ddc-120018639.

85. Gee CM, Watkinson AC, Nicolazzo JA, Finnin BC. The effect of formulation excipients on the penetration and lateral diffusion of ibuprofen on and within the stratum corneum following topical application to humans. *J Pharm Sci*. 2014 Mar;103(3):909-19. doi: 10.1002/jps.23850.

86. Carrer V, Alonso C, Pont M, Zanuy M, Córdoba M, Espinosa S, et al. Effect of propylene glycol on the skin penetration of drugs. *Arch Dermatol Res*. 2020 Jul;312(5):337-52. doi: 10.1007/s00403-019-02017-5.

87. Wenkers BP, Lippold BC. Skin penetration of nonsteroidal antiinflammatory drugs out of a lipophilic vehicle: influence of the viable epidermis. *J Pharm Sci*. 1999 Dec;88(12):1326-31. doi: 10.1021/js990032o.

88. Saino V, Monti D, Burgalassi S, Tampucci S, Palma S, Allemandi D, et al. Optimization of skin permeation and distribution of ibuprofen by using nanostructures (coagels) based on alkyl vitamin C derivatives. *Eur J Pharm Biopharm*. 2010 Nov;76(3):443-9. doi: 10.1016/j.ejpb.2010.08.004.

89. Madison KC. Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J*

- Invest Dermatol. 2003 Aug;121(2):231-41. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.
90. Bose P, Jana A, SanketMandal SC. Transdermal drug delivery system: Review and future. *Annals of RSCB*. 2021;25(2):3420-36.
91. Oliveira R, Almeida IF. Patient-centric design of topical dermatological medicines. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Apr 19;16(4):617. doi: 10.3390/ph16040617.
92. Von Stebut E. Significance of topical therapy in clinical situations. Location-dependent principles. *Hautarzt*. 2014 Mar;65(3):186-91. doi: 10.1007/s00105-013-2657-3.
93. Vaughn AR, Clark AK, Sivamani RK, Shi VY. Natural oils for skin-barrier repair: Ancient compounds now backed by modern science. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Feb;19(1):103-17. doi: 10.1007/s40257-017-0301-1.
94. Poljšak N, Kreft S, Kočevar Glavač N. Vegetable butters and oils in skin wound healing: Scientific evidence for new opportunities in dermatology. *Phytother Res*. 2020 Feb;34(2):254-69. doi: 10.1002/ptr.6524.
95. Chang RK, Raw A, Lionberger R, Yu L. Generic development of topical dermatologic products, Part II: quality by design for topical semisolid products. *AAPS J*. 2013 Jul;15(3):674-83. doi: 10.1208/s12248-013-9472-8.
96. Kawana M, Miyamoto M, Ohno Y, Kihara A. Comparative profiling and comprehensive quantification of stratum corneum ceramides in humans and mice by LC/MS/MS. *J Lipid Res*. 2020 Jun;61(6):884-95. doi: 10.1194/jlr.RA120000671.
97. hen Y, Quan P, Liu X, Wang M, Fang L. Novel chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;9(2):51-64.
98. Buhse L, Kolinski R, Westenberger B, Wokovich A, Spencer J, Chen CW, et al. Topical drug classification. *Int J Pharm*. 2005 May 13;295(1-2):101-12. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.01.032.
99. Hunter AM, Grigson C, Wade A. Influence of topically applied menthol



cooling gel on soft tissue thermodynamics and arterial and cutaneous blood flow at rest. *Int J Sports Phys Ther.* 2018 Jun;13(3):483-92.

100. Namjoshi S, Dabbaghi M, Roberts MS, Grice JE, Mohammed Y. Quality by design: development of the quality target product profile (QTPP) for semisolid topical products. *Pharmaceutics.* 2020 Mar 23;12(3):287. doi: 10.3390/pharmaceutics12030287.

101. Wu K., Yeoh T., Hsieh Y.-L., Osborne DW, eds. The role of microstructure in topical drug product development. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 109-54.

102. Jung N, Namjoshi S, Mohammed Y, Grice JE, Benson HAE, Raney SG, et al. Application of confocal raman microscopy for the characterization of topical semisolid formulations and their penetration into human skin Ex Vivo. *Pharm Res.* 2022 May;39(5):935-48. doi: 10.1007/s11095-022-03245-7.

103. Arora S, Clarke J, Tsakalozou E, Ghosh P, Alam K, Grice JE et al. Mechanistic modeling of in vitro skin permeation and extrapolation to in vivo for topically applied metronidazole drug products using a physiologically based pharmacokinetic model. *Mol Pharm.* 2022 Sep 5;19(9):3139-52. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00229.

104. Janus E, Ossowicz P, Kleboko J, Nowak A, Duchnik W, Kucharski Ł, et al. Enhancement of ibuprofen solubility and skin permeation by conjugation with L-valine alkyl esters. *RSC advances.* 2020;10(13):7570-84.

105. Hadgraft J, Whitefield M, Rosher PH. Skin penetration of topical formulations of ibuprofen 5%: an in vitro comparative study. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003 May-Jun;16(3):137-42. doi: 10.1159/000069759.

106. Nguyen HT, Nguyen LT, Ha AC, Huynh PD. Evaluation of Ibuprofen Prolonged Release Of Biomedical PLA-PEG-PLA Hydrogel via Degradation Mechanism. *Int J Biomater.* 2023 Apr 27;2023:5005316. doi: 10.1155/2023/5005316.

107. Oh L, Yi S, Zhang D, Shin SH, Bashaw E. In vitro skin permeation methodology for over-the-counter topical dermatologic products. *Ther Innov Regul*

Sci. 2020 May;54(3):693-700. doi: 10.1007/s43441-019-00104-3.

108. Osborne DW, Musakhanian J. Skin penetration and permeation properties of Transcutol®-Neat or diluted mixtures. *AAPS PharmSciTech*. 2018 Nov;19(8):3512-33. doi: 10.1208/s12249-018-1196-8.

109. Haq A, Michniak-Kohn B. Effects of solvents and penetration enhancers on transdermal delivery of thymoquinone: permeability and skin deposition study. *Drug Deliv*. 2018 Nov;25(1):1943-9. doi: 10.1080/10717544.2018.1523256.

110. Sapra B, Jain S, Tiwary AK. Percutaneous permeation enhancement by terpenes: mechanistic view. *AAPS J*. 2008;10(1):120-32. doi: 10.1208/s12248-008-9012-0.

111. Muhammad F, Wiley J, Riviere JE. Influence of some plant extracts on the transdermal absorption and penetration of marker penetrants. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017 Mar;36(1):60-6. doi: 10.3109/15569527.2016.1147456.

112. Berking C, Werfel T, Schwarz T. 15 Jahre *Derma Update*. *hautnah dermatologie*/ 2022;38(Suppl 1):3-4.

113. Tapfumaneyi P, Imran M, Mohammed Y, Roberts MS. Recent advances and future prospective of topical and transdermal delivery systems. *Frontiers in Drug Delivery*. 2022;2:957732.

114. Mohammed Y, Holmes A, Kwok PCL, Kumeria T, Namjoshi S, Imran M, et al. Advances and future perspectives in epithelial drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022 Jul;186:114293. doi: 10.1016/j.addr.2022.114293.

115. Roberts MS, Cheruvu HS, Mangion SE, Alinaghi A, Benson HAE, Mohammed Y, et al. Topical drug delivery: History, percutaneous absorption, and product development. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Oct;177:113929. doi: 10.1016/j.addr.2021.113929.

116. Barkin RL. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs: The importance of drug, delivery, and therapeutic outcome. *Am J Ther*. 2015 Sep-Oct;22(5):388-407. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182459abd.

117. Irvine J, Afrose A, Islam N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Dev Ind Pharm*. 2018 Feb;44(2):173-83. doi:

10.1080/03639045.2017.1391838.

118. Tong QJ, Hammer KD, Johnson EM, Zegarra M, Goto M, Lo TS. A systematic review and meta-analysis on the use of prophylactic topical antibiotics for the prevention of uncomplicated wound infections. *Infect Drug Resist.* 2018 Mar 16;11:417-25. doi: 10.2147/IDR.S151293.

119. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics.* 2020 Aug 5;12(8):735. doi: 10.3390/pharmaceutics12080735.

120. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010 Mar;89(3):219-29. doi: 10.1177/0022034509359125.

121. Inoue Y, Hasegawa M, Maekawa T, Le Pavoux A, Asano Y, Abe M, et al. The wound/burn guidelines - 1: Wounds in general. *J Dermatol.* 2016 Apr;43(4):357-75. doi: 10.1111/1346-8138.13276.

122. Janowska A, Papa G, Romanelli M, Davini G, Oranges T, Stocco C, et al. 5% Lidocaine hydrochloride cream for wound pain relief: A multicentre observational study. *J Invest Surg.* 2022 Jan;35(1):49-52. doi: 10.1080/08941939.2020.1821134.

123. Murphree RW. Impairments in skin integrity. *Nurs Clin North Am.* 2017 Sep;52(3):405-17. doi: 10.1016/j.cnur.2017.04.008.

124. Давтян ЛЛ, Олифирова ТФ, Руденко ВВ, Малецкая ЗВ. Изменение параметров высвобождения метилурацила в зависимости от выбранной основы. *Рецепт.* 2013;(4):89-95.

125. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jan 5;5(1):a023267. doi: 10.1101/cshperspect.a023267.

126. Rosen J, Landriscina A, Friedman AJ. Principles and approaches for optimizing therapy with unique topical vehicles. *J Drugs Dermatol.* 2014 Dec;13(12):1431-5.

127. Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Apr;74(4):607-25; quiz 625-6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.070.

128. Podorozhna MG, Gladukh YeV, Stepanenko SV. Analysis of the domestic market of medicinal products for the use in the second phase of wound healing = Аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів для використання на другій фазі ранового процесу. *Фармац. часоп.* 2020;(3):38-45.
129. Kondratskyi A, Glushchenko O., Butkevych T. Analysis of pharmaceutical workers recommendations for wound-healing drugs in Ukraine. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* 2021;(3):P13-22.
130. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.* 2020 Sep;10(9):200223. doi: 10.1098/rsob.200223.
131. Peppin JF, Albrecht PJ, Argoff C, Gustorff B, Pappagallo M, Rice FL, et al. Skin matters: a review of topical treatments for chronic pain. Part two: Treatments and applications. *Pain Ther.* 2015 Jun;4(1):33-50. doi: 10.1007/s40122-015-0032-z.
132. Соломенний АМ. Вивчення якісного складу сучасних ранозагоюючих засобів на основі декаметоксину та метилурацилу (2023). *Proceedings, The current stage of development of scientific and technological progress.* 2023. с. 44–50. <https://doi.org/10.30890/2709-1783.2023-25-01-024>.
133. Rezaie F, Momeni-Moghaddam M, Naderi-Meshkin H. Regeneration and repair of skin wounds: various strategies for treatment. *Int J Low Extrem Wounds.* 2019 Sep;18(3):247-61. doi: 10.1177/1534734619859214.
134. Chin JS, Madden L, Chew SY, Becker DL. Drug therapies and delivery mechanisms to treat perturbed skin wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019 Sep-Oct;149-150:2-18. doi: 10.1016/j.addr.2019.03.006.
135. Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: A review of current management and treatments. *Adv Ther.* 2017 Mar;34(3):599-610. doi: 10.1007/s12325-017-0478-y.
136. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res.* 2017;58(1-2):81-94. doi: 10.1159/000454919.

137. Гладышев ВВ, редактор. Фармацевтическая технология экстемпоральных лекарственных средств: учеб. для студ. фармац. фак. Днепропетровск: Экономика; 2014. 375 с.
138. Тихонов ОІ, редактор. Біофармація: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. фак. вищ. мед. навч. закл. - Харків: НФАУ: Золоті сторінки; 2010. 238 с.
139. Stanekzai A, Sudhakar CK, Zhakfar AM, Karan VS. Recent approaches in transdermal drug delivery system. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019;12(9):4550-8.
140. Watkinson RM, Herkenne C, Guy RH, Hadgraft J, Oliveira G, Lane ME. Influence of ethanol on the solubility, ionization and permeation characteristics of ibuprofen in silicone and human skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(1):15-21. doi: 10.1159/000183922.
141. Ossowicz-Rupniewska P, Nowak A, Kleboko J, Janus E, Duchnik W, Adamiak-Giera U, et al. Assessment of the effect of structural modification of ibuprofen on the penetration of ibuprofen from pentravan® (semisolid) formulation using human skin and a transdermal diffusion test model. *Materials (Basel)*. 2021 Nov 11;14(22):6808. doi: 10.3390/ma14226808.
142. Raney SG, Franz TJ, Lehman PA, Lionberger R, Chen ML. Pharmacokinetics-based approaches for bioequivalence evaluation of topical dermatological drug products. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Nov;54(11):1095-106. doi: 10.1007/s40262-015-0292-0.
143. Ostashchenko T. Staging of the wound process and medical and biological requirements to drugs for local treatment of wounds. In: *Proceedings of the XVII International scientific and practical conference Multidisciplinary academic notes. Theory, methodology and practice*. 2022 May 03-06; Tokyo. Tokyo; 2022. p. 727-9. doi: 10.46299/ISG.2022.1.17.
144. Ostashchenko T. Aspects technologiques et biopharmaceutiques du Développement de médicaments doux pour le Traitement des plaies infectées. In: *Proceedings of the XII International scientific and practical conference Actual*

priorities of modern science, education and practice. 2022 March 29-April 01; Paris. Paris, 2022. p. 649-50. doi: 10.46299/ISG.2022.1.12.

145. Остащенко ТМ, Луцька АВ. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу. Фармацевт. журн. 2022;77(4):75-83. doi: 10.32352/0367-3057.4.22.08.

146. Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. Державна фармакопея України. 2-е вид. Харків: Укр. наук. фарм. центр якості лікар. засобів; 2020. Доп. 4. 600 с.

147. Ляпунов М, Георгієвський В, Безугла О, Пасічник М, Кричевська О, Піотровська А, та ін., розроб. Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка: настанова 42-3.1:2004 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012 [оновлено 2012 Лют 10; цитовано 2023 Листоп 24]. Доступно: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-1-2004>.

148. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10): настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2011 [цитовано 2023 Листоп 21]. 30 с. Доступно: <https://www.dls.gov.ua/>.

149. Георгієвський В, Ляпунов М, Безугла О, Піотровська А, Гризодуб О, Кричевська О, та ін., розроб. Лікарські засоби. Настанова з якості. Випробування стабільності: настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012 [оновлено 2012 Лют 10; цитовано 2023 Листоп 20]. Доступно: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-3-2004/>.

150. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2011 [цитовано 2023 Листоп 21]. 42 с. Доступно: <https://www.dls.gov.ua/>.

151. Перцев ІМ, ред. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. Харків: Золоті сторінки; 2016. 720 с.

152. Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення

- Державна Фармакопея України. 1-е вид. Харків: Укр. наук. фарм. центр якості лікар. засобів; 2008. Доп. 2. 620 с.
153. Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення. Державна Фармакопея України. 1-е вид. Харків; 2004. Доп. 1. 520 с.
154. Остащенко ТМ, Соломенний АМ, Томчук ВВ, Шматенко ОП, Кортинюк РС, Давтян ЛЛ, та ін.; Укр. військ.-мед. акад., Нац. ун-т охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Прикладні аспекти фітотерапевтичної рецептури: навч. посіб. Київ: Людмила; 2023. 371 с
155. European Pharmacopoeia Commission. European pharmacopoeia. 7th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2010.
156. European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia. 6th ed: Strasbourg: Council of Europe, 2009. 3223 p.
157. Остащенко ТМ. Розробка методик оцінки технологічної якості лікарського засобу у формі мазі. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(2):100-5. doi: 10.46847/ujmm.2023.2(4)- 100.
158. Остащенко ТМ, Комаровська-Порохнявець ОЗ, Лубенець ВІ. Антимікробна активність фармацевтичної композиції залежно від технології виготовлення. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(3):148-52. doi 10.46847/ujmm.2023.3(4)-148.
159. Про лікарські засоби: закон України від 04.04.96 р. № 124/96-вр (із змінами) [Інтернет]. [оновлено 2024 Січ 01; цитовано 2024 Січ 10]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>.
160. Стефанов ОВ, ред. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. Київ: Авіцена; 2001. 528 с.
161. European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.
162. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів: наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944 [Інтернет].

[оновлено 2010 Берез 21; цитовано 2023 Січ 14]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text>.

163. Стефанов О, Бухтіарова Т, Коваленко В, Соловійов А, Бондаренко Л, Шаяхметова Г, розроб Настанова. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика: настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012 [оновлено 2012 Лют 10; цитовано 2023 Листоп 24]. Доступно: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-6-0-2008/>.

164. Остащенко ТМ. Фармакологічні дослідження як доказова база терапевтичної ефективності та безпечності лікарського засобу у формі крему. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(1):157-61. doi: 10.46847/ujmm.2022.4(3).

165. Остащенко Т. Вивчення фармакологічних досліджень терапевтичної ефективності та безпечності лікарського засобу у формі крему. В: Тези доп. наук.-практ. конф. молодих вчених Укр. військ.-мед. акад. Актуальні аспекти військової охорони здоров'я – наукові досягнення молоді. 2023 Трав 18-19; Київ. Київ: УВМА; 2023. Ч. II. с. 62-4.

166. Остащенко Т. Вивчення гострої токсичності фармацевтичної композиції антимікробної дії для лікування ран. In: Proceedings of the XVI International scientific and practical conference Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them; 2022 April 26-29; Athens, Greece. Athens; 2022. p. 552-4. doi: 10.46299/ISG.2022.1.16.

167. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Tarasenko V. Medical and pharmaceutical care of the wounded and injured. Arch Pharm Pract. 2023 Jan-March;14(1):92-8. <https://doi.org/10.51847/EB13mZuG4W>.

168. Ostashchenko T. Features and consequences of combat injuries in military servants. In: Proceeding of the XX International scientific and practical conference Problems of science and practice, tasks and ways to solve them; 2022 May 24-26; Warsaw, Poland. Warsaw; 2022. p. 592-3. doi: 10.46299/ISG.2022.1.20.

169. Ostashchenko T. Theoretical aspects creation of soft medicines for treatment of wounds. Trends and prospects of scientific thought in medicine: collective



monograph. In: International Science Group. Boston: Primedia eLaunch; 2022. p. 162-80. doi: 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1.

170. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Solomennyi A., Snizhynskyi S, Prystupiuk L., Davtian L., Drozdova A. [170market in Ukraine. Pharmacophore, 2023 14(4): 64-4. <https://doi.org/10.51847/ckKmTd2Lm8> (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка та узагальнення отриманих результатів).

171. Остащенко ТМ. Вивчення фармакокінетичних показників лікарського засобу під умовною назвою «МІЛР-крем» методом *in vivo*. Укр. журн. військ. медицини. 2023; 4(4):150-5. DOI:10.46847/ujmm.2023.4(4)-150.

172. Остащенко Т. Доцільність фармацевтичної розробки лікарських засобів анестезуючої та протизапальної дії для лікування ранового процесу. Укр. журн. військ. медицини. 2022;3(3 Дод. Матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю Академічні читання імені Володимира Паська в рамках 31-ої Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH 2022; Київ; 2022 Жовт 06):127.

173. Остащенко ТМ, Луцька АВ. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу. Фармацевт. журн. 2022;77(4):75-83. doi: 10.32352/0367-3057.4.22.08.

174. Остащенко Т. Підходи до вибору оптимального складу основи мазі. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Запорізький фармацевтичний форум–2022. 2022 Листоп 17-18; Запоріжжя. Запоріжжя: Запоріж. держ. мед. ун-т; 2022. с. 74.

175. Остащенко ТМ, Дроздова АО. Біль, місцеві анестетики та лікарські препарати В: Тези доп. X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича Сучасні досягнення фармацевтичної технології. 2023 Трав 10-11; Харків. Харків; 2023. с. 74.

176. Лікування інфікованої рани - 5 речей, які потрібно пам'ятати [Інтернет]. [оновлено 2023 Квіт 13 10; цитовано 2023 Листоп 14]. Доступно: <https://hartmann24.com.ua/likuvannya-infikovanoi-rani-5-rechey-yaki-potribno-pamyatati/>.
177. Остащенко ТМ. Технологічні стадії виробництва лікарського засобу у формі крему під умовною назвою «МІЛР-крем». Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(3 Дод Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю Академічні читання імені Володимира Паська в рамках 32-ої Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH 2022; Київ; 2022 Жовт 04-05):116-7.
178. Anton Paar GmbH [Internet]. [updated 2023 June 17 10; cited 2023 Nov 14]. Available form: <https://wiki.anton-paar.com/en/articles/>.
179. Патент України на корисну модель №155359 «Спосіб одержання мазі для лікування ран у хірургічній практиці» від 21.02.2024
180. Заявка на винахід а2023 03281 «Мазь комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії для лікування ран у хірургічній практиці», яка пройшла формальну експертизу та проходить кваліфікаційну експертизу.
181. Bautista F, De Santos JM, Puig J., Manero O. Understanding thixotropic and antithixotropic behavior of viscoelastic micellar solutions and liquid crystalline dispersions. I. The model. *J Nonnewton Fluid Mech.* 1999;80(2-3):93-113.
182. Carvalho FC, Calixto G, Hatakeyama IN, Luz GM, Gremião MP, Chorilli M. Rheological, mechanical, and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013 Nov;39(11):1750-7. doi: 10.3109/03639045.2012.734510.
183. De Souza Mendes PR., Thompson RL. A unified approach to model elasto-viscoplastic thixotropic yield-stress materials and apparent yield-stress fluids. *Rheologica Acta.* 2013 Jul;52(7):673-94.
184. Pisal PB, Patil SS, Pokharkar VB. Rheological investigation and its correlation with permeability coefficient of drug loaded carbopol gel: influence of

- absorption enhancers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013 Apr;39(4):593-9. doi: 10.3109/03639045.2012.692377.
185. Sosnik A, Seremeta KP. Polymeric hydrogels as technology platform for drug delivery applications. *Gels.* 2017 Jul 3;3(3):25. doi: 10.3390/gels3030025.
186. Остащенко ТМ, Дроздова АО. Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів. *Фармацевт. журн.* 2022;77(3):71-6. doi: 10.32352/0367-3057.3.22.08.
187. Давтян ЛЛ, Коритнюк РС, Білоклицька ГФ, Руденко ВВ, Дзюбан НФ. та ін. *Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії: учб. посіб. Київ: Основа; 2005. 90 с.*
188. Лисенко ВМ, Лисенко ОВ, уклад. *Методичні вказівки до виконання практичних робіт з основ наукової діяльності навчального процесу для студентів напрямку підготовки "Машинобудування" спеціальностей 131 "Прикладна механіка" та 133 "Галузеве машинобудування". Кропивницький: ЦНТУ; 2018. 82 с.*
189. Весельська ОЯ, Спасьонова ЛМ. *Сучасні інструментальні методи досліджень в технології кераміки та скла: підруч. для студентів спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія», освітньої програми «Хімічні технології неорганічних в'язучих речовин, кераміки, скла та полімерних і композиційних матеріалів». Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського; 2023. 158 с.*
190. Білай ІМ, Крайдашенко ОВ. *Основи фармакодинаміки та фармакокінетики у клінічній фармації: навч. посіб. для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація». Запоріжжя: ЗДМУ. 2019. 86 с.*

## **ДОДАТКИ**

Додаток А<sub>1</sub>

ЗАТВЕРДЖЕНО

Директор ПАТ

«ХФЗ «Червона Зірка»

Грутаєв І. В.

20 23 р.

АКТ АПРОБАЦІЇ  
 проекту технологічного регламенту  
 на виробництво «МІЛР-крем»  
 по 30 г в тубах алюмінієвих

На базі ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка» (м. Харків) в умовах дільниці виробництва цеху м'яких лікарських форм проведено апробацію проекту технологічного регламенту на виробництво «МІЛР-крем» та отримано дослідну серію лікарського засобу «МІЛР-крем».

Запропоновані розробниками технологічний процес та контроль критичний стадії «МІЛР-крем» відтворюються у промислових умовах дільниці цеху ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка».

Лікарський засіб «МІЛР-крем» є продуктом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика під керівництвом проф. А. О. Дроздової (аспірант – Остащенко Т.М.).

Начальник ВКЯ  
 д. фарм.н., професор  
 аспірант кафедри

Світлана БАНТЮКОВА  
 Анна ДРОЗДОВА  
 Тетяна ОСТАЩЕНКО

Додаток А<sub>2</sub>

ЗАТВЕРДЖЕНО

Директор ПАТ

«ХФЗ «Червона Зірка»

Трутаєв І. В.

20 23 р.

## ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОМИСЛОВИЙ РЕГЛАМЕНТ

(проект)

на виробництво «МІЛР-крем» по 30 г  
в тубах алюмінієвихТПР 64- 2023  
(чинний разом з ДВД)Термін дії до «18» 12 2023 р.

Регламент є власністю ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»  
і не може бути повністю або частково відтворений,  
поширений без дозволу ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»

## Додаток А3

ЗАТВЕРДЖЕНО  
 Начальник Військово-медичного клінічного  
 центру Західного регіону  
 Головний лікар медичної служби  
 Володимир КНИГИНИЦЬКИЙ  
 «17» лютого 2023 року

**ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ**  
 по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу  
 «МІЛР-крем» для зовнішнього застосування

**Склад:**

Ібупрофен	4,0
Метилурацил	4,0
СО2 екстракт ромашки	4,0
Лідокаїна гідрохлорид	2,0
Кислота стеаринова	3,0
МСГ	3,0
Цетиловий спирт	2,0
Na-КМЦ	2,0
Emulight	1,0
ПЕГ 400	7,0
Масло вазелінове	20,0
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: кафедра фармацевтичної технології і біофармації  
 Національного університету охорони здоров'я  
 імені П.Л. Шупика  
 д. фарм. н., професор – Анна ДРОЗДОВА  
 аспірант кафедри Тетяна ОСТАЩЕНКО

Інтелектуальна власність розробників

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків, допустимі в

### Продовження Додатку А<sub>3</sub>

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків, допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі криогелю.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у м'яких лікарських формах, при виготовленні масовим способом	
Прописана маса, г	Відхилення, %
До 0,1	+/- 20
Від 0,1 до 0,2	+/- 15
Від 0,2 до 0,3	+/- 12
Від 0,3 до 0,5	+/- 10
Від 0,5 до 0,8	+/- 8
Від 0,8 до 1,0	+/- 7
Від 1,0 до 2,0	+/- 6
Від 2,0 до 10,0	+/- 5
Понад 10,0	+/- 3

Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм	
Прописана маса, г	Відхилення, %
До 5	+/- 15
Від 5 до 10	+/- 10
Від 10 до 20	+/- 8
Від 20 до 30	+/- 7
Від 30 до 50	+/- 5
Від 50 до 100	+/- 3
Понад 100	+/- 2

#### 6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор  
аспірант



Анна ДРОЗДОВА

Тетяна ОСТАЩЕНКО



## Додаток А4

ЗАТВЕРДЖЕНО  
 Начальник Військово-медичного клінічного  
 центру Південного регіону  
 полковник медичної служби  
 Роман КАЛЬЧУК  
 «11» Квітня 2023 року

**ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ**  
 по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу  
 «МІЛР-крем» для зовнішнього застосування

**Склад:**

Ібупрофен		4,0
Метилурацил		4,0
СО2 екстракт ромашки		4,0
Лідокаїна гідрохлорид		2,0
Кислота стеаринова		3,0
МСГ		3,0
Цетиловий спирт		2,0
Na-КМЦ		2,0
Emulight		1,0
ПЕГ 400		7,0
Масло вазелінове		20,0
Вода очищена	до	100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: кафедра фармацевтичної технології і біофармації  
 Національного університету охорони здоров'я  
 імені П.Л. Шупика  
 д. фарм. н., професор – Анна ДРОЗДОВА  
 аспірант кафедри Тетяна ОСТАЩЕНКО

Інтелектуальна власність розробників

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків, допустимі в

## Продовження Додатку А<sub>4</sub>

масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі криогелю.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у м'яких лікарських формах, при виготовленні масовим способом	
<i>Протисана маса, г</i>	<i>Відхилення, %</i>
До 0,1	+/- 20
Від 0,1 до 0,2	+/- 15
Від 0,2 до 0,3	+/- 12
Від 0,3 до 0,5	+/- 10
Від 0,5 до 0,8	+/- 8
Від 0,8 до 1,0	+/- 7
Від 1,0 до 2,0	+/- 6
Від 2,0 до 10,0	+/- 5
Понад 10,0	+/- 3

Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм	
<i>Протисана маса, г</i>	<i>Відхилення, %</i>
До 5	+/- 15
Від 5 до 10	+/- 10
Від 10 до 20	+/- 8
Від 20 до 30	+/- 7
Від 30 до 50	+/- 5
Від 50 до 100	+/- 3
Понад 100	+/- 2

### 6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

**Термін придатності.** 2 роки.

### Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор  
аспірант



 Анна ДРОЗДОВА

Тетяна ОСТАЩЕНКО

## Додаток А5

ЗАТВЕРДЖЕНО

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру  
 «Головний військовий клінічний госпіталь»  
 генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК

«12» червня 2017 року



**ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ**  
 по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу  
 «МІЛР-крем» для зовнішнього застосування

**Склад:**

Ібупрофен		4,0
Метилурацил		4,0
СО2 екстракт ромашки		4,0
Лідокаїна гідрохлорид		2,0
Кислота стеаринова		3,0
МСГ		3,0
Цетиловий спирт		2,0
Na-КМЦ		2,0
Emulight		1,0
ПЕГ 400		7,0
Масло вазелінове		20,0
Вода очищена	до	100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: кафедра фармацевтичної технології і біофармації  
 Національного університету охорони здоров'я  
 імені П.Л. Шупика  
 д. фарм. н., професор – Анна ДРОЗДОВА  
 аспірант кафедри Тетяна ОСТАЩЕНКО

Інтелектуальна власність розробників

## Продовження Додатку А<sub>5</sub>

масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі криогелю.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у м'яких лікарських формах, при виготовленні масовим способом	
Прописана маса, г	Відхилення, %
До 0,1	+/- 20
Від 0,1 до 0,2	+/- 15
Від 0,2 до 0,3	+/- 12
Від 0,3 до 0,5	+/- 10
Від 0,5 до 0,8	+/- 8
Від 0,8 до 1,0	+/- 7
Від 1,0 до 2,0	+/- 6
Від 2,0 до 10,0	+/- 5
Понад 10,0	+/- 3

Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм	
Прописана маса, г	Відхилення, %
До 5	+/- 15
Від 5 до 10	+/- 10
Від 10 до 20	+/- 8
Від 20 до 30	+/- 7
Від 30 до 50	+/- 5
Від 50 до 100	+/- 3
Понад 100	+/- 2

### 6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

**Термін придатності.** 2 роки.

### Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор  
аспірант


Анна ДРОЗДОВА

Тетяна ОСТАЩЕНКО

Додаток Б<sub>1</sub>

ЗАТВЕРДЖЕНО

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру  
“Головний військовий клінічний госпіталь”  
генерал-майор медичної служби  
Анатолій КАЗМІРЧУК

« 12 » грудня 2017 року

## АКТ

## АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації на тему «Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії» були використані при опрацюванні технології виробництва (виготовлення) лікарського засобу для лікування ран згідно розроблених технологічних інструкцій.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб «МІЛР-крем» відповідає показникам якості.

Заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру  
“Головний військовий клінічний госпіталь” з медичного постачання  
полковник медичної служби

Руслан ПРИГУЛА

Додаток Б<sub>2</sub>

ЗАТВЕРДЖЕНО

Начальник Військово-медичного клінічного  
центру Західного регіону  
полковник медичної служби

Володимир КНИГИНИЦЬКИЙ

2023 року

## АКТ

## АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації на тему «Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії» були використані при опрацюванні технології виробництва (виготовлення) лікарського засобу для лікування ран згідно розроблених технологічних інструкцій.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб «МІЛР-крем» відповідає показникам якості.

Заступник начальника Військово-медичного  
клінічного центру Західного регіону  
з медичного постачання  
полковник медичної служби

Оксана МАГАЛЬ

Додаток Б<sub>3</sub>

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Начальник Військово-медичного клінічного  
центру Південного регіону  
полковник медичної служби  
Роман КАЛЬЧУК  
« 11 » жовтня 2023 року



## АКТ

## АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації на тему «Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії» були використані при опрацюванні технології виробництва (виготовлення) лікарського засобу для лікування ран згідно розроблених технологічних інструкцій.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб «МІЛР-крем» відповідає показникам якості.

Заступник начальника Військово-медичного  
клінічного центру Південного регіону  
з медичного постачання  
полковник медичної служби



Андрій ДЯДІЧКІН

Додаток В<sub>1</sub>

ЗАТВЕРДЖЕНО  
 Начальник Військово-медичного клінічного  
 центру Західного регіону  
 полковник медичної служби  
 Володимир КНИГИНИЦЬКИЙ  
 «11» жовтня 2023 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення м'яких лікарських засобів місцево-анестезуючої та протизапальної дії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ.

3. **Автори:** Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Луцька А. В.

4. **Джерела інформації:**

4.1. Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів: Фармацевтичний журнал 77(3) 2022. - С. 71-77.

4.2. Ostaschenko T. Theoretical aspects creation of soft medicines for treatment of wounds: Trends and prospects of scientific thought in medicine Collective monograph Boston 2022 P. 162-180.

4.3. Остащенко Т. М., Луцька А. В. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу

**Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** «30» вересня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами.		

1. **Зауваження, пропозиції:** немає.

*Відповідальний за впровадження:*

Заступник начальника Військово-медичного клінічного центру Західного регіону

з медичного постачання

полковник медичної служби

«11» жовтня 2023 року



Оксана МАГАЛЬ



Додаток В<sub>2</sub>

ЗАТВЕРДЖЕНО

Начальник Національного військово-медичного  
клінічного центру «Головний військовий  
клінічний госпіталь»  
генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК  
«12» жовтня 2023 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення м'яких лікарських засобів місцево-анестезуючої та протизапальної дії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ.

3. **Автори:** Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Луцька А. В.

4. **Джерела інформації:**

4.1. Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів: Фармацевтичний журнал 77(3) 2022. - С. 71-77.

4.2. Ostaschenko T. Theoretical aspects creation of soft medicines for treatment of wounds: Trends and prospects of scientific thought in medicine Collective monograph Boston 2022 P. 162-180.

4.3. Остащенко Т. М., Луцька А. В. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу

**Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** «11» вересня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами.		

1. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру

«Головний військовий клінічний госпіталь» з медичного постачання

полковник медичної служби

«12» жовтня 2023 року



Руслан ПРИТУЛА

Додаток В<sub>3</sub>

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Начальник Військово-медичного клінічного  
центру Південного регіону  
полковник медичної служби  
Роман КАЛЬЧУК  
«11» жовтня 2023 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення м'яких лікарських засобів місцево-анестезуючої та протизапальної дії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ.

3. **Автори:** Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Луцька А. В.

4. **Джерела інформації:**

4.1. Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів: Фармацевтичний журнал 77(3) 2022. - С. 71-77.

4.2. Ostaschenko T. Theoretical aspects creation of soft medicines for treatment of wounds: Trends and prospects of scientific thought in medicine Collective monograph Boston 2022 P. 162-180.

4.3. Остащенко Т. М., Луцька А. В. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу

**Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** «11» жовтня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами.		

1. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:  
Заступник начальника Військово-медичного  
клінічного центру Південного регіону  
з медичного постачання  
полковник медичної служби  
«11» жовтня 2023 року

Андрій ДЯДІЧКІН

Додаток В<sub>4</sub>

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії,  
доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ

2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університетохорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Остащенко Т.М.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Остащенко Т.М., Комаровська-Порохнявець О.З., Лубенець В.І. Антимікробна активність фармацевтичної композиції залежно від технології виготовлення. Український журнал військової медицини. 4.2023; (3), С. 148-152. (DOI –10.46847/ujmm.2023.3(4)-148.

3.2. Остащенко Т.М. Фармакологічні дослідження як доказова база терапевтичної ефективності та безпечності лікарського засобу у формі крему. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(1):157-61. doi: 10.46847/ujmm.2022.4(3)-157.

3.3. Остащенко Т.М. Розробка методик оцінки технологічної якості лікарського засобу у формі мазі. Український журнал військової медицини. 2.2023; (4), С. 100-105. (DOI – 10.46847/ujmm.2023.2(4)-100

3.4. Остащенко Т.М, Дроздова А.О. Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів. Фармацевт. журн. 2022;77(3):71-6. doi: 10.32352/0367-3057.3.22.08.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.

5. **Термін впровадження:** « 12 » вересня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій.		

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри військової фармації

Української військово-медичної академії, протокол № 15 від 17.11.2023 р.

« 12 » вересня 2023 р.

**Відповідальний за впровадження:**

ТВО начальника кафедри військової фармації

Української військово-медичної академії,

доктор фармацевтичних наук, професор

Олександр ШМАТЕНКО

Додаток В<sub>5</sub>

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Перший проректор НУОЗ України  
імені П. Л. Шупика  
член-кор. НАМН України  
проф. Юрій ВДОВИЧЕНКО  
«29» 11 2023 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Отащенко ТМ.
  - 2.1. Отащенко ТМ., Комаровська-Порохнявець ОЗ., Лубенець В. І. Антимікробна активність фармацевтичної композиції залежно від технології виготовлення. Український журнал військової медицини. 4.2023; (3), С. 148-152. (DOI –10.46847/ujmm.2023.3(4)-148.
  - 2.2. Отащенко ТМ, Дроздова АО. Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів. Фармацевт. журн. 2022;77(3):71-6. doi: 10.32352/0367-3057.3.22.08.
  - 2.3. Отащенко ТМ, Луцька АВ. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу. Фармацевт. журн. 2022;77(4):75-83. doi: 10.32352/0367-3057.4.22.08.
  - 2.4. Отащенко ТМ. Фармакологічні дослідження як доказова база терапевтичної ефективності та безпечності лікарського засобу у формі крему. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(1):157-61. doi: 10.46847/ujmm.2022.4(3)-157.
  - 2.5. Отащенко ТМ. Розробка методик оцінки технологічної якості лікарського засобу у формі мазі. Український журнал військової медицини. 2.2023; (4), С. 100-105. (DOI – 10.46847/ujmm.2023.2(4)-100
- Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.
3. **Термін впровадження:** «19» травня 2023 року.
4. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій.		

5. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:  
Завідуючий кафедри фармацевтичної технології  
і біофармації НУОЗ України  
імені П. Л. Шупика  
доктор фармацевтичних наук, професор  
«29» січня 2023 року

Лена ДАВТЯН

Додаток В<sub>6</sub>

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
доктор медичних наук, професор

Вадим ВІЗІР

«15» листопада 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії.
- Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Отащенко ТМ.
- 3.1. Отащенко ТМ, Дроздова АО. Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів. Фармацевт. журн. 2022;77(3):71-6. doi: 10.32352/0367-3057.3.22.08..
- 3.2. Отащенко ТМ. Розробка методик оцінки технологічної якості лікарського засобу у формі мазі. Український журнал військової медицини. 2.2023; (4), С. 100-105. (DOI – 10.46847/ujmm.2023.2(4) - 100
- Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.
- Термін впровадження:** «30» листопада 2023 року.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій.		

- Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри технології ліків  
Запорізького державного медичного університету  
доктор фармацевтичних наук, професор  
«29» листопада 2023 року

Віталій ГЛАДИШЕВ

## Додаток В7

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького  
доц. Ірина СОЛОНІНКО



«04» 12 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Остащенко Т.М.

**3. Джерела інформації:**

3.1. Medical and Pharmaceutical Care of the Wounded and Injured / T. Ostashchenko, A. Lutska, V. Tomchuk et al. *Arch Pharm Pract.* 2023. V.14(1). P. 92-8; (DOI – 10.51847/EV13mZuG4W)

3.2. Остащенко Т. М. Розробка методик оцінки технологічної якості лікарського засобу у формі мазі. Український журнал військової медицини. 2023. №2 (4). С. 100-105. DOI – 10.46847/ujmm.2023.2(4)□100

3.3. Остащенко Т.М., Луцька А.В. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу. *Фармацевт. журн.* 2022. № 77 (4). P. 75-83. doi: 10.32352/0367-3057.4.22.08.

**4. Впроваджено:** У навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації при вивченні теми з промислової технології лікарських «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування».

**5. Термін впровадження:** 2022-2023 н.р.

**6. Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри.		

**Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри технології ліків і біофармації  
ЛНМУ імені Данила Галицького

Катерина ВАЩЕНКО

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації  
ЛНМУ імені Данила Галицького, д. фарм. н., професор

Світлана БІЛОУС

Додаток В<sub>8</sub>

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи  
Національного університету  
«Львівська політехніка»

Олег ДАВИДЧАК

12 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Отащенко Т.М.

2.1. Отащенко Т.М., Комаровська-Порохнявець О.З., Лубенець В.І. Антимікробна активність фармацевтичної композиції залежно від технології виготовлення. Український журнал військової медицини. 4.2023; (3), С. 148-152.

2.2. Отащенко Т.М. Розробка методик оцінки технологічної якості лікарського засобу у формі мазі. Український журнал військової медицини. 2.2023; (4), С. 100-105.

2.3. Отащенко Т.М., Дроздова А.О. Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів. Фармацевт. журн. 2022;77(3):71-6.

4. **Впроваджено** для використання в навчальному процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології при вивченні відповідних тем з освітньої компоненти «Аптечна технологія ліків» для студентів 3 курсу спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація».

5. **Термін впровадження** з 04.09.2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій.		

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
технології біологічно активних сполук,  
фармації та біотехнології  
Національного університету  
«Львівська політехніка»  
доктор хімічних наук, професор  
«07» листопада 2023 року

 Віра ЛУБЕНЕЦЬ

Додаток В<sub>9</sub>

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Ректор Одеського національного медичного  
університету  
Валерій ЗАПОРОЖАН



«29» листопада 2023 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Отащенко ТМ.

**2.1.** Отащенко ТМ., Комаровська-Порохнявець ОЗ., Лубенець В. І. Антимікробна активність фармацевтичної композиції залежно від технології виготовлення. Український журнал військової медицини. 4.2023; (3), С. 148-152. (DOI –10.46847/ujmm.2023.3(4)-148.

**2.2.** Отащенко ТМ. Розробка методик оцінки технологічної якості лікарського засобу у формі мазі. Український журнал військової медицини. 2.2023; (4), С. 100-105. (DOI – 10.46847/ujmm.2023.2(4)-100

**2.3.** Отащенко ТМ, Дроздова АО. Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів. Фармацевт. журн. 2022;77(3):71-6. doi: 10.32352/0367-3057.3.22.08..

**3. Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри організації та економіки фармації з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету.

**4. Термін впровадження:** «30» жовтня 2023 року.

**5. Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій.		

**6. Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

*Відповідальний за впровадження:*

Професор кафедри організації та економіки фармації  
з післядипломною підготовкою

Одеського національного медичного університету

доктор фармацевтичних наук, професор

«29» листопада 2023 року



Ліана УНГУРЯН



Додаток В<sub>10</sub>

Затверджую  
 Професор, Національного технічного університету  
 «Харківський політехнічний інститут» з науково-  
 педагогічної роботи, професор

Олександр ТРУШ

«29» листопада 2023 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університетохорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Отащенко ТМ.
- 3.1. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Tarasenko V. Medical and Pharmaceutical Care of the Wounded and Injured Arch Pharm Pract. 2023;14(1):92-8: DOI-10.51847/EB13mZuG4W
- 3.2. Отащенко ТМ. Розробка методик оцінки технологічної якості лікарського засобу у формі мазі. Український журнал військової медицини. 2.2023; (4), С. 100-105. DOI – 10.46847/ujmm.2023.2(4)-100
3. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри загальної фармації Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут».
4. **Термін впровадження:** «29» листопада 2023 року.
5. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій.		

6. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кафедри загальної фармації  
 Національного технічного університету  
 «Харківський політехнічний інститут», доцент  
 «29» листопада 2023 року

Ігор ГРУБНИК

Додаток Г<sub>1</sub>

ДУ «ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ  
ІМ. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ»

ЗАТВЕРДЖУЮ  
директор ІНП  
проф. Караченцев Ю. І.



ЗВІТ

ПРО ПРОВЕДЕННЯ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ МАЗІ, КРЕМУ ТА  
СУПОЗИТОРІЇВ

Керівник доклінічних досліджень  
проф. Малова Н. Г

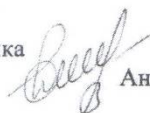
Відповідальний виконавець  
ст. н. співробітник, к.фарм.н.  
Спиридонов А. В.

Харків 2023

Продовження Додатку Г<sub>1</sub>

За токсикологічними властивостями розроблені лікарські засоби (супозиторії, крем, мазь) відносяться до малонебезпечних сполук, не мають шкірно-резорбтивних та сенсibiliзуючих властивостей, не подразнюють слизові оболонки очей та шкіряні покрови.

професор кафедри фармацевтичної технології  
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика  
д.фарм.н., професор



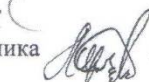
Анна ДРОЗДОВА

аспірант кафедри фармацевтичної технології  
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика



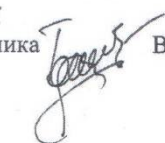
Тетяна ОСТАЩЕНКО

аспірант кафедри фармацевтичної технології  
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика



Анна ЛУЦЬКА

аспірант кафедри фармацевтичної технології  
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика



Володимир ТОМЧУК

Додаток Г<sub>2</sub>

Планіметричні показники антиальтеративної активності модельних зразків мазі та препаратів порівняння на моделі шкіряних ран у щурів

Дні лікування	Показник	Група тварин									
		1	2	3	5	7	9	11	13	15	17
1	S	102	101	102	102	101	100	101	101	102	102
3	S	100	97	87	88	83	82	84	93	85	86
	V	1,96	3,96	14,71	13,73	18,00	18,00	17,00	8,00	17,00	16,00
5	S	98	91	79	75	73	66	80	86	72	83
	V	3,92	9,90	22,55	27,00	28,00	34,00	20,79	15,00	30,00	19,00
7	S	87	73	54	53	49	47	67	75	51	73
	V	14,70	27,72	47,06	49,00	54,46	53,00	34,00	26,00	51,00	29,00
9	S	81	58	31	31	28	22	38	58	38	48
	V	20,59	42,57	69,61	71,00	73,00	78,00	63,00	43,00	64,00	54,00
11	S	63	32	20	11	7	4	16	36	11	24
	V	38,23	68,32	80,39	91,00	94,00	96,00	85,00	65,00	91,00	78,00
13	S	33	11	9	5	-	-	7	15	4	13
	V	67,65	89,11	91,18	97,00	100	100	94,00	86,00	98,00	89,00
15	S	18	6	-	-			-	4	-	2
	V	82,35	94,06	100	100			100	97,00	100	100
17	S	2	-						-		-
	V	98,02	100						100		100

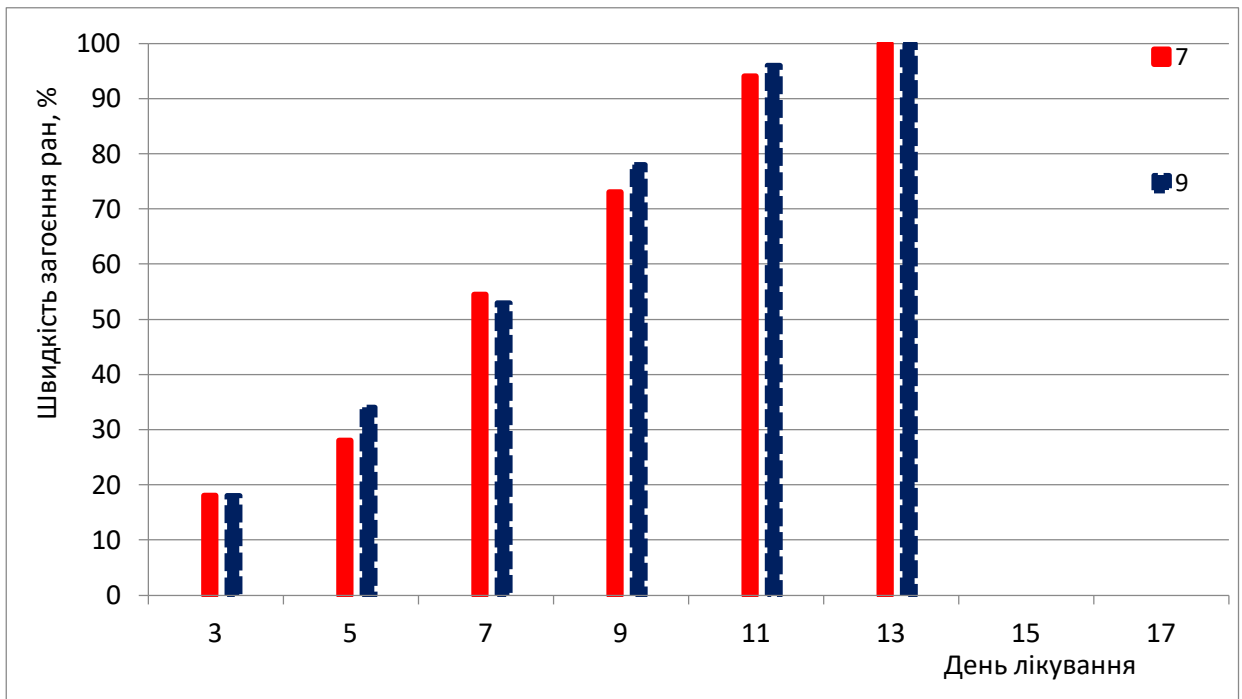
Додаток Г<sub>3</sub>

Рисунок. Діаграма швидкості загоєння ран протягом терміну лікування модельними зразками 7 і 9 (номери кривих відповідають номерам зразків у табл. 3.10)

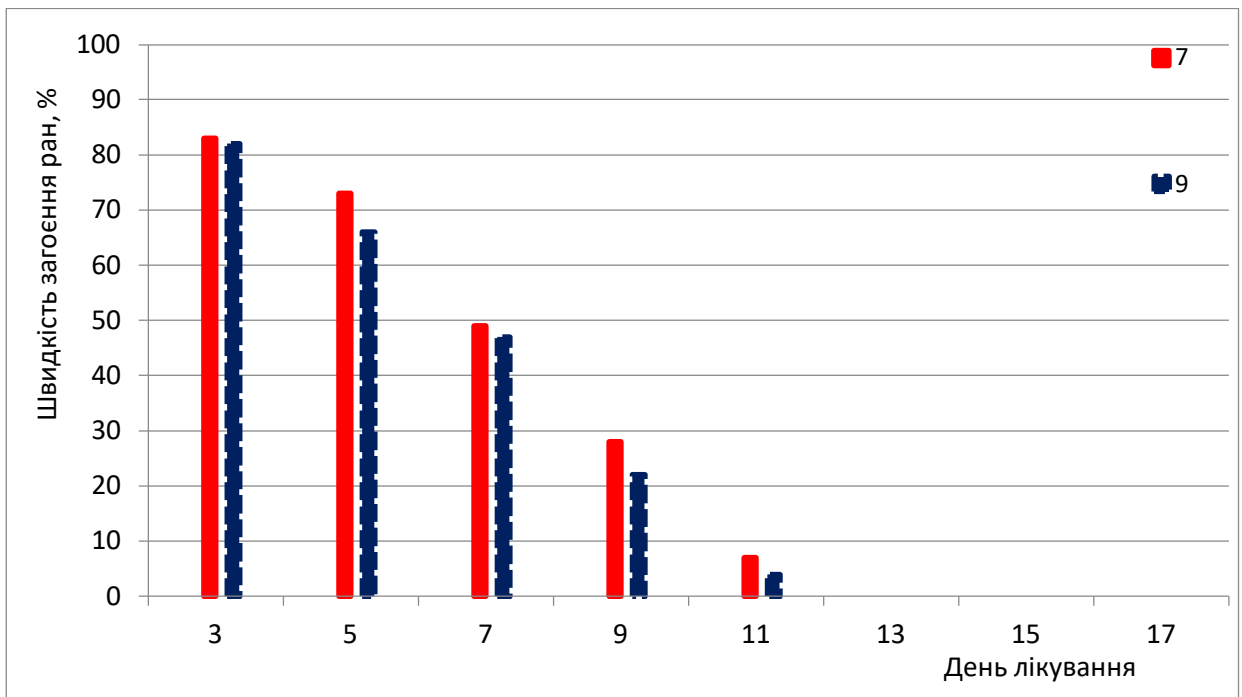


Рисунок. Діаграма площі ран протягом терміну лікування модельними зразками 7, і 9 (номери кривих відповідають номерам зразків у табл. 3.10)

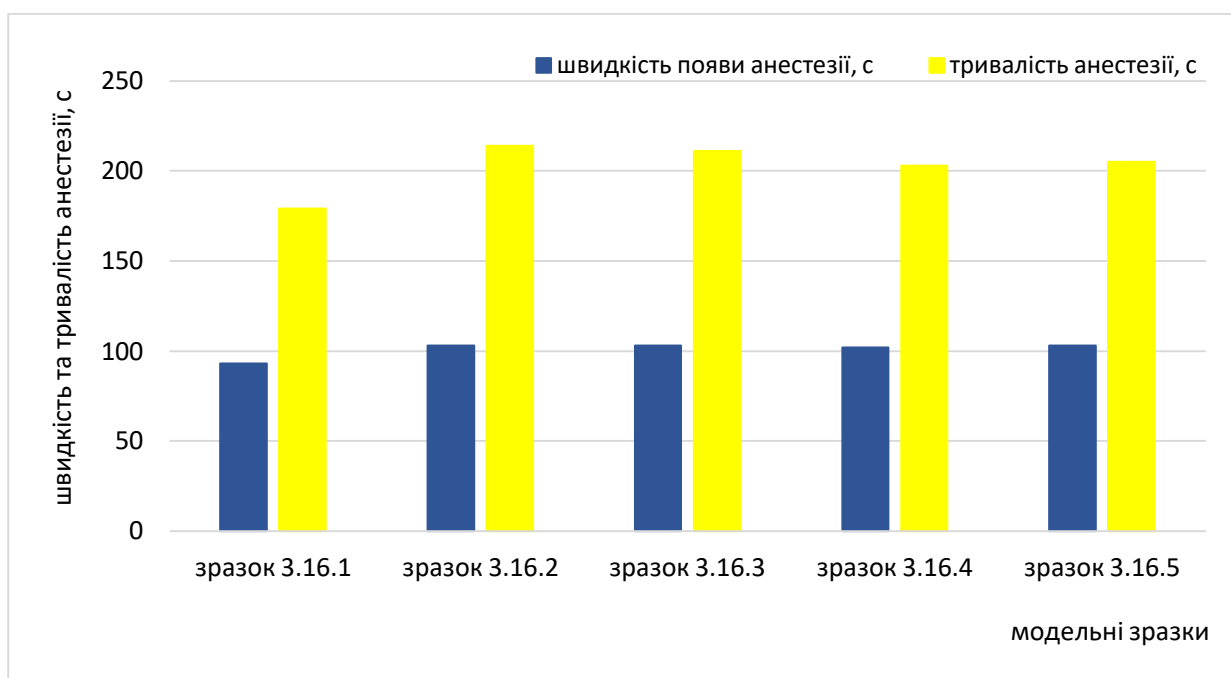
Додаток Г<sub>4</sub>

Рисунок. Діаграма залежності швидкості та тривалості анестезії від складу модельних зразків



Продовження Додатку Д<sub>1</sub>

Кількісний вміст													
Лідокаїна гідрохлорид	20 мг/г (при нормі 19,6 – 20,4 мг/г при випуску та 19,0 – 21,0 мг/г при зберігання протягом 27 міс)	19,93±1,13	19,95±1,67	19,95±0,39	19,95±3,17	19,95±3,43	19,96±2,67	19,97±2,17	19,98±2,96	19,98±1,67	19,98±2,36	19,99±2,18	19,99±2,44
Ібупрофен	40 мг/г (при нормі 39,2 – 40,9 мг/г при випуску та 38,0 – 42,0 мг/г при зберігання протягом 27 міс)	39,89±3,21	39,89±2,26	39,88±2,43	39,89±1,58	39,89±2,31	39,89±3,17	39,91±2,74	39,91±3,12	39,91±3,24	39,92±1,45	39,93±2,51	39,94±3,42
Метилупацил	40 мг/г (при нормі 39,2 – 40,9 мг/г при випуску та 38,0 – 42,0 мг/г при зберігання протягом 27 міс)	39,98±1,58	39,99±3,03	40,01±3,11	40,01±2,17	40,01±2,78	40,02±2,93	40,02±2,72	40,02±2,68	40,03±1,71	40,02±3,09	40,02±1,68	40,03±2,85
СО <sub>2</sub> екстракт ромашки (хамазулен)	40 мг/г (при нормі 39,2 – 40,9 мг/г при випуску та 38,0 – 42,0 мг/г при зберігання протягом 27 міс)	40,11±3,10	40,11±3,13	40,11±3,21	40,12±2,31	40,11±3,06	40,12±2,75	40,11±2,73	40,10±2,91	40,11±3,41	40,11±3,25	40,13±3,27	40,013±3,32
Мікробіологічна чистота	допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 <sup>2</sup> мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) в 1 г. Не допускається наявність ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій в 1 г. Не допускається наявність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г. Не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г.	<10 <sup>2</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
pH	5,5 – 7,0	6,3±1,10	6,3 ±1,17	6,3±1,31	6,4±1,46	6,3±1,32	6,3±1,91	6,3±1,10	6,4±0,60	6,4±1,74	6,5±1,47	6,5±2,10	6,4±2,11
Маса вмісту контейнера	Маса вмісту кожної туби повинно бути від 28,80 г до 31,20 г; середня маса вмісту 10 туб - від 29,61 г до 30,39 г	30,1±0,2	30,2±0,9	30,2±0,4	30,2±0,5	30,1±0,7	30,5±0,8	30,4±0,4	30,5±0,9	30,4±1,3	30,4±1,4	30,4±0,7	30,5±1,7





Продовження Додатку Д<sub>2</sub>

Кількісний вміст													
Лідокаїна гідрохлорид	20 мг/г (при нормі 19,6 – 20,4 мг/г при випуску та 19,0 – 21,0 мг/г при зберігання протягом 27 міс)	19,87±0,73	19,88±0,51	19,85±0,39	19,89±1,13	19,92±2,11	19,87±1,13	19,87±1,11	19,93±1,47	19,94±1,72	19,93±1,17	19,98±2,14	19,97±1,63
Ібупрофен	40 мг/г (при нормі 39,2 – 40,9 мг/г при випуску та 38,0 – 42,0 мг/г при зберігання протягом 27 міс)	39,82±0,73	39,82±1,34	39,82±2,13	39,84±1,19	39,83±2,21	39,85±1,27	39,86±3,04	39,85±2,72	39,87±3,04	39,87±2,24	39,89±1,74	39,92±2,27
Метилупацил	40 мг/г (при нормі 39,2 – 40,9 мг/г при випуску та 38,0 – 42,0 мг/г при зберігання протягом 27 міс)	40,02±2,73	40,01±2,14	40,02±2,53	40,04±2,56	40,03±3,04	40,05±2,13	40,02±2,79	40,06±2,64	40,05±2,24	40,05±3,21	40,05±2,47	40,07±2,65
СО <sub>2</sub> екстракт ромашки (хамазулен)	40 мг/г (при нормі 39,2 – 40,9 мг/г при випуску та 38,0 – 42,0 мг/г при зберігання протягом 27 міс)	39,97±3,10	39,96±2,94	39,98±2,58	40,01±3,22	40,01±2,47	39,98±3,09	39,99±2,74	40,03±3,11	40,04±2,68	40,02±2,79	40,04±3,14	40,02±2,72
Мікробіологічна чистота	допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 <sup>2</sup> мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) в 1 г. Не допускається наявність ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій в 1 г. Не допускається наявність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г. Не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г.	<10 <sup>2</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
pH	5,5 – 7,0	6,5±0,21	6,5±0,27	6,3±0,17	6,4±0,21	6,4±0,24	6,0±0,21	6,8±0,24	6,8±0,27	6,6±0,17	6,5±1,20	6,5±0,10	6,5±1,14
Маса вмісту контейнера	Маса вмісту кожної туби повинно бути від 28,80 г до 31,20 г; середня маса вмісту 10 туб - від 29,61 г до 30,39 г	30,0±0,2	30,2±0,5	30,3±0,7	30,0±0,3	30,1±1,1	29,5±1,2	30,0±1,3	30,1±0,9	30,0±0,7	30,4±1,4	30,2±0,5	30,3±1,3

Додаток Е<sub>1</sub>

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА  
**КОМІСІЯ З ПИТАНЬ ЕТИКИ**  
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, тел.: (38044) 205-49-87

**Висновок етичної експертизи**

на доклінічне дослідження «Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії», відповідальний дослідник – аспірант кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика  
Остащенко Тетяна Миколаївна

На засіданні комісії з питань етики НУОЗ України імені П.Л. Шупика були розглянуті інформація про дослідника, протокол доклінічного дослідження та ін. матеріали доклінічного дослідження «Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії» (протокол № 12 від 29.11.2021).

Експерти комісії з питань етики НУОЗ України імені П.Л. Шупика прийняли рішення схвалити проведення даного доклінічного дослідження, що відповідає міжнародним нормативним актам та законам України: «Основам законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про лікарські засоби» (1996), «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), «Про захист персональних даних» (2010), «Про вищу освіту» (2017); «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», №244 від 1.03.2012, а також Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» № 690, від 23.09.2009 р., (зі змінами №523, 12.07.2012; №304, 06.05.2014; №966, 18.12.2014; №639, 01.10.2015), Наказу МОЗ України «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (у редакції наказу МОЗ України, № 523, від 12.07.2012).

В голосуванні взяли участь:

- д.філос.н., проф. **Пустовіт С. В.** – голова
- к.мед.н., доц. **Марков Ю.І.** – заступник голови
- д.філос.н., проф. **Бойченко Н.М.** – вчений секретар

Члени комісії:

- д.мед.н., проф. **Весова О.П.**
- **Гордієнко О.В.**
- д.мед.н., проф. **Карагодіна О.Г.**
- к.філос.н., доц. **Остапенко Б.І.**
- д.мед.н., проф. **Саволук С.І.**
- асистент **Сторожчук Ю.О.**

Голова комісії з питань етики  
д.філос.н., професор

Відповідальний секретар



С. В. Пустовіт

Н. В. Коваленко

Додаток Е<sub>2</sub>

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА  
КОМІСІЯ З ПИТАНЬ ЕТИКИ ТА АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ  
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04118**

**ВИСНОВОК**

етичної експертизи та дотримання вимог академічної доброчесності дисертаційного дослідження «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців», аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації **Остащенко Т. М.** на етапі завершення виконання дослідження (протокол № 2/21 від 23.02.2024). Комісія з питань етики та академічної доброчесності НУОЗ України імені П. Л. Шупика на своєму засіданні розглянула матеріали та провела експертну оцінку завершеного дисертаційного дослідження «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців», аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації **Остащенко Т. М.**

Попередню експертизу проводили: д. фарм. н., проф. Соловйов С. О. та к. фарм. н., доц. Гетало О. В..

Участь в обговоренні матеріалів дослідження прийняли усі члени комісії, які в своїх виступах підтвердили, що матеріали, які є результатом виконання дисертаційного дослідження «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців»,

відповідають вимогам статей 3 та 44 Основ законодавства України про охорону здоров'я, статей 7 та 8 Закону України «Про лікарські засоби», Закону України «Про захист персональних даних», Закону України «Про наукову та науково-технічну діяльність», Закону України «Про науково-технічну експертизу, СОУ НАН 73.1-001:2011 (Стандарт Національної академії наук України чинний від 2012-01-01) Організація і проведення науково-дослідних робіт; постанов КМУ від 06.03.2019 № 167 «Про присудження ступеня доктора філософії» та від 23.03.2016 № 261 «Про затвердження Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)»; наказів МОЗ України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації»; від 23.03.2009 № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики»; від 16.02.2009 № 95 «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів»; Стандартів МОЗ України «Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», «Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008», «Настанова. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», Етичного кодексу працівників та осіб, які навчаються в НУОЗ України імені П. Л. Шупика та Кодексу академічної доброчесності НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

На підставі експертного оцінювання та обговорювання матеріалів дисертаційного дослідження комісія прийняла

**РІШЕННЯ:**

1. матеріали, що є результатом завершеного дисертаційного дослідження «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців», відповідають сучасним нормам організації та проведення наукових досліджень, в яких дотримано принципи етики, біоетики та академічної доброчесності;

2. текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним: всі текстові співпадіння мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних джерел; робота не містить ніяких маніпуляцій з алфавітом, зміни букв, прихованого тексту тощо;

3. використання здобувачем своїх наукових праць у тексті дисертації, без посилання на ці праці, відповідно до п.9 постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої Вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» не є плагіатом, оскільки з метою висвітлення основних наукових результатів дисертації ці праці попередньо були опубліковані та вказані здобувачем в анотації дисертації.

Голова комісії

Вчений секретар



Сергій САВОЛЮК

Наталія СЕРЬОГНА

## Додаток Ж

