

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра аптечної та промислової технології ліків

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ АНТИМІКРОБНОГО З ЦЕРІЮ
ДІОКСИДОМ»

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 98 ФЗА
226 «Фармація, промислова фармація»

(шифр і назва напрямку підготовки, спеціальності)

Холоденко Юлія Анатоліївна

(прізвище та ініціали)

Науковий керівник к. фарм. н. Глуценко О.М.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент: канд. біол. наук, асистентка кафедри хімії ліків
та лікарської токсикології Виноградова К.Г.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
Розділ 1 КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ОПІКОВИХ ВРАЖЕНЬ ШКІРИ (огляд літератури)	7
1.1 Характеристика, класифікація, перша невідкладна допомога при опікових враженнях шкіри	7
1.2 Фармакологічна активність церію діоксиду	11
1.3 Сучасний стан розробки та дослідження асортименту ранозагоювальних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України	15
Резюме	20
Розділ 2 Загальна характеристика об'єктів та методів дослідження	21
2.1 Об'єкти дослідження	21
2.2 Методи дослідження	25
Висновки до розділу 2	26
Розділ 3 ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСПЕКТИВНОСТІ ТА РОЗРОБКА НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПІКІВ: ГЕЛЮ АНТИМІКРОБНОГО З ЦЕРІЮ ДІОКСИДОМ	27
3.1 Аналіз перспективності розробки гелю антимікробної дії з церію діоксидом	27
3.2 Обґрунтування складу гелю антимікробного з церію діоксидом	30
3.3 Розробка технології гелю антимікробного з церію діоксидом	33
Висновки до розділу 3	39
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	42
SUMMARY	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – Активні фармацевтичні інгредієнти;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДФУ – Державна Фармакопея України;

ЛЗ – Лікарські засоби;

ЛП – Лікарські препарати;

ЛФ – Лікарська форма;

МЛЗ – М'які лікарські засоби;

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;

НЦД – Наночастинки діоксиду церію;

ОХ – Опікова хвороба

ВСТУП

Опікова хвороба – актуальна проблема нашої країни. Опікові травми впливають на життя мільйонів людей у всьому світі та є одними із найпоширеніших видів травм. Щорічно близько шести мільйонів людей звертаються в лікарні за першою невідкладною допомогою, проте більша їх частина лікується в домашніх умовах.

При стаціонарному та амбулаторному лікуванні опіків першого ступеня після первинної обробки опікової рани застосовують вологовисихаючі пов'язки з розчинами антисептиків: розчину диоксидину 0,5 %, розчину йодопірону 1 %, розчину йодобаку 5 %, після чого в комплексній терапії використовують м'які лікарські засоби вироблені на водорозчинних основах.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України наявний широкий асортимент зареєстрованих ранозагоювальних лікарських засобів, що використовуються в комплексній терапії ранового процесу, але вони представлені переважно моно препаратами виробленими на гідрофобних основах, які не завжди можуть бути використані в терапії першої стадії ранового процесу. Це обумовлює необхідність пошуку і розробки нових комбінованих лікарських засобів різних форм випуску антимікробної дії.

Мета і завдання дослідження

Мета дослідження – експериментально обґрунтувати та розробити склад гелю антимікробного з церію діоксидом.

Для досягнення мети досліджень потрібно вирішити наступні завдання:

1. дослідити дані літературних джерел з фармакотерапії опікових ран;
2. вивчити асортимент групи ранозагоювальних лікарських засобів;
3. визначити перспективність розробки м'якого лікарського засобу на основі наночастинок: розчину церію діоксиду;

4. розробити оптимальний склад гелю з наночастинками: розчином церію діоксиду.

Об'єкти дослідження – літературні джерела, що містять інформацію про опікові хвороби, склад і властивості засобів на основі наночастинок: розчину церію діоксиду, допоміжні речовини, що використовувались при виробництві м'якого лікарського засобу, виготовлені зразки гелів з розчином церію діоксиду.

При проведенні теоретичних і експериментальних досліджень були використані наступні методи досліджень: аналіз даних літератури щодо фармакотерапії опікових ран, контент-аналіз зареєстрованих ранозагоювальних препаратів з Державного реєстру лікарських засобів, довідника Компендіум 2023 р., експериментальні зразки гелю підлягали органолептичному та фізичному контролю: перевірялися зовнішній вигляд зразків, колір, запах; визначалась загальна маса та однорідність виготовлених гелів.

Предмет дослідження – розробка складу гелю антимікробного з наночастинками церію діоксиду.

Новизна та значення отриманих результатів.

Обґрунтовано і підібрано склад м'якого лікарського засобу, проведені дослідження з розробки експериментальних зразків гелю антимікробного з наночастинками церію діоксиду.

Практичне значення отриманих результатів

Експериментальні дослідження з розробки складу та технології гелю антимікробного з наночастинками церію діоксиду відтворювані і можуть використовуватися у виробництві м'яких лікарських засобів на основі наночастинок в умовах аптек.

Апробація результатів дослідження.

Частину результатів досліджень кваліфікаційної роботи оприлюднені на Науково-практичній конференції з міжнародною участю «*Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*»,

присвяченій 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. м. Київ, 19-20 грудня 2023 року.

За результатами проведених досліджень опубліковано тези доповідей:

1. Троценко Є.П., Холоденко Ю.А., Глущенко О. М., Полова Ж.М. Перспективність використання наночастинок діоксиду церію в фармацевтичній розробці м'якого лікарського засобу. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», 19-20 грудня (Київ, 2023). Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. С. 348-349.

Структура випускної кваліфікаційної роботи.

Випускна кваліфікаційна робота розміщена на 50 сторінках друкованого тексту, має зміст, перелік умовних позначень, вступ, три розділи, висновки до розділів та загальні висновки, список використаних джерел. Випускна кваліфікаційна робота ілюстрована 2 таблицями та 8 рисунками, містить 46 використаних джерел літератури.

Розділ 1 КОРотКА ХАРАКТЕРИСТИКА ОПіКОВИХ ВРАЖЕНЬ ШкіРИ (огляд літератури)

1.1 Характеристика, класифікація, перша невідкладна допомога при опікових ураженнях шкіри

За минулий рік в Україні кількість зареєстрованих випадків звернень до комбустіологічних відділень з причини опіків дорівнювала 55 тисяч дорослих і близько 10,5 тисяч дітей, з них госпіталізовано половину дорослих і 93% постраждалих дітей [1-4].

За даними літератури, за останні п'ять років збільшилася кількість критичних і тотальних опіків, які потребують стаціонарного лікування і хірургічного втручання. Встановлено, що опіки виникають переважно в побутових умовах, 30 % потерпілих приходиться на дітей, багато термічних уражень отримують люди літнього віку [1-4].

Сьогодні в Україні функціонує тридцять два опікових відділення, але є проблема організації окремих дитячих комбустіологічних відділень. За даними літературних джерел, перебування дорослого з опіковою хворобою в стаціонарі в середньому триває сімнадцять, а дитини – тринадцять днів, у випадку критичних або тотальних опіків – до тридцяти двох днів.

Опік лат. «combustio» – пошкодження шкіри і/або слизових оболонок, спричинене впливом тепла, електричного струму, хімічних речовин та радіації.

Як правило, опіки класифікують за характером травмуючого агента, площею враження і патологоанатомічними змінами в опіковій рані.

Залежно від того, яким фактором спровокований опік, розрізняють термічні, променеві, комбіновані, хімічні, електричні, термохімічні і електротермічні враження шкіри.

Причини опіків є різні: опік може статися внаслідок впливу:

✓ вогню;

- ✓ гарячої рідини або пари;
- ✓ гарячого металу, скла або інших предметів;
- ✓ електричного струму;
- ✓ радіації (рентгенівське випромінювання або променева терапія);
- ✓ ультрафіолету (прямих сонячних променів або впливу солярію);
- ✓ концентрованих розчинів хімічних речовин.

При огляді постраждалого визначають площу опікової поверхні, розмір враження та призначають лікування.

Найбільш простим, точними і доступним способом визначення площі враження є метод Уоллеса.

Залежно від розміру ділянки враження опіки ділять:

- ✓ на обмежені – до 10 % площі тіла;
- ✓ розповсюджені – близько $\geq 10-20$ %;
- ✓ поширені – $\geq 20-30$ %;
- ✓ критичні – $\geq 30-40$ %;
- ✓ та тотальні – $\geq 40-50$ %.

За класифікацією прийнятою на двадцятому з'їзді комбустіологів розрізняють чотири ступені опіків:

I – епідермальні опіки характеризуються запальною ексудацією, вираженою гіперемією шкіри, характерним болем;

II – поверхневим дермальним опікам властиві глибокі враження верхніх шарів шкіри, що супроводжуються підвищеною температурою тіла, утворенням пухирів, з прозорим або жовтим секретом, відшаруванням зовнішнього шару шкіри;

III – глибокі термальні опіки, які діляться на дві категорії: III а та III б; опіки типу III а – супроводжуються глибокими враженнями різних шарів епідермісу, інколи омертвінням поверхні дерми;

опіки типу III б супроводжуються глибокими некротичними враженнями з утворенням струпів;

опіки типу IV – субфасціальні опіки характеризуються некрозом шкіри та підшкірної клітковини, фасцій, сухожиль, м'язів та кісток, небезпечні опіки голови і кінцівок, супроводжуються суттєвим прогресуючим набряком верхніх і нижніх кінцівок.

Залежно від тяжкості руйнування і змін кровотоку А.Д. Джексон виділив три зони локальних патофізіологічних змін у вражених тканинах: зона коагуляції, стазу та гіперемії.

Зона коагуляції – центральна частина рани, яка зазнала найбільшого впливу подразнюючого фактора: денатурації білка, деградації і коагуляції, що призводить до некрозу тканин.

Біля центральної зони опікової рани розміщена зона стазу або ішемії, якій характерна знижена перфузія. Якщо протягом двох-трьох діб після травми не надається необхідна допомога, то ішемія і гіпоксія може привести до некрозу тканин. Раневі враження шкіри характеризуються оксидативним стресом, а при системному введенні антиоксидантів спостерігається скорочення зони некрозу в пошкоджених тканинах.

Перша медична допомога при термічних опіках

Потрібно:

1. негайно зупинити контакт з джерелом опіку.
2. обробити рану прохолодною водою чи водою кімнатної температури.

3. зняти одяг та прикраси, що знаходяться поблизу ділянки опіку.

Не чіпайте речей, які прилипли до враженої шкіри.

4. накласти стерильну пов'язку.
5. дати потерпілому достатню кількість води, щоб зменшити інтоксикацію та уникнути зневоднення, потрібно.

6. прийняти будь який засіб знеболювальний лікарський засіб,

7. надати людині з опіком обличчя або очей сидячої пози, що допоможе зменшити набряк.

8. за необхідністю викликати швидку допомогу.

Категорично заборонено:

- ✓ прикладати до рани лід.
- ✓ обробляти вражену поверхню жирами.
- ✓ одразу обробити опік дексапантенолом.

Термічні опіки спричинені вогнем, пари, окропу займають близько 80% усіх зареєстрованих випадків і мають різну глибину опікової рани. При поверхневих опіках, які займають 10-12% і глибоких – 5-6% шкіри, опік протікає як місцевий процес. При великих ураженнях шкіри відбувається порушення діяльності органів і систем: розвивається опікова хвороба (ОХ). ОХ супроводжується опіковим шоком і гострою опіковою токсемією, тяжкість яких залежить від ступеня опіку і площі враження [].

Для опікового шоку, який розвивається протягом семи десяти двох годин після вражень властиві:

- ✓ зниження серцевого викиду,
підвищені:
- ✓ проникність капілярів,
- ✓ гідростатичний тиск у мікроциркуляторному руслі,
- ✓ системний судинний опір,
- ✓ переміщення білків і рідини з внутрішньосудинного в інтерстиціональний простір,
- ✓ гіповолемія.

Поширені опіки супроводжуються зниженням рівня білка в судинному руслі, що стає причиною набряку здорових тканин.

Гостра опікова токсемія характеризується різким зниженням і пригніченням захисних факторів імунітету, що спричиняє поширення інфекції в місці опіку. У важких випадках опікова токсемія переходить у септикотоксемію, що характеризується нагноєнням і відторгненням тканин, значними втратами білка, що часто призводить до летального результату. У четвертій стадії опікової хвороби: стадії реконвалесценції відбувається відновлення втрачених рухових функцій тканин і органів [1-17].

1.2 Фармакологічна активність церію діоксиду

Мета наступного етапу наших досліджень: узагальнення даних про біологічну дію та визначення перспективних напрямків використання наночастинок діоксиду церію в медицині.

В кваліфікаційній роботі при розробці гелю антимікробного ми будемо використовувати 0,1 М розчин нанокристалічного діоксиду церію. Застосування в медицині – актуальний напрямок сучасних досліджень, має ензимоподібну, антиоксидантну, гепато-, геро-, гено-, простато- та радіопротекторну дії і противірусну, регенеративну та цитостатичну активність по відношенню до раку, тому нанокристалічний діоксид церію потребує детальнішого вивчення.

На сьогоднішній день ринок лікарських засобів постійно росте: знаходяться нові активні фармацевтичні інгредієнти та розробляються нові лікарські форми, які використовуються для лікування важких хвороб, підвищувати терапевтичний та зменшувати побічні ефекти. Перспективним напрямком на сьогоднішній день є застосування наночастинок металів при розробці нових засобів. Недоліком цих сполук є токсичність, тому перевагу віддають низькотоксичним речовинам до яких належить діоксид церію [1-17, 23, 29, 40-42].

Діоксид церію – неорганічний матеріал, який широко використовують в сенсорах, електрохімічних і протикорозійних покриттях. Він входить в склад каталізаторів селективного окислення і дегідрогенації. Діоксид церію – перспективний наноматеріал для використання в медицині, його вплив на організм людини вивчається і проводяться експериментальні дослідження на тваринах і культурах клітин [1-17, 23, 29, 40-42].

Наночастинки діоксиду церію проявляють регенеративну дію, каталазоподібна активність залежить від концентрації іонів церію і рН

розчину: при високих значеннях рН активність його росте, а при низьких – зменшують його пробіотичні властивості.

Наночастинки діоксиду церію за рахунок ауторегенеративних та антиоксидантних властивостей захищають серце від запальних процесів і прогресуючої серцевої недостатності, діють як гепатопротекторний, геропротекторний, генопротекторний, радіопротекторний та противірусний засіб [1-17, 23, 40-42].

Аналіз інформаційних джерел дозволяє зазначити, що діоксид церію має здатність до проявлення гепатопротекторних, геропротекторних, генопротекторних, радіопротекторних та противірусних активностей.

У лабораторних тварин моделювали хронічний простатит, а потім лікували гелем з діоксидом церію, при цьому нормалізувалися маса органів, морфологічно нормальних клітин, порівняно з контрольною групою тварин на фоні зменшення частки патологічних форм сперміїв і збільшення концентрації здорових сперматозоїдів. Це дає змогу використовувати діоксид церію для підвищення фертильності у чоловіків та перспективний простатопротекторний лікарський засіб [1, 11-17, 29].

Дослідниками Національного фармацевтичного університету був розроблений оптимальний склад сонцезахистного крему на основі наночастинок діоксиду церію [30].

Науковцями було досліджено вплив діоксиду церію на регенерацію кісткової тканини [11-17].

Національний університет біоресурсів і природокористування України дослідив використання ранозагоювальної дії крему «Церера» у ветеринарії [31].

Максим Пугачевський використовував наночастинки діоксиду церію і титану для боротьби з раком.

Поверхневі властивості наночастинок діоксид церію дозволяють легко взаємодіяти з біологічними об'єктами [1, 11-17, 29]. Дослідження проведені Кобиляком Н., Абенаволі Л. та Кононенко Л. вказують на можливість

використання діоксиду церію для зменшення запалення та покращення регенерації тканин: проникаючи в тканину рани він проявляє антибактеріальні та протизапальні властивості, що корисне при боротьбі з інфекціями при медичних процедурах. Науковцями з інституту мікробіології та вірусології НАН України імені Д.К. Заболотного доведені антиоксидантні властивості нано діоксиду церію: впливає на інактивацію активних форм азоту та захист клітин від впливу пероксиду водню та здатен фільтрувати частину УФ-променів, що захищає шкіру від шкідливих впливів сонця та запобігає передчасному її старінню[1, 11-17, 29].

Простатит є однією із причин безпліддя та широко поширеною урологічною хворобою, яку згідно даним ВООЗ діагностують у 40 % чоловічого населення віком 20-40 років. Порушення функції простати призводять до появи змін у спермограмі та до зниження відтворювальної функції. Проведене дослідження моделювання хронічного простатиту внаслідок кріотравми та застосування гелю на основі церію діоксиду дало результати нормалізації показників маси органів, збільшення у 2,1 рази концентрації сперматозоїдів у спермограмі, у 2,2 рази концентрації морфологічно нормальних клітин на фоні зменшення вдвічі частки патологічних форм сперміїв. Це дозволяє розглядати діоксид церію як перспективний простатопротекторний агент, що здатний та підвищувати фертильність у чоловіків з безпліддям пов'язаним з низькою концентрацією живих та функціонально здорових сперматозоїдів (спільне дослідження вчених ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського та Інституту мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного [17, 19, 36, 45].

Дослідження групи вчених інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка довели стимулюючий вплив низької дози наночастинок церію діоксиду (НЦД) (1 мг/кг) на гормональну функцію та сперматогенез сім'яників старіючих самців щурів. Ними зроблено припущення, що зазначені зміни свідчать про певне напруження структурно-функціональних

резервів репродуктивної системи старіючих самців під впливом НЦД і пов'язані зі стимуляцією біосинтетичних процесів [1, 11-17, 29].

При вивченні властивостей наночастинок діоксиду церію використовуються: трансмісійна електронна мікроскопія (ТЕМ), рентгенівська дифракція (XRD), термогравіметричний аналіз (TGA), фур'є-трансформаційна інфрачервона (FTIR) та інші. Для поліпшення специфічності та ефективності використання наночастинок діоксиду церію їх функціоналізують лікарськими речовинами або біомолекулами [1, 11-17, 29, 40-42].

Нанотехнологічні дослідження продовжуються: в напрямку вдосконалення методів доставки ліків, збільшення біосумісності та розуміння молекулярних механізмів їх взаємодії з біологічними системами, наночастинок діоксиду церію є перспективним матеріалом, що може бути використаний в розробці нових лікарських засобів [1-17, 23, 25, 29, 40-42].

1.3 Сучасний стан розробки та дослідження асортименту ранозагоювальних лікарських засобів на ринку України

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), опіки посідають третє місце в світі серед інших травм населення. Лікування опіків – це комплекс заходів, які направлені на збереження життя постраждалих і відновлення шкірних покривів. За рівнем смертності від опіків Україна посідає одинадцяте місце у світі, це третій за поширеністю вид травм. За статистикою комбустіологічних відділень, 70% випадків опіки постраждали отримують у побутових умовах, близько третини зареєстрованих випадків опікових ран приходиться на дітей віком до п'яти років [1, 11-17, 29, 40-46].

Протягом тривалого часу комбустіологами вивчається патогенез ранозагоювального процесу: серед методів, що використовують у клініці для лікування ран, важливе місце займає комплексна фармакотерапія з використанням ранозагоювальних лікарських засобів для топічного використання [1, 11-17, 20-21, 25, 29, 40-46].

На сьогодні в арсеналі лікарів є великий вибір м'яких лікарських засобів (МЛЗ) для лікування ранового процесу, але вони не є універсальними, адже представлені переважно лише однією діючою речовиною, вироблені здебільшого на гідрофобних основах, яка не задовольняє певних фармакокінетичних параметрів. Це обумовлює необхідність пошуку і розробки нового лікарського засобу [1, 11-19, 20-21, 29, 40-42].

Над розробкою складу та технології лікарських засобів ранозагоювальної дії у вигляді м'яких форм займалися багато дослідників як України, так і інших країн: В.Ф. Дзюба, Е.Ф. Сафонов, І.М. Коренська, І.А.Свешніков займалися розробкою та вивченням біофармацевтичних показників мазі з маслом амаранта на консистентній емульсійній основі, що проявляла ранозагоювальні, антибактеріальні, протизапальні та антисептичні властивості [1-17,40-42].

Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Буряк М.В. розробили дві м'які лікарські форми – мазі «Біофлори» на гідрофільній основі для лікування ранових уражень другого ступеню з густим екстрактом кори дуба, соком каланхое та ефірною олією коріандру на гідрофільній поліетиленоксидній основі (ПЕО-400, ПЕО-1500 та ПЕО-4000 у різних співвідношеннях [1, 11-17, 20-21, 25, 29, 40-46]).

Безрукавий А.Є. на підставі технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень розробив склад та технологію мазі «Ронідазол» для застосування на стадії репарації ран комбінованої мазі з цинковою сіллю кислоти гіалуронової і тіотриазоліном для місцевого лікування ран на другій та третій фазах ранового процесу [1, 11-17, 20-21, 25, 29, 40-42].

Шостак Т. А. розробила і апробувала гель на основі комплексного густого екстракту трави звіробою і квіток нагідок для лікування ранових процесів шкіри у другій і третій фазах [3].

Горлачова В. І. у своїй дисертації розробила склад та технології крему з ліпофільним екстрактом моркви дикої, екстрактом алое рідким і ефірною олією ромашки аптечної для лікування опікових ран [4].

З метою вивчення складу м'яких лікарських засобів ранозагоювальної дії нами в розрізі кваліфікаційної роботи був проведений аналіз їх асортименту на фармацевтичного ринку України станом на 1 жовтня 2024 року з використанням даних Державного реєстру ЛЗ і встановлено наявність близько шестидесяти торгових найменувань препаратів, 59,2 % з яких виробляються вітчизняними, а 40,8 % – іноземними підприємствами [18-19].

Доведено, що асортимент м'яких лікарських засобів ранозагоювальної дії наповнюють п'ятнадцять іноземних та тринадцять вітчизняних підприємств.

В дослідженнях використовували дані Компендіуму та Державного реєстру лікарських засобів. Перший етап досліджень – аналіз асортименту м'яких лікарських засобів ранозагоювальної дії за АТС – класифікацією.

Встановлено, що м'які лікарські засоби ранозагоювальної дії включені до трьох фармакотерапевтичних груп: D03 – засоби для лікування ран і виразкових уражень, D06 – антибіотики та хіміотерапевтичні препарати для використання в дерматології, D08 – антисептичні та дезінфікуючі засоби.

За результатами аналізу асортименту м'яких лікарських засобів ранозагоювальної дії за АТС – класифікацією встановлено, що на фармацевтичному ринку м'яких ЛЗ, що сприяють загоєнню ран, переважають препарати групи D06 – антибіотики та хіміотерапевтичні препарати для використання в дерматології – 44%, препарати групи D03 – засоби для лікування ран і виразкових уражень займають 37%, а D08 – антисептичні та дезінфікуючі засоби – 19% [18-19].

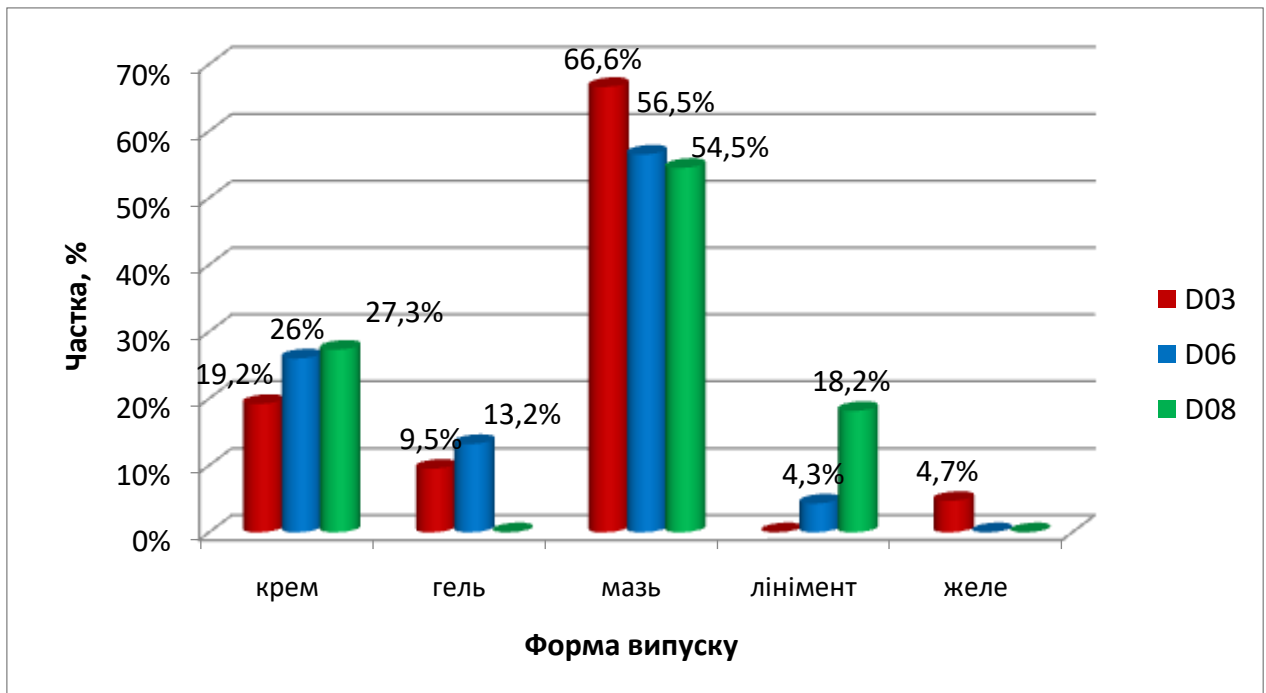


Рис. 1.1 Аналіз асортименту м'яких лікарських засобів ранозагоювальної дії за фармакотерапевтичною групою і формою випуску

За результатами аналізу асортименту м'яких лікарських засобів ранозагоювальної дії за фармакотерапевтичною групою і формою випуску встановлено, що вони представлені лініментами, желе, кремами, мазями і гелями (рис.1.1, 1,2). D03 група включає – креми, мазі, гелі та желе, D06 –

креми, мазі, гелі та лініменти. D08 – креми (27,3%), мазі (54,5%), лініменти (18,1%) [18-19].

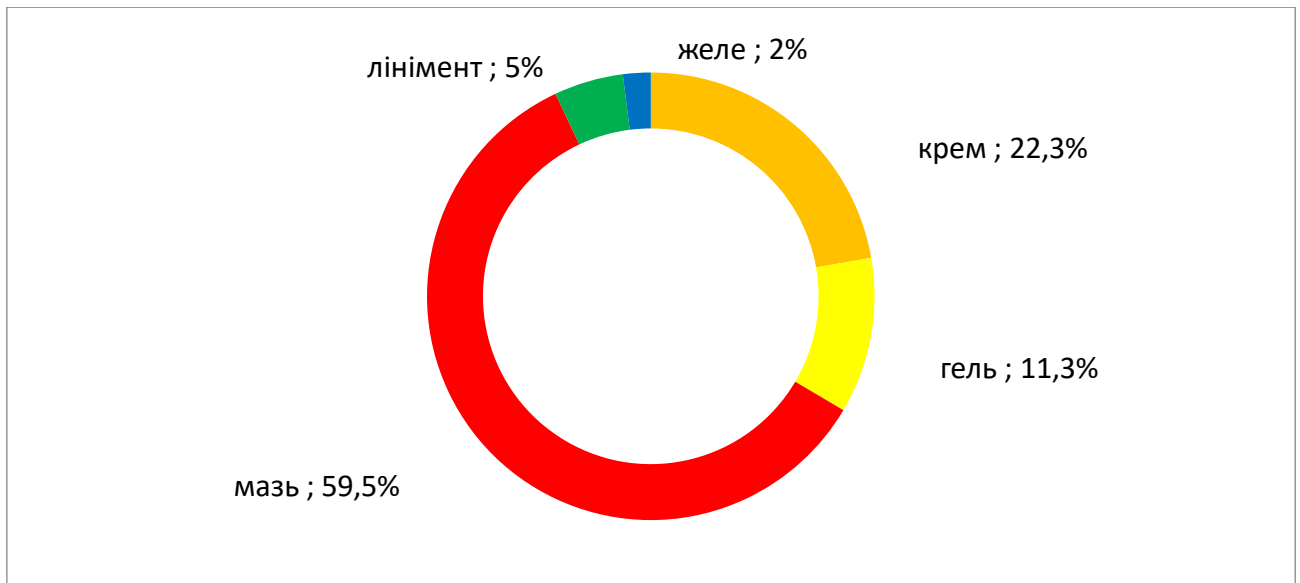


Рис. 1.2 Аналізу асортименту м'яких лікарських засобів ранозагоювальної дії за формою випуску

Дослідження асортименту м'яких лікарських засобів ранозагоювальної дії за лікарською формою довели перевагу мазей (59,5%) та кремів (22,3%), гелі займають 11,3% асортименту, лініменти – 5% а желе – 2% [18-19].

За даними літературних джерел з даної проблематики встановлено, що для лікування ранових уражень на першій стадії ранового процесу згідно НТД доцільно застосовувати МЛФ багатоконпонентного складу вироблені на гідрофільній основі, що володіє осмотичною активністю [1, 11-17-19, 20-21, 25, 29, 40-42].

Дослідження складу зареєстрованих м'яких лікарських засобів ранозагоювальної дії на вітчизняному ринку довело перевагу лікарських засобів вироблених у вигляді моно препаратів – 64%, комбінованих – 36% [18-19].

За дослідженнями м'яких лікарських засобів ранозагоювальної дії за походженням діючих речовин доведено, що 82,7% проаналізованих лікарських препаратів синтетичного, а 17,3% – природного походження.

М'які ЛЗ наносять декілька разів на добу, вони перешкоджають пересиханню тканин, не прилипають до вражених ділянок шкіри, при їх знятті ранова поверхня менше травмується і кровоточить. До таких ЛП відносять «Левоміколь», «Офлокаїн-Дарниця», «Інфларакс», «Левосин», «Фастин». Всі інші препарати мають у своєму складі лише один компонент, які переважно проявляють антисептичну та антимікробну дію. На 1 фазі ранового процесу недоцільно використовувати МЛФ на гідрофобній основі («Банеоцин», «Ілон» і т. і. так як дана основа не дозволяє мазям змішуватися з рановим ексудатом та поглинати його, вона затримує відторгнення некрозу, перешкоджає відтоку гнійного ексудату, герметизує рану, створює сприятливі умови для розповсюдження анаеробної інфекції і погіршує перебіг загоєння. До них відносять інші які мають одну діючу речовину та на гідрофобній основі [1, 11-17-19, 20-21, 25, 29, 40-46].

На другій і третій фазах ранового процесу рекомендується застосовувати препарати з помірною гіперосмолярним дією, а МЛЗ мають сприяти активації обмінних процесів в рані, захищати поверхню опіку від вторинного інфікування, поліпшувати кровопостачання тканин і прискорювати загоєння рани. Такі властивості характерні для МЛФ на гідрофобній основі, які не викликають «осмолярний шок», запобігають всиханню ранової поверхні. На ринку представлені МЛФ з одним або багатьма компонентами – «Пантенол-Тева», «Вулнузан», «Вундехіл», «Аргосульфан», всі інші вироблені на гідрофільній та емульсійній основах [1, 11-17-19, 20-21, 25, 29, 40-46].

Головними проблемами, які виникають при виборі оптимального лікарського засобу є:

- ✓ зростання резистентності збудників до препаратів з антибактеріальною активністю
- ✓ недостатня ефективність, яка пов'язана з неправильно підбраною основою або монокомпонентним складом;

✓ розробка препаратів з неспецифічною направленістю дії на рановий процес [1, 11-17-19, 20-21, 25, 29, 40-46].

В останні роки гелі стали популярними лікарськими формами, що використовуються для лікування місцевих поверхневих опіків і покращують загоєння ран, вони зручні у використанні, рівномірно розподіляються на опіковій поверхні, утворюючи захисну плівку, під час нанесення на шкіру проявляють охолоджувальну дію, також забезпечують рівномірне вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта.

Резюме

1. За даними літературних джерел встановлено, що для лікування ранових уражень на першій стадії ранового процесу згідно НТД доцільно застосовувати МЛФ багатокомпонентного складу вироблені на гідрофільній основі, що володіє осмотичною активністю.
2. Перспективним напрямком на сьогоднішній день є застосування наночастинок металів при розробці нових засобів. Недоліком цих сполук є токсичність, тому перевагу віддають низькотоксичним речовинам до яких належить діоксид церію.
3. Сьогодні на фармацевтичному ринку України наявний широкий асортимент зареєстрованих ранозагоювальних лікарських засобів, що використовуються в комплексній терапії ранового процесу, але представлені переважно моно препаратами виробленими на гідрофобних основах, які не завжди можуть бути використані в терапії першої стадії ранового процесу. Це обумовлює необхідність пошуку і розробки нових комбінованих лікарських засобів різних форм випуску антимікробної дії.

Розділ 2 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

В якості АФІ взяли 0,1 М розчин наночастинок церію діоксиду наданий Інститутом мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України.

Таблиця 2.1

Лікарська рослина	Діюча речовина	Фармакотерапевтична дія
Кропива дводомна	вітаміну К ₁	проявляє кровоспинну дію
	феноли та флаваноїди	антиоксидантну та антибактеріальну властивості (грампозитивних і грамнегативних бактерій: <i>S. aureus</i> і <i>P. aeruginosa</i>)
	алкалоїди	прискорюють процес реепіталізації
	лупеол	підвищує утворення грануляційної тканини і колагену
	ненасичені жирні кислоти(олеїнова, лінолева і ліноленова кислоти)	завдяки їхньому протизапальному ефекту прискорюють загоєння ран, збільшують ангіогенез, клітинну проліферацію і формування колагену і сприяють антибактеріальній активності
Прополіс	поліфеноли	дезактивація вільних радикалів
	пінокембрін	проявляє антибактеріальну активність проти <i>Streptococcus</i> sp.
	апигенін	інгібує бактеріальну глікозилтрансферазу
	кофеїнова кислота, фениловий ефір кофеїну, астерилін С, кверцетин, ресвератрол, галангін і генистеїн	проявляє імуностимулюючі та імуномодулюючі ефекти, прискорює перетворення колагену типів I та III у матриці ран
Софора японська	поліфеноли	збільшують антиоксидантну активність
	рутин	висока регенеруюча дія
	кверцетин	синтез лейкотриєнів та інших медіаторів запалення
	софорикозид	інгібує хімічну активність медіаторів запальних процесів

Олійний екстракт прополісу – Extracti Propolisi oleosae Олійна рідина темно-зеленого кольору, приємного аромату, вироблена на оливковій олії з використанням прополісу в концентрації 0,05-5%, шляхом нагрівання $T = 50-60^{\circ}\text{C}$, тривалість 36-72 годин, містить феноли, флаваноїди, ефірні олії воски, дубильні речовини, амінокислоти, коричну кислоту і артипілін.

Настоянка плодів софори японської – Tinctura Sophorae japonicae fructi Рідина характерного запаху темно-коричневого кольору. Виробляється методом перколяції або мацерації з використанням висушених плодів і етанолу 70% (1:2), містить аскорбінову кислоту, флаваноїди, рутин, кемпферол-3-софорозид, органічні кислоти кверцетин-3-рутинозид, геністеїн-4-софорабіозид.

Екстракт кропиви двудомної – extracti herbae Urticae dioicae fluidi

Екстракт світло-коричневого кольору, гіркої смаку, специфічного запаху. Багатий на глікозид уртицин, мікроелементи, каротиноїди, вітаміном К, С, В₂, В₃, хлорофіл (5%), органічні кислоти, флаваноїди, дубильні речовини, фітостерин.

Олія виноградних кісточок Olei Vitis semeni – в'язка олійна рідина від жовтого до зеленого забарвлення специфічного запаху і смаку, багата на незамінні жирні кислоти: лінолеву, олеїнову, пальмітинову, стеаринову кислоти. поліфеноли і стероїди, вітамін Е, флаваноїди.

Олія зародків пшениці Olei Triticici – в'язка олійна рідина жовтого або янтарного кольору, зі слабким характерним запахом, до складу якої входять амінокислоти, алантоїн, сквален, октакозанол, макро- і мікроелементи, вітаміни групи В Е, D, бета-каротин.

Масло Ши Olei Sheae – твердий жир кольору слонової кістки, з легким горіховим ароматом. T плавлення = 28°C . Багате на неомилені жири та тригліцериди.

Полісорбат-80 - ERCASORB 2080, Polyoxyethylene Sorbitan Monooleate – неіоногенний ПАВ, рН = 5-7, в'язка рідина жовтого кольору без запаху, отримана з оливкової олії, розчинний у воді, оліях та ізопропіловому

спирті, використовують в якості емульгатора і солюбілізатора: зволожує, пом'якшує шкіру, за потреби створює невелику піну. Рекомендована % вводу у м'які лікарські форми 1-50%.

Simulgreen 18-2; Hydroxystearyl Glucoside – неіонний натуральний емульгатор рослинного походження, пластинки білого або молочного гранул, з характерним запахом, емульгатор першого роду о/в, рекомендована концентрація 2-3%, рН 3-10, легко розчинний у гарячій воді, Т плавлення 75⁰-80⁰С.

Polawax - Cetearyl Alcohol (and) Polysorbate 60

Неіоногенний рослинного походження – (цукру та пальмової гілки), призначення – емульсії типу о/в, гранули воскоподібної структури білого кольору, Т плавлення 50-54⁰С, рН від 3,0 до 11,5. Рекомендований % введення 2 – 10%.

Ercamuls AE V - Glyceril Stearate, Cetearyl Alcohol, Cetyl Palmitate

Характеристика. Відноситься до категорії неіоногенних ПАВ, багатокомпонентний емульгатор, склад якого включає гліцерин стеарат, цетеариловий спирт, цетеарет-20, цетил пальмітат, цетеарет-12. Має вигляд білих лусочок, без запаху. Для емульсій типу о/в, відсоток введення у рецептуру 1-10%, рН від 3,5 до 8,0. Розчиняється в гарячій олії. Завдяки своєму складу може бути сумісним різними ПАВ, та приймає участь у відновленні поверхневих шарів епідермісу.

Ланолін безводний, Lanolinum anhydricum – густа в'язка маса жовтого кольору, характерного запаху, містить: стерини, ефіри, вищі спирти, жирні кислоти, вуглеводи, поглинає воду 130%, Т пл. 37 до 41⁰С, рекомендована концентрація введення у мазі 1-15%, а креми 1-10% в якості абсорбційного емульгатора, ранозагоювальні мазі ≈ 25%, рН не менше 4.

Макроголи: Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ-400) – суміш ефірів поліетиленгліколю із стеариновою кислотою, олійна рідина світло-кремового кольору, добре змішується з водою, нерозчинний в оліях, рН 5,0-7,.

Поліетиленгліколь 1500 (макрогол-1500) тонкі лусочки білого кольору, має осмотичну активність. В якості гідрофільної основи використовують суміш макроголу -400 та макроголу 1500 у співвідношенні 8:2 або 7:3. рН 5,0-7,0.

Вода очищена *Aguae purificatae in bulk* Безбарвна прозора рідина без запаху, рН нейтральна, отримують дистиляцією або зворотнім осмосом. Розчинник і екстрагент [18-22, 24,26-28, 32-39, 43-46].

2.2. Методи дослідження

Розроблений нами гель для лікування ран повинен мати ранозагоювальні та протизапальні властивості, виявляти помірну антисептичну, знеболювальну, зволожуючу та пом'якшувальну дію, не викликати подразнюючої та анальгезуючої дії, бути безпечними. Характер вивільнення та розподілення діючих речовин залежить від вибору основи гелю, кількісних і якісних характеристик допоміжних речовин тощо. Потрібно приготувати дослідні зразки гелю враховуючи фізико-хімічні властивості активних компонентів і допоміжних речовин з прогнозованою біодоступністю, реологічні та біофармацевтичні властивості м'якого лікарського засобу [1, 11-17-19, 20-21, 24-29, 32-39, 40-46].

З метою вибору оптимального складу крему з діючими речовинами були виготовлені експериментальні зразки гелю на гідрофільній та комбінованій основі.

В дослідних зразках, згідно вимог ДФУ 2 видання «М'які лікарські форми виготовлені в аптеках» контролювалися колір, запах, консистенція, однорідність, загальна маса гелів, значення рН, який визначали за методикою, наведеною в ДФУ.

Визначення зовнішнього вигляду та кольору: визначення проводили на фоні білого паперу рівним шаром (товщина близько 1 см), на світлі який відбивається, або проходить через пробу.

Визначення запаху: проводили дослідження зразків органолептичним методом.

Однорідність м'яких лікарських засобів: відбирали чотири проби зразків 20-30 мг кожна, поміщали на предметне скло, накривали зверху іншим і міцно притискували до утворення плям діаметром близько 2 см, розглядали неозброєним оком на відстані 30 см від очей. Якщо одна з проб не витримувала випробування, то проводили повторне дослідження на 8 пробах.

Визначення загальної маси м'якого лікарського засобу: Відхилення у масі 100,0 не перевищувало $\pm 3\%$.

Визначення рН в м'якому лікарському засобі: Визначення рН (ЄФ /ДФУ, 2.2.3). Крем, гель – 4,0 г препарату поміщали у хімічний стакан місткістю 100 мл, додавали 40 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, перемішували до утворення однорідної суміші, фільтрували через паперовий фільтр і вимірювали рН фільтрату. Показник рН від 4,0 до 6,0.

Висновки до розділу 2

1. При розробці гелю з наночастинками церію діоксиду ранозагоювальної дії ми використовували різні діючі та допоміжні речовини, в результаті експериментальних досліджень були обрані олійний екстракт прополісу; екстракт рідкий кропиви двудомної; настойку квіток софори японської; масло Ши; олія виноградних кісточок; Polawax; полісорбат-80; воду очищену; ПЕГ-400; ПЕГ-1500 у співвідношенні 2:1.
2. В якості активного фармацевтичного інгредієнту також був взятий 0,1 М розчин наночастинок церію діоксиду наданий Інститутом мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України.

Розділ 3 ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСПЕКТИВНОСТІ ТА РОЗРОБКА НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПІКІВ: ГЕЛЮ АНТИМІКРОБНОГО З ЦЕРІЮ ДІОКСИДОМ

3.1 Аналіз перспективності розробки гелю антимікробної дії з церію діоксидом

Широке розповсюдження ранових уражень шкіри у дорослих, дітей та людей похилого віку – серйозна проблема для сучасної охорони здоров'я. За рівнем смертності від опіків Україна посідає одинадцяте місце у світі. У зв'язку з розвитком антибіотикорезистентності та токсичністю антисептичних засобів виникла потреба у розробці нового лікарського засобу в різних лікарських формах. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку у світі від опіків помирають близько 180 тис. осіб. Більшість із цих випадків характерні для країн з низьким і середнім рівнем доходу і майже $\frac{2}{3}$ з них зустрічаються в Африці та Південно-Східній Азії.

Протягом останніх десятиліть розроблено широкий асортимент активних фармацевтичних інгредієнтів із необхідною фармакологічною дією, що використовуються в комплексній терапії опіків завдяки чому покращились результати лікування опікової хвороби [1, 11-17-19, 20-21, 25, 29, 40-46].

В перші 5–7 днів лікування опіків для боротьби з інфекцією застосовують тільки вологовисихаючі пов'язки. В подальшому можна застосувати мазі на водорозчинній основі («Левосин», «Левоміколь» тощо).

Поверхневі опіки (I–II ступеня) під пов'язками епітелізуються протягом 12–14 днів, не залишаючи жодних рубців.

Для місцевого лікування застосовують: антибіотики, антисептики, аерозолі, ферменти, сорбенти, штучне покриття, ксенотрансплантати тощо.

Місцеве лікування опіків передбачає не лише боротьбу з бактеріальною

інфекцією в опіковій рані, а й застосування різних засобів, що поліпшують загоєння, прискорюють епітелізацію ран та сприяють підготовці ран для шкірної пластики.

Під час перев'язок проводять санацію опікової рани, видаляють некротичні тканини з допомогою ножиць та пінцета, що не спричиняє кровотечу і біль. Рану обробляють розчином дегміну, обережно висушують стерильними серветками, накладають пов'язки, просочені антибіотиками, до яких чутлива мікрофлора рани. Після санації рани, останню також зрошують аерозолями, які містять антибактеріальні, протизапальні, гормональні і репаративні речовини. Застосовують такі аерозолі: “Оксциклозоль”, “Гіпозоль”, “Олазоль”, “Пантенол”, “Дермопласт”, “Лівіан” та ін [1, 11-17-19, 20-21, 25, 29, 40-46].

Церію діоксид є надзвичайно перспективним наноматеріалом для використання в медичній практиці, що підтверджується результатами експериментальних досліджень вивчення біологічної активності на культурах клітин та лабораторних тваринах. Зменшення частинок церію діоксиду призводить до підвищення його здатності розкладати водню пероксид, що зумовлює прояв пробіотичних властивостей, а саме виконує функції ензиму каталази. Ця властивість прямо залежить від рН розчину та кількості іонів церію на його поверхні. При високому значенні рН дана активність зростає, при зниженні – падає і нагадує за властивостями оксидазу. Наночастинки церію діоксиду, маючи ауторегенеративні та антиоксидантні властивості, за рахунок послаблення оксидативного стресу міокарду та запальних процесів захищають серце від прогресуючої серцевої недостатності [1, 11-17, 20-21, 25, 29, 40-46].

Гелі – одно-, дво- або багатофазні дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем в яких частинки дисперсної фази утворюють просторову структурну сітку. Переваги гелів: м'яка лікарська форма що утворює на шкірі плівку, що дихає, сприяє проникненню діючих речовин [1, 11-17-19, 20-21, 24-29, 32-39, 40-46].

Розроблений нами антимікробний гель для загоювання ран повинен легко наноситися на шкіру, бути технологічно доступним та економічно вигідним.

Характер вивільнення та розподілення діючих речовин залежить від вибору основи, кількісних і якісних характеристик допоміжних речовин тощо. Саме фізико-хімічні властивості діючих і допоміжних речовин впливають на швидкість всмоктування, фармакологічний ефект, реологічні та біофармацевтичні властивості засобу, що розробляється.

Розробку гелю ми почали з підбору допоміжних речовин, які є різні за хімічним складом, походженням (природні або синтетичні), інтенсивністю взаємодії з водою (гідрофобні, гідрофільні чи дифільні).

Критеріями вибору оптимальної основи для гелю були [1, 11-17-19, 20-21, 24-29, 32-39, 40-46]:

- фізико-хімічні властивості системи (рН, стабільність і т. ін.);
- фармакологічна індиферентність, відсутність токсичної дії;
- допоміжні речовини, забезпечення необхідної в'язкості та стабільності гелю);
- температура при проведенні технологічного процесу;
- структурно-механічні властивості;
- можливості ефективної гомогенізації гелю;
- умови і температура зберігання гелю.

3.2 Обґрунтування складу гелю антимікробного з церію діоксидом

При розробці гелю з наночастинками церію діоксиду ранозагоювальної дії ми використовували різні діючі та допоміжні речовини, в результаті експериментальних досліджень отримали масло Ши; олію виноградних кісточок; олійний екстракт прополісу 0,5; екстракт рідкий кропиви двудомної; Polawax; настойку квіток софори японської; полісорбат-80; воду очищену; ПЕГ-400; ПЕГ-1500 у співвідношенні 2:1.



Рис. 3.1 Перелік асортименту допоміжних речовин, що були використані у виробництві гелю



13

Рис. 3.2 Перелік асортименту допоміжних речовин, що були використані у виробництві гелю

Гелі мають гідрофільну основу, до складу яких входять пропіленгліколь та сплави поліетиленгліколів, які володіють осмолярною активністю і можуть пересушувати шкіру [1, 11-17-19, 20-21, 24-29, 32-39, 40-46].

Актуальною проблемою, якою ми займаємось в своїй роботі є розробка складу та технології гелів на дифільній основі (емульгелів), які позбавлені недоліку пересушувати шкіру, діючих і допоміжних речовин. На вітчизняному фармацевтичному ринку обмежений асортимент м'яких лікарських засобів, представлений здебільшого мазями та кремами, тому метою нашого дослідження є розробка антимікробного гелю з розчином наносполуки діоксиду церію [1, 11-17-19, 20-21, 24-29, 32-39, 40-46].

При виготовленні гелю також в якості АФІ використовувались екстракти: олійний екстракт прополісу, рідкий екстракт кропиви двудомної та настойка софори. [2]. В якості емульгаторів використовували: твіни-20,60,80, Polawax, Egsawax та Egsamuls. До складу дифільної основи входили Масло Ши і олія виноградних кісточок та зародків пшениці, сплав макроголу-400 і макроголу -1500, вода очищена [3].

3.3 Розробка технології гелю антимікробного з церію діоксидом

Виготовлені зразки підлягали письмовому, органолептичному та фармако-технологічним видам контролю: перевірялась однорідність м'якої лікарської форми, колір, запах, консистенція [24,26-28,32-39,43-46] .

При проведенні експериментальних досліджень було розроблено шість рецептур гелів з різними співвідношеннями допоміжних речовин (таблиця 1). Оптимальним виявився зразок гелю №5 на дифільній основі наступного складу: Масла Ши 2,1; олії виноградних кісточок 10,0; олійного екстракту прополісу 0,5; екстракт рідкий кропиви двудомної 0,5; Polawax 1,35; настойки квіток софори японської 27,7; полісорбат-80 5,65; води очищеної 5,65; ПЕГ-400 37,2; ПЕГ-1500 16,2. (рис 1.)

ТЕХНОЛОГІЯ ПРИГОТУВАННЯ ГЕЛЮ

ВР-1 Підготовчі роботи



ВР-2 Підготовка компонентів



Рис. 3.3 Стадії технологічного процесу, що були використані у виробництві гелю

ВР-3 Приготування гелевої основи



ТП-1 Отримання гелю



УМО-1 Фасування та упакування гелю



Готовий продукт



Рис. 3.4 Стадії технологічного процесу, що були використані у виробництві гелю



Рис.3.5 Гель на дифільній основі (зразок №5)

Виготовлений гель блідо-жовтого кольору, характерного запаху властивого олії виноградних кісточок і настойці софори японської, при нанесенні на шкіру утворює плівку.

Діючі, допоміжні речовини, матеріали	Виробництво гелю з НЦД	Контроль у процесі виробництва
Polавах, Масло ши, олія виноградних кісточок;	Стадія 1 а) Приготування гідрофобної частини основи: відв Терези електронні, фарфорова чашка, водяна баня зважування та розплавлення	Кількість компонентів, температура, час, повнота розплавлення, шв.перемішування
Макрогол 400, 1500	Стадія 2 б) Приготування гідрофільної частини основи Терези електронні, фарфорова чашка, водяна баня	Кількість компонентів
Полісорбат 80, вода очищена	Стадія 3 Підготовка допоміжних речовин, утворення гідрозолу: відважування та відмірювання Мірний посуд, терези електронні, ступка та товкачик	Кількість компонентів, якість диспергування
0,1 М розчин наночастинок церію діоксиду в розведенні (1:10), настойка софори японської, екстракт рідкий кропиви двудомної	Стадія 4 Введення активних фармацевтичних інгредієнтів Мірний посуд, ступка та товкачик	Температура, час, швидкість перемішування, однорідність
Суміш речовин зі стадії 4. олійний екстракт прополісу	Стадія 5 Введення АФІ у гелеподібну основу Фарфорова чашка, водяна баня	Температура маси та час охолодження
контейнер для відпуску, контурна упаковка, етикетки	Стадія 6 Пакування, фасування, маркування гелю	К-сть супозиторіїв в упаковці, кількість упак. у коробці, якість маркування
	Готова продукція	Контроль якості готової продукції

Рис.3.6 Технологічна схема виготовлення гелю в умовах аптеки

Виготовлений гель на дифільній основі стабільний, без ознак агрегації, коалесценції і коагуляції.

Наступний етап наших досліджень – розробка технологічної схеми та алгоритму виготовлення гелю на дифільній основі в умовах аптеки (рис.3.5,3.6).

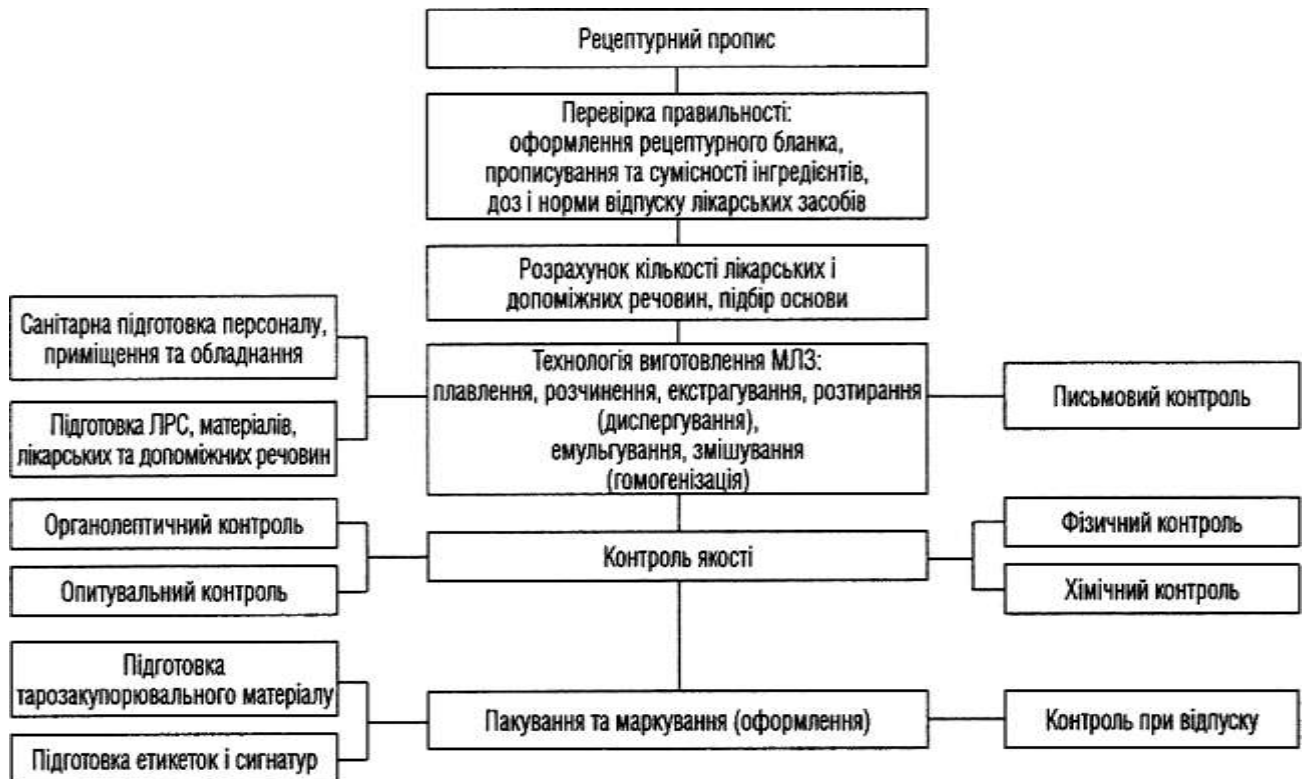


Рис. 3.7. Стадії виготовлення дифільного гелю в умовах аптеки

Розроблені склад і технологія антимікробного ранозагоювального м'якого лікарського засобу у вигляді гелю. Оптимальною основою для розробленого гелю – дифільна основа. Даний гель легко наноситься на шкіру, утворює плівку, що пропускає повітря, легко змивається водою.



Гель на гідрофільній основі

Пропис 1

Carbopoli	1,0
Alginati natrii	1,0
Glycerini	5,0
Sorbati kalii	0,2
Infusi Hyperici herbae	
15,55	
Tincturae	
Sophorae	1,125
Tincturae Urticae	
dioicae	1,125
Aquae purificatae	75,0

Рис. 3.8 Експериментальний зразок гелю на гідрофільній основі

Висновки до розділу 3

1. При проведенні експериментальних досліджень було розроблено шість рецептур гелів з різними співвідношеннями допоміжних речовин.
2. Оптимальним виявився зразок гелю №5 на дифільній основі, що містив розчин 0,1 М нано частинок діоксину церію, олії Ши; виноградних кісточок у співвідношенні 1:5; олійний екстракт прополісу, екстракт рідкий кропиви двудомної, настойку квіток софори японської у співвідношенні 1:1:5; емульгатори Polawax, полісорбат-80 у співвідношенні 1:4; макроголи-400, 1500 і воду очищену у співвідношенні 1:2:7.
3. Змішування олійної та водної фаз проводили за температури 50 - 60 °С.

4. Виготовлені зразки підлягали письмовому, органолептичному, фізичному та фармако-технологічним видам контролю: перевірялась колір, запах, загальна маса, однорідність м'якої лікарської форми, консистенція.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз вітчизняних та зарубіжних джерел літератури щодо фармакотерапії опікових уражень шкіри.
2. Досліджено асортимент м'яких лікарських засобів на фармацевтичному ринку України за АТС – класифікацією, видом ЛФ, країнами виробниками. Проаналізовано склад м'яких лікарських засобів, що застосовуються для лікування ран та виразкових уражень за діючими та допоміжними речовинами.
4. Обґрунтовано склад та запропоновано технологію антимікробного гелю з розчином 0,1 М наночастинок діоксиду церію, олією виноградних кісточок; олійним екстрактом прополісу, екстрактом рідким кропиви двудомної, настійкою квіток софори японської. Визначено, що на стабільність гелю впливає температурний режим виготовлення гелю, вибір і співвідношення емульгаторів та концентрація введених активних фармацевтичних інгредієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Смоленко Н. П., Чистякова Е. Є., Белкіна І. О., Щербаков О. Б., Коренева Є. М. (2019) Наночастинки діоксиду церію при лікуванні хронічного простатиту внаслідок кріотравми. *Вістник проблем біології і медицини*. Випуск 2. Том 2 (151), С. 164-166 doi:[10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-164-166](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-164-166)
2. Surajit Bhattacharya and R. K. Mishra. Pressure ulcers: Current understanding and newer modalities of treatment/ Surajit Bhattacharya and R. K. Mishra// Department of Plastic & Reconstructive Surgery, SIPS Hospital, Lucknow, Uttar Pradesh, India. – 2015.
3. Шостак Т. А. Опрацювання складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів на основі екстракту трави звіробою і квіток нагідок з ранозагоювальною та протизапальною дією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.01 / Шостак Тетяна Андріївна – Львів, 2018. – 24 с.
4. Горлачова, В. І. Розробка складу та технології крему з ліпофільним екстрактом насіння моркви дикої для лікування опікових ран : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / В. І. Горлачова. - Х., 2016. – 24 с.
5. Investigation of acute effects of Hypericum perforatum(St. John's Wort-Kantaran) treatment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment. / Selahattin Kıyan, M.D., Yiğit Uyanıkgil, M.D., Yusuf Ali Altuncı, M.D., Türker Çavuşoğlu, M.D., Emel Öykü Çetin Uyanıkgil, M.D, Fatih Karabey, M.D. // *Journal Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2015, vol. 21, no. 5. – P. 323-336. Available from: http://www.journalagent.com/travma/pdfs/UTD_21_5_323_336.pdf.
6. Effects of Nigella sativa and Hypericum perforatum on wound healing Mehmet. / Cengiz HAN, Ali Said DURMUŞ, Aydın SAĞLIYAN, Cihan GÜNA, Mustafa ÖZKARACA, Fatih Mehmet KANDEMİR, Selim ÇOMAKLI, Dicle FIRAT ÖZTOPALAN. // *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*,

- 2017, vol. 41, no. 1. – P. 99-105. Available from: https://www.researchgate.net/publication/313862283_Effects_of_Nigella_sativa_and_Hypericum_perforatum_on_wound_healing.
7. Damavandi S.Y. Topical Hypericum perforatum improves tissue regeneration in full-thickness excisional wounds in diabetic rat model. / Damavandi S.Y., Nejad M.C., Jangholi E., Nekouyian N., Karimi H., et al. // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, vol. 1. – P. 4. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/245328/>.
 8. Effect of St. John's Wort on Wound Healing. / Asuman Çobanoğlu. // *Journal Advances in Complementary & Alternative medicine*, 2014, vol.2. – P.2. Available from: <https://crimsonpublishers.com/acam/pdf/ACAM.000548.pdf>.2018.
 9. Comparison of nutritional properties of stinging nettle (*Urtica dioica*) flour with wheat and barley flours. / Adhikari B.M., Bajracharya A, Shrestha A.K. // *Journal Food Science & Nutrition*, 2016, vol. 4, no.1. – P.119-124. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/fsn3.259>.
 10. The healing effects of herbal preparations from Sambucus ebulus and Urtica dioica in full-thickness wound models. / Babaei E, Asghari MH, Mehdikhani F, Moloudizargari M, Ghobadi E, Hosseini Pouya SR. // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2017, vol. 7, no. 5. – P. 421-427. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169116305676>.
 11. Celardo, I., Traversa, E., Ghibelli, L. (2011). Cerium oxide nanoparticles: a promise for applications in therapy. *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology*, 47–51.
 12. De Jong, W. H., Cassee, F. R., Van Der Zalm, J. M., et al. (2009). Effects of intratracheal instillation of different types of industrial nanomaterials on rat lungs. *Particle and Fibre Toxicology*.

13. Thill, A., Zeyons, O., Spalla, O., et al. (2006). Cytotoxicity of Діоксид церію nanoparticles for Escherichia coli. Physico-chemical insight of the cytotoxicity mechanism. *Environmental Science & Technology*, 6151–6156.
14. Karakoti, A. S., Munusamy, P., Hostetler, K., et al. (2012). A new class of redox-active nanomaterials for medicine? Cerium oxide nanoparticles possess superoxide dismutase activity in vitro and in vivo. *ACS Nano*, 69–79
15. Kobyliaк N, Abenavoli L, Kononenko L. Neuropathic diabetic foot ulcers treated with cerium dioxide nanoparticles: a case report. *Diabetes and metabolic syndrome: clinical research and reviews*. 2018 Aug:1-8.
16. Chen, J., Patil, S., Seal, S., and McGinnis, J.F., *Nature Nanotechnol.*, 2006, vol. 1, pp. 142–150.5. Rzigalinski, B.A., *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2005, vol. 4, pp. 651–659.
17. Das S, Dowding JM, Klump KE, McGinnis JF, Self W, Seal S. Cerium oxide nanoparticles: applications and prospects in nanomedicine. *Nanomedicine (Lond)*. 2013, 1483-508
18. Державний реєстр лікарських засобів – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>.
19. Компендіум лікарських засобів – Режим доступу: <https://compendium.com.ua>.
20. Глущенко О. М., Ємельянова О. І. Дослідження асортименту лікарських засобів, що містять прополіс, на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2023. №2. С. 31–40.
21. Хамід, К., Пушкар, Т., Улизько, С., Салачикли, А., & Самсонова, І. (2021). ЛІКУВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРОПОЛІСУ ТА ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ У ФАРМАЦЕВТІЇ. *Аграрний вісник Причорномор'я*, (101). <https://doi.org/10.37000/abbs1.2021.101.12>
22. Фармакогнозія: базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко, І. О. Журавель, С. М.

- Марчишин та ін. ; за ред. В. С. Кисличенко. - Х. : НФаУ ; Золоті сторінки, 2015. – 63-64, 318, 627-629 с.
23. Троценко Є.П., Холоденко Ю.А., Глущенко О. М., Полова Ж.М. Перспективність використання наночастинок діоксиду церію в фармацевтичній розробці м'якого лікарського засобу. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», 19-20 грудня (Київ, 2023). Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. С. 348-349.
24. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
25. Експериментальна оцінка впливу наночастинок золота та церію діоксиду на нормальні та злоякісні клітини і тканини [Електронний ресурс]. URL: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01626657/document>
26. Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів : наказ МОЗ України від 15.05.2006 р. № 275 // Офіційний вісник України від 2006. № 47.
27. Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробни медичного призначення, порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог замовлень: наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 [Електронний ресурс]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>
28. Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки: Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812 // Офіційний вісник України від 23.11.2012 № 87.
29. Смоленко Н. П., Чистякова Е. Є., Белкіна І. О., Щербаков О. Б., Коренева Є. М./ Наночастинки церію діоксиду при лікуванні хронічного простатиту

внаслідок кріотравми [Електронний ресурс]. URL: [https://vpbm.com.ua/ua/vipusk-2-tom-2-\(151\),-2019/12665](https://vpbm.com.ua/ua/vipusk-2-tom-2-(151),-2019/12665)

30. Тихонова С.О., Котович Л.І., Ковальова О.О. / Розробка складу сонцезахисного крему з нанокристалічним церію діоксиду // Запорозький медичинський журнал. 2013. №4 (79). С. 54-55.

31. Солонин П. К., Ткаченко В. В., Тарнавський Д. В. / Эффективность ранозаживляющего действия геля- бальзама «церера» при поражении мягких тканей у собак. [Електронний ресурс]. URL: <http://journals.nubip.edu.ua> article

32. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5: 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

33. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с.

34. Технологія ліків: Навчально-методичний посібник для студентів вищих медичних, фармацевтичних навчальних закладів спеціальності 226 «Фармація» / Н.М. Косяченко, Т.А. Домбровська, О.С. Марчук та ін. – К. : ВСВ «Медицина», 2017. – 464 с.

35. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.

36. Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. із змінами та доповненнями N 314 ([z0829-04](#)) від 21.06.2004, N 391 ([z1044-04](#)) від 04.08.2004 N 391 ([z1045-04](#)) від 04.08.2004) Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів [Електронний ресурс]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03#Text>

37. Наказ №339 від 19.06.2007 р. [Електронний ресурс].
<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0339282-07#Text>
38. European Pharmacopoeia. – 10 th ed. – Electronic version.
39. The United States Pharmacopoeia 40: The National Formulary 35. – Electronic version.
40. Niu J., Azfer A., Rogers L., Wang X., Kolattukudy P. /Cardioprotective effects of cerium oxide nanoparticles in a transgenic murine model of cardiomyopathy // Cardiovasc Res. 2007. Vol. 7 (3). P. 549–559.
41. Popov A., Zaichkina S., Popova N., Rozanova O., Romanchenko S., Smirnov A., Ivanova O., Mironova E., Selezneva I., Ivanov V. /Radioprotective effects of ultra-small citrate-stabilized cerium oxide nanoparticles in vitro and in vivo // RSC Adv. 2016. Vol. 6. P. 106141-106149.
42. Rubio L., Annangi B., Vila L., Hernández A., Marcos R./ Antioxidant and anti-genotoxic properties of cerium oxide nanoparticles in a pulmonary-like cell system. Arch. Toxicol. 2016, 90 (2), 269-278.
43. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. 1128 с.
44. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
45. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. 732

46. Тихонов, О. І. Аптечна технологія ліків / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.

SUMMARY

Kholodenko Yuliia

DEVELOPMENT OF AN ANTIMICROBIAL GEL COMPOSITION WITH CERIUM DIOXIDE

The Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs

Scientific supervisor: PhD (Pharmacy), associate professor Hlushchenko O.M.

Keywords: burn wounds, antimicrobial gel, wound healing agents, cerium dioxide

Introduction. Burn injuries have a widespread impact on millions of individuals globally and are among the most prevalent injury types. The assortment of gentle wound-healing medications within the local pharmaceutical market is restricted, primarily consisting of ointments and creams. Consequently, our research focuses on creating an antimicrobial gel containing a cerium dioxide nanocompound solution.

Materials and Methods. The study employed various research methods for theoretical and experimental investigations, including the analysis of literature concerning burn wound pharmacotherapy and the content examination of registered wound healing medications. Additionally, organoleptic and physical assessments were conducted on experimental gel samples, encompassing checks on sample appearance, color, and odor, as well as the determination of total weight, homogeneity, and pH levels of the produced gels.

Results. In the production of the gel, a 0.1 M solution of cerium dioxide nanoparticles, propolis oil extract, liquid nettle extract, and sophora tincture were utilized as APIs. As for the excipients in the antimicrobial gel with cerium dioxide, the components included polysorbate 80, Polawax, Shea butter, grape seed oil, a combination of macrogol-400 and macrogol-1500, and purified water. Throughout the experimental investigations, six different gel formulations with varying excipient proportions were formulated. The most favorable outcome was observed in the sample of gel No. 5, which consisted of a 0.1 M nanoparticle solution of cerium dioxide, Shea butter, grape seeds in a 1:5 ratio, propolis oil extract, dioecious nettle liquid extract, and tincture of Japanese sophora flowers in a 1:1:5 ratio. Additionally, emulsifiers Polawax and polysorbate-80 were used in a 1:4 ratio, while macrogels-400, 1500 and purified water were incorporated in a 1:2:7 ratio. The blending of the oil and water phases took place at a temperature ranging from 50-60 °C. Subsequently, the manufactured samples underwent written, organoleptic, physical, and pharmaco-technological assessments, encompassing

checks for color, aroma, total weight, uniformity of the dosage form, consistency, and pH.

Conclusions. An analysis of both local and international literature sources on the pharmacotherapy of burn skin lesions was conducted. The range of semi-solid drugs in the Ukrainian pharmaceutical market was examined based on the ATC classification, drug type, and country of origin. Additionally, an analysis was performed on the composition of semi-solid medicines used for treating wounds and ulcerative lesions, considering the active and excipient components. The formulation and methodology of an antimicrobial gel containing a 0.1 M solution of cerium dioxide nanoparticles, grape seed oil, propolis oil extract, liquid nettle extract, and tincture of Japanese sophora flowers have been justified. It has been determined that the stability of the gel is influenced by the temperature conditions during the manufacturing process, the selection and proportion of emulsifiers, and the concentration of the active pharmaceutical ingredients.