

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА

На тему: «Удосконалення малосерійного виробництва гелю в умовах аптеки»

Виконала: здобувачка вищої освіти 3 курсу, групи 118Б1Б

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Хар Мар'яна Володимирівна

Науковий керівник: к. фарм. н, доцент Шумейко М.В.

Рецензент: к.мед.н., доцент Половинка В.А.

Київ-2023

ЗМІСТ

	стор.
ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ МІСЦЕВИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	6
1.1 Причини та умови урогенітальних інфекційних захворювань.....	6
1.2 Принципи лікування урогенітальних інфекцій.....	10
1.2.1 Лікування трихомонадозу.....	11
1.2.2 Протипротозойна терапія при урогенітальних інфекціях.....	12
1.3 Номенклатура препаратів з метронідазолом.....	13
Висновки розділу 1.....	15
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	16
2.1 Матеріали дослідження.....	16
2.2 Методи.....	17
2.2.1 Органолептичний контроль.....	18
2.2.2 Вивчення значення рН.....	19
2.2.3 Методи метрологічного контролю.....	20
2.2.4 Математична обробка одержаних результатів.....	21
Висновки розділу 2.....	21
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ....	22
3.1 Підбір ефективних у терапії урогенітальних захворювань активних компонентів.....	22
3.1.1 Підбір активних фармацевтичних інгредієнтів.....	24
3.1.2 Підбір компонентів для усунення симптомів.....	26
3.2 Обґрунтування вибору основи лікарської форми.....	29
3.2.1 Обґрунтування вибору олеогелю.....	31
3.2.2 Обґрунтування складу ліпофільного гелю.....	32
3.3 Формування складу ліпофільного гелю з метронідазолом.....	34
3.4 Оптимізація технології ліпофільного гелю.....	36
3.4.1 Не технологічні процеси у виготовленні гелю.....	38
3.4.2 Метрологічні операції у виготовленні гелю.....	40
3.4.3 Технологічні операції у виготовленні гелю.....	43
3.4.4 Підготовка гелю до відпуску.....	45
Висновки розділу 3.....	47
ВИСНОВКИ.....	48
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	49
ДОДАТКИ.....	52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт;
- БАР – біологічно-активна речовина;
- г - грам
- ДІ - довірчого інтервалу;
- ДФУ - Державна Фармакопея України;
- ІСШ - інфекції сечовивідних шляхів;
- КЯ - контроль якості;
- ПАР – поверхнево-активна речовина;
- СШ - співвідношення шансів;
- Іб - принаймні одне рандомізоване контрольоване дослідження;
- Іа - принаймні одне дизайн-контрольоване дослідження без рандомізації;
- Ів - принаймні один тип дизайну - квазіекспериментальні дослідження;
- ІІІ - добре продумані неекспериментальні описові дослідження;
- ІV - доповіді комітетів, експертів або думка авторитетних вчених;
- А - докази на рівні Іа або Іб;
- В - докази на рівні ІА, ІВ або ІІІ;

ВСТУП

Номенклатура лікарських форм, які виготовляються в умовах аптеки постійно оновлюється у зв'язку з розвитком сучасних технологій малосерійного виробництва. Вирішення питання оптимізації виготовлення гелів в умовах аптеки лежить у площині вдосконалення вже наявних технологій по одержанню зразків які донедавна вважалися виключно промисловими препаратами.[24]

Проблема оптимальної терапії інфекційних захворювань є однією із найактуальніших як у світовій практиці, так і у практиці охорони здоров'я населення в Україні. Різноманітна локалізація інфекційних захворювань вказує на необхідність розробки лікарських засобів які дозволять здійснити оптимальні дії не лише у тій локації де є осередок ураження, а й вплинути на тканини чи органи які знаходяться у безпосередній близькості. Великою проблемою були і лишаються вокальні проблеми із ураженням інфекційними збудниками уrogenітальних органів, як у чоловіків, так і у жінок, як у дітей, так і у людей похилого віку, а іноді навіть у різних груп тварин. Така широка проблематика робить актуальною задачу вибору засоби комплексної терапії для зовнішнього застосування. Серед потенційних лікарських форм, що можуть бути актуальними для формування засобів виготовлення яких може здійснюватися у виробничих аптеках є мазі, гелі, супозиторії, інсталяції тощо.

Актуальність формування гелю із метронідазолом ґрунтується на високій ефективності активного фармацевтичного інгредієнту та зручності застосування названої лікарської форми. Не зайвим буде вказати, що при місцевому застосуванні, особлива у урогенетальній області значно підвищується швидкість настання терапевтичної дії. На користь застосування гелів також говорить комфортність застосування, прихованість здійснення терапії, можливість активного руху після застосування засобу у такій формі.

Застосування популярного протипротозойного препарату Метронідазол не може вважатися унікальним рішенням для позбавлення від захворювання та симптомів які його супроводжують. Часто водночас із різними симптомами

може спостерігатися відчутний дискомфорт пов'язаний із зудом та іншими неприємними ознаками перебігу інфекційного захворювання у урогенітальній зоні. Тому застосування у рецептурі засоби які їй буде усувати неприємні відчуття та компонентів що будуть здійснювати дезодоруючу активність є доречними.

Метою даної роботи є розробка гелю з метронідазолом та компонентами, що усуватимуть неприємні відчуття та запахи в урогенітальній області при поверхневому несенні.

Поставлена мета досягалася шляхом вирішення наступних задач:

1. Здійснення скринінгу фармацевтичного ринку України з метою виявлення готових лікарських засобів та аналізу стандартних прописів для виготовлення лікарських засобів для зовнішнього використання в умовах аптеки.

2. Ґрунтуючись на технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних властивостях основ розробити раціональну технологію гелю з метронідазолом.

3. Розробити оптимальну технологічну схему виготовлення гелю з метронідазолом в умовах аптеки.

Практичне значення цієї роботи полягає у розробці оптимальної технології гелю з метронідазолом, який може бути виготовлений у аптеці, та застосовуватиметься для боротьби з урогенітальними інфекціями.

Наукова новизна полягає у розробці альтернативного до промислових зразків засобу для терапії урогенітальних інфекцій за оптимальною для аптеки технологічною схемою. За результатами проведених досліджень опубліковані тези та була прийнята участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 30-річчю заснування ІПКСФ НФаУ «Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи», яка проходила 01-02 листопада 2023 року.

РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ МІСЦЕВИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Особливістю інфекційних захворювань уrogenітальної області можна вважати широкий спектр причин та збудників, які можуть формувати важкі захворювання у чоловіків та жінок. Вибір засобу для терапії такого захворювання залежить від належної діагностики та досвіду спеціаліста який займається призначенням комплексних засобів терапії. Необхідно наголосити, що вирішення проблеми інфекційного захворювання шляхом використання одного лікувального засобу неможливе, хоча і не без винятків.

1.1 Причини та умови появи уrogenітальних інфекційних захворювань

Серед причин появи уrogenітальних інфекцій перше місце можна віддати неналежній особистій гігієні. Питання розповсюдження різноманітних захворювань може бути соціальною проблемою. Наприклад зниження загального соціального та культурного рівнів у суспільстві може спонукати до неналежного догляду за власним тілом, заохочення з малих років доведення активного статевого життя, що при не дотриманні загальних правил гігієни та контрацепції може стати причиною набуття різноманітних захворювань уrogenітальної області. Уrogenітальними називають ті інфекції, що мають локалізацію у сечовивідних шляхах, а також призводять до запальних захворювань статевих органів. Запалення відбувається внаслідок ураження сечостатевих органів інфекціями різноманітного походження. Інфекції сечостатевих шляхів можна широко класифікувати на: а) інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), включаючи цистит, пієлонефрит і простатит; б) інфекції статевих шляхів, включаючи уретрит, цервіцит, епідидиміт, генітальні виразкові захворювання, ендометрит і запальні захворювання органів малого таза. [1]

Визначення деяких основних категорій ІСШ, засновані на останніх німецьких рекомендаціях, узагальнені в таблиці 1.1

Основні класифікації ІСШ

	Класифікація	Визначення
1	Неускладнений ІСШ	ІСШ, при якій немає відповідних функціональних або анатомічних аномалій сечовивідних шляхів, немає відповідних порушень функції нирок і немає відповідних супутніх захворювань, що сприяють розвитку ІСШ або ризику розвитку серйозних ускладнень
2	Гострий неускладнений цистит	ІСШ нижніх відділів сечовивідних шляхів, при яких гострі симптоми охоплюють лише нижні сечовивідні шляхи, наприклад, імперативні позиви, хворобливе сечовипускання (дизурія), полакіурія та біль над симфізом.
3	Гострий неускладнений пієлонефрит	Позитивний посів сечі (>105 колонієутворюючих одиниць/мл) за відсутності сечових симптомів
4	Безсимптомна бактеріурія	Позитивний посів сечі (>105 колонієутворюючих одиниць/мл) за відсутності сечових симптомів
5	Повторні неускладнені ІСШ	Повторна ІСШ означає появу ≥ 2 симптоматичних епізодів протягом 6 місяців або ≥ 3 симптоматичних епізодів протягом 12 місяців

Серед основних факторів, що викликають такі інфікування є вірусні, бактеріальні та грибкові захворювання. Носіями захворювань можуть бути і чоловіки і жінки. Відповідно інфікування може відбутися внаслідок статевого контакту із партнером при захищеному статевому акті. Захворювання піддаються в Рівному ступені як жінки так і чоловіки але внаслідок особливостей будови сечостатевої системи жінки страждають більше від таких захворювань.

Незважаючи на популяризацію різноманітних лікарських препаратів та засобів контрацепції які покликані знизити не лише захворюваність а й смертність від сечостатевих захворювань, статистика смертності у світі від цієї групи захворювань лишається значною як продемонстровано на рисунку А.1.

Вчасно профілактика та зростання поінформованості внаслідок відкритості джерел інформації дозволяє стверджувати, що людство стоїть на перспективному шляху до вирішення даної проблеми.

Серед збудників які можуть викликати різноманітні захворювання сечостатевої системи як у чоловіків так і жінок є більш традиційні та рідкісні. Приналежність до однієї чи іншої групи визначається частотою діагностики як у конкретному регіоні так і у світі взагалі. До патогенних видів флори, що зустрічаються найчастіше можна віднести ті, що зазначені у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Епідеміологія інфекційних агентів при неускладнених та ускладнених ІСШ [4]

	Поширеність	Патогенів (%)	
		Неускладнена інфекція сечовивідних шляхів	Ускладнена інфекція сечовивідних шляхів
1	<i>Escherichia coli</i>	75	65
2	<i>K. pneumonia</i>	6	8
3	<i>S. saprophyticus</i>	6	–
4	<i>Enterococcus spp.</i>	5	11
5	Group B <i>Strep.</i>	3	2
6	<i>P. mirabilis</i>	2	2
7	<i>P. aeruginosa</i>	1	2
8	<i>S. aureus</i>	1	3
9	<i>Candida spp.</i>	1	7

Однак статистика включає не лише ті збудники що наведені у таблиці 1.1 частіше пацієнти звертаються із проблемами які вони відчувають або які викликають дискомфорт пов'язаний із естетичною складовою. До таких проблем, належать амебіаз, лямбліоз, балантидіаз, трихомоніаз та деякі інші. Всі перелічені захворювання вимагають детального аналізу, а їх терапія покликана повернути пацієнтові не лише здоров'я, а й необхідну якість життя.

Класифікаційна система інфекцій сечовивідних шляхів Європейської асоціації урологів, відома як «ORENUS», базується на клінічній картині ІСШ та пов'язаних з нею факторах ризику організму. Схематично таку систематику можна навести у вигляді таблиці 1.3. Класифікація ORENUS базується на клінічних проявах ІСШ і факторах ризику (ФР). [6]

Таблиця 1.3

Класифікація ORENUS[6]

Тип	Категорія факторів ризику	Приклад
О	Немає відомих/ пов'язаних ФР	Здорові жінки в пременопаузі
R	Рецидиви ІСШ ФР, але без ризику важкого результату	Статева поведінка та засоби контрацепції. Гормональна недостатність у постменопаузі Секреторний тип певних груп крові Контрольований цукровий діабет
E	Позасечостатева ФР з ризиком більш тяжкого результату	Вагітність. Чоловіча стать. Погано контрольований цукровий діабет Відповідна імуносупресія* Захворювання сполучної тканини* Недоношеність, новонароджені
N	Нефропатична хвороба з ризиком більш важкого результату	Відповідна ниркова недостатність* Полікістозна нефропатія
U	Урологічний ФР з ризиком більш тяжкого результату, який можна вирішити під час терапії	Обструкція сечоводу (тобто камінь, стриктура). Транзиторний короткочасний катетер сечовивідних шляхів Безсимптомна бактеріурія+. Контрольований нейрогенний сечовий міхур. Урологічна хірургія
C	Постійний сечовий катетер і урологічна ФР, що не піддається лікуванню, з ризиком більш тяжкого результату	Тривале лікування сечовивідних шляхів катетером. Обструкція сечовипускання, що не піддається лікуванню. Погано контрольований нейрогенний сечовий міхур

Примітки: * - погано вивчено;

+ - Зазвичай у поєднанні з іншими ФР (наприклад, вагітність або урологічне втручання)

До класифікації наведеного таблиці 1.3 можна Зробити висновки що існують різноманітні рівні факторів які в тій чи іншій мірі вказують на суттєвість чи несуттєвість окремих видів ризиків, що дозволяє лікарям призначати медичні препарати відповідності до категорії небезпеки. Для фармацевтів така класифікація лише виставляє певні маркери, які дозволяють зрозуміти у яких випадках пацієнт з якими призначеннями може звернутися за безрецептурним або рецептурним відпуском препарату з метою одержання певної терапії лікарськими засобами виготовленими в умовах аптеки або промислового виробництва.

1.2 Принципи лікування урогенітальних інфекцій

Ідеальний препарат який буде застосовуватися для лікування інфекції сечовивідних шляхів повинен знищувати більшість збудників, але не винищувати нормальну мікрофлору урогенітальної області. Існують різні підходи для вирішення цього питання, наприклад, за допомогою Бета лактамних та аміноглікозидних антибіотичних препаратів існує можливість досягнення низького титру збудників. В деяких випадках доречно використовувати пеніциліни оскільки існує велика ймовірність наявності грамнегативних збудників у сечі пацієнтів, які страждають на різноманітні урогенітальні захворювання, Причиною тому низький рівень імунного захисту та наявність супутніх шкідливих факторів. Наприклад, триметоприм має меншу селективність у порівнянні з іншими протимікробними засобами. Він здатен зменшувати кількість ентеробактерії що оточуватимуть урогенітальний отвір тим самим зменшуючи ймовірність висхідних уражень повторно, також він ефективним може бути у лікуванні бактеріального простатиту оскільки досягає терапевтичної концентрації у секреті простати. Терапія антибіотиками тетрациклінового ряду, в свою чергу, може призвести до резистентності при повторних інфекціях сечовивідних шляхів, оскільки ці антибіотики виробляють рівномірну резистентність у *Escherichia coli* [5].

Охопити забезпечення препаратами при лікуванні всіх типів захворювань сечостатевої системи чоловіків та жінок дуже складно. Тому ми у пошуку обмежилися засобами та лікарськими формами що можуть бути застосовані при анаеробних інфекціях сечостатевих органів у чоловіків та жінок, при трихоманодозі та лямбліозі. При здійсненні огляду номенклатурного ряду препаратів що реалізуються в умовах аптеки або виготовляються відповідності до рецепта у якості пацієнта нам розглядався дорослий суб'єкт що веде активний спосіб життя але опікується власною гігієною та здоров'ям. Такий пацієнт має можливість застосовувати як препарати промислового виробництва так і прагне одержувати індивідуальну терапію. [18-23]

В нашій роботі ми не вивчали повну картину протікання захворювання а лишень вивчали ті аспекти що стосувалися зручності застосування, ефективності терапії, стандартності заходів та методів лікування. Гендерної різниці як фактору що заважав оцінці номенклатури засобів по боротьбі з урогенітальними інфекціями ми не враховували. Першочергово проводився моніторинг наявних в аптеках засобів для позбавлення від зазначених вище інфекцій незалежно від шляху введення самого препарату. Проводячи моніторинг вітчизняного ринку були виявлені препарати, що дозволяли здійснювати за призначенням лікаря ефективну терапію.

1.2.1 Лікування трихомонадозу

Для лікування трихомонадної інфекції відповідності до протоколу рекомендується використання нітромідазолів (Відповідності до градієнта рекомендацій до категорії А належать докази на рівні Ia або Ib, до категорії В належать докази на рівні IIa, IIb або III), а саме [7-10]:

- Рекомендовані схеми (Рівень доказовості Ia, A)
Метронідазол 2 г перорально в одноразовій дозі або Метронідазол 400-500 мг два рази на день протягом 5-7 днів
- Альтернативні схеми

1. Тинідазол 2 г перорально в одноразовій дозі, або Тинідазол 500 мг перорально двічі на день протягом 5 днів
2. Орнідазол 500 мг перорально 2 рази на добу протягом 5 днів (В) або Орнідазол 1,5 г перорально одноразово (В). [7-10]

1.2.2 Протипротозойна терапія при урогенітальних інфекціях

Протипротозойне лікування включає в свою схему лікарські засоби, які є активними при інвазії в тканини - метронідазол 500–750 мг перорально 3 рази на день протягом 7–10 днів або — тинідазол 2 г перорально 1 разу на добу протягом 3 днів, або нітазоксанид. Лікування також лікування може включати засоби активні лише у просвіті кишківника, що здійснюється з метою знищення цист у носіїв. Така терапія включає застосування препаратів за схемами що відповідають віковій групі та гендерній приналежності, а саме: - ділоксанид 500 мг перорально 3 рази на добу впродовж 10 днів, йодохінол 650 мг перорально 3 рази на день впродовж 20 діб, паромоміцин 500 мг перорально 3 рази на день впродовж 7 діб. [7]

Таким чином в результаті аналізу терапевтичних схем що застосовуються при трихомонадозі та амібіазах було з'ясовано що препаратом активного вибору є Метронідазол. Однак його форма може бути різною. В залежності від того який ступінь занедбаності захворювання має пацієнт та деяких інших факторів. [5, 7]

Вибір конкретного препарату лікарем здійснюється на підставах діагностики та вивчення особливостей самого пацієнта. Зазвичай до уваги беруть ступінь захворювання, соціальні умови пацієнта, рівень статевої та соціальної активності, специфічні умови які характеризують побут та культурологічні вподобання хворого. В окремих випадках необхідно забезпечити максимально приховану терапію що може бути пов'язано з неприйняттям суспільством самого пацієнта який є носієм певних захворювань що виникли унаслідок помилкових дій.

З такою метою нами здійснювався моніторинг лікарських форм та загальну номенклатури готових препаратів що реалізуються на фармацевтичному ринку України.

1.3 Номенклатура препаратів з метронідазолом

Активний моніторинг готових препаратів що містять якості активного фармацевтичного інгредієнту метронідазолу різних концентраціях та мають різний спосіб застосування, відповідно до сайту таблетки.ua нараховує близько 30 номенклатурних одиниць (рис.А.2). Препарати метронідазолу представлені на ринку України як вітчизняними так і іноземними виробниками.

Як продемонстровано на рисунках 1.1 та А.3 переважна кількість виробників що здійснюють дистрибуцію в Україні мають українське походження.

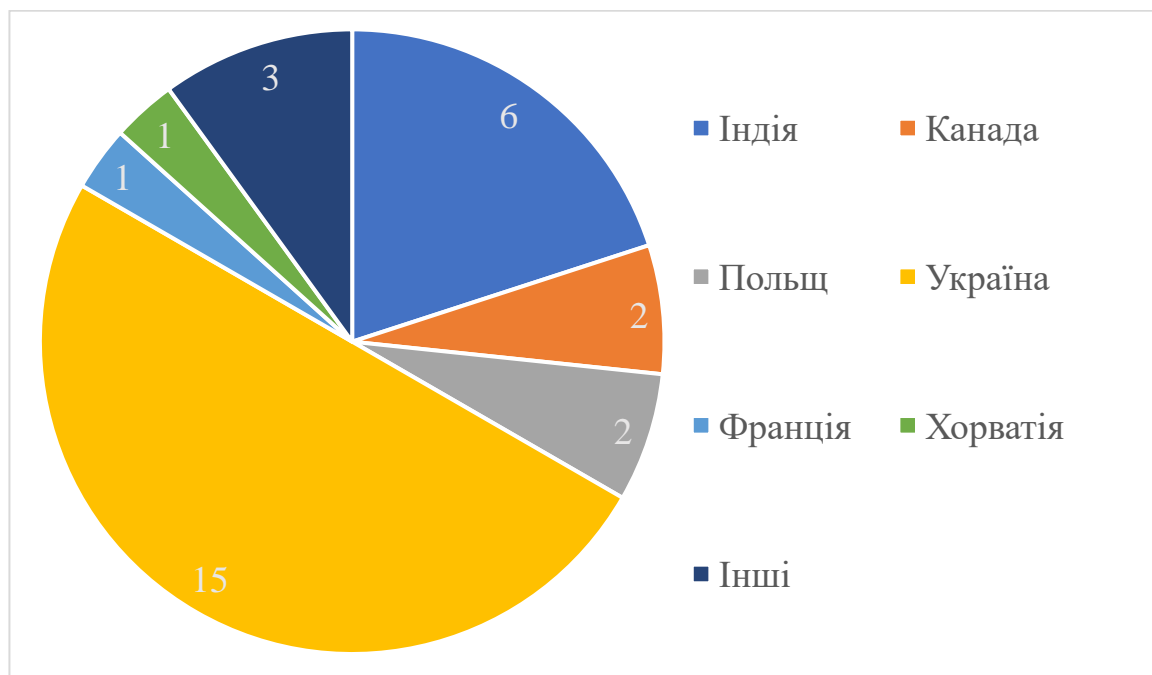


Рисунок 1.1 – Виробники препаратів метронідазолу

Таким чином можна припустити що рівень забезпеченості вітчизняного препаратами виробленими на підприємствами для терапевтичного мас-маркету знаходяться на високому рівні. Однак широта асортименту вказує на ймовірність недостатньої ефективності таких препаратів з точки зору забезпечення споживацьких потреб у різноманітті. Також вимагало подальшого

аналізу призначення наявних на вітчизняному ринку препаратів та можливості забезпечення ними людей з активною життєвою позицією.

У таблиці 1.4 та на рисунку А.4 наводяться форми випуску для препаратів метронідазолу.

Таблиця 1.4

Форми випуску метронідазолу

	Форма випуску	Кількість номенклатурних одиниць, шт
1	Гель	2
2	Капсули	2
3	Крем	1
4	Песарії	3
5	Розчини	10
6	Супозиторії	2
7	Таблетки	10

Дані одержані в результаті моніторингу фармацевтичного ринку шляхом використання сайту таблетки.ua продемонстрували що кількість лікарських форм для зовнішнього застосування пружнов'язкої консистенції для нанесення на поверхні, а не інсталяції мають лише декілька одиниць. Така ситуація робить перспективними розробку засобів, що можуть бути нанесені зовнішньо у випадку чоловічої анатомії, та частковий інстальовані в кому у випадку жіночої анатомії, таких як гелів, мазей, лініментів, кремів тощо.

Дані одержані в результаті моніторингу фармацевтичного ринку шляхом використання сайту таблетки.ua продемонстрували що кількість лікарських форм для зовнішнього застосування пружно-в'язкої консистенції для нанесення на поверхні, а не інсталяції мають лише декілька одиниць. Така ситуація робить перспективними розробку засобів, що можуть бути нанесені зовнішньо у випадку чоловічої анатомії, та частковий інстальовані в кому у випадку жіночої анатомії, таких як гелів, мазей, лініментів, кремів тощо.

Аналіз номенклатури та склад готових лікарських засобів що представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку та можуть бути застосовані для лікування трихомонодозів, амєбіазів в урогенітальній сфері свідчить про те що є можливість використання гідрофільних основ з метою

формування лікарських форм для зовнішнього застосування. Такі ймовірні фізико-хімічні характеристики що ми визначили Спираючись на асортимент засобів представлених на ринку України з метронідазолом вказують на те що може бути наявною можливістю введення до складу рецептури компонентів що можуть забезпечувати підвищені якості життя та позбавити пацієнта від незручності у форматі: зуду, неприємного аромату, опосередковано, можливості спостереження за застосуванням препарату іншими людьми тощо.

Висновок до розділу 1

Даний розділ показав доцільність розробки технології одержання засобу у промислових умовах та в умовах малої серії для застосування пацієнтами хворими на уrogenітальний амебіаз, трихомондоз та деяких інших захворювання сечостатевої системи у зручній для застосування формі, для зовнішнього застосування.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведені В нашій роботі спиралися на загальноприйняті методи, що використовується при здійсненні фармацевтичної розробки, з використанням методів зазначених у Державній Фармакопеї України, нормативні документації що використовуються для аналізу результатів досліджень у відповідності до нормативно-технічної документації. Окремі методи були модернізовані у відповідності до завдань що висувалися У даній роботі.

2.1 Матеріали дослідження

Формат дослідних матеріалів включав фактичні номінальні зразки промислового виробництва гелів та інших м'яких лікарських форм, які містили у своєму складі Метронідазол. Також у якості дослідних зразків, які використовувалися у якості зразків порівняння використовувалися окремі субстанції "фармацевтичної якості" та їх комбінації з метою здійснення аналізу ефективності використання окремих субстанцій при залученні адаптованих технологій для здійснення виготовлення в умовах аптеки. Для формування лікарської форми використовувалися основи які відповідали за фізико-хімічними характеристиками та були зручними для формування гелів в умовах екстемпорального виробництва.

Підбір пакувальних матеріалів здійснювався в відповідності до характеристик зразків що було одержано але експерименті. Вибір таких матеріалів ґрунтувався на в місці активних фармацевтичних інгредієнтів у складі обраної рецептури, а також вимогах що висуваються до пакувальних матеріалів для забезпечення збереження терапевтичних та інших властивостей готового засобу що формується в умовах аптеки. Всі пакувальні матеріали що використовувалися в експерименті відповідали Державному Стандарту України ISO 15378:2019 Матеріали первинні пакувальні на лікарські засоби. Окремі вимоги щодо застосування ISO 9001:2015 з урахуванням належної виробничої практики (GMP) (ISO 15378:2017, IDT) [12].

Проведення досліджень здійснювалася відповідності з Державними Стандартами України:

- ДСТУ EN 61010-2-010:2014 Вимоги безпеки до електричного устаткування для вимірювання, керування та лабораторного застосування. Частина 2-010. Додаткові вимоги до лабораторного устаткування для нагрівання матеріалів;
- ДСТУ EN IEC 61010-2-010:2019 (EN IEC 61010-2-010:2019, IDT; IEC 61010-2-010:2019, IDT) Вимоги безпеки до електричного устаткування для вимірювання, керування та лабораторного застосування. Частина 2-010. Додаткові вимоги до лабораторного устаткування для нагрівання матеріалів.
- ДСТУ ISO 718:2015 (ISO 718:1990, IDT) Посуд лабораторний скляний. Термічний удар і стійкість до термічного удару. Методи випробування. Тощо.

2.2 Методи дослідження

При вирішенні поставлених у роботі задач використовувалися наступні методи:

- органолептичний контроль - визначалися властивості гелів та терміни їх зберігання;
- рН-метрія - вивчалися показники рН для окремих компонентів гелів, загального об'єму гелів, комбінації окремих субстанцій;
- метрологічний контроль - здійснення вимірювання ваги з метою виявлення та визначення маси окремих інгредієнтів рецептури, та можливих відхилень при здійсненні маніпуляції по відважуванню та виготовленню дослідних зразків.
- методи математичної статистики - здійснювалася обробка даних одержаних в експерименті та при проведенні пошукового вивчення.

2.2.1 Органолептичний контроль

Для здійснення органолептичного контролю проводилися:

1. На етапі вивчення зразків:

- однорідності маси гелів та інших м'яких лікарських форм, які вміщували активні фармацевтичні інгредієнти, введення яких планувалося здійснити у досліджувану рецептуру;
- кольорові характеристики готових досліджуваних зразків з метою виявлення, можливих, неоднорідностей, інтенсивності забарвлення гелів та інших м'яких лікарських форм, що вивчалися, які містили активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини введені яких передбачалося до досліджуваної рецептури;
- вміст окремих включень, щоб свідчили про присутність у складі, досліджуваного готового зразка промислового виробництва, окремих допустимих чи недопустимих елементів у відповідності до статті Державної Фармакопеї України;
- ароматичний контроль, з метою виявлення специфічних ознак присутності активних компонентів або допоміжних речовин.

2. На етапі формування проміжних рецептур:

- однорідність зразків у порівнянні з промисловими зразками, що використовувалися у якості еталонів;
- однорідність сформованої маси активних фармацевтичних інгредієнтів при подрібненні або при інсталяції їх на базу допоміжних інгредієнтів, які формують основу лікарської форми;
- відсутність сторонніх включень, появи яких спричинена порушенням технології, руйнуванням структури, наявністю взаємодії окремих інгредієнтів, іншими факторами;
- ароматичний контроль, з метою виявлення неспецифічного запаху який би свідчив про зміну характеристик одержаних зразків;

- ароматичний контроль, з метою порівняння із препаратами аналогами, що використовувалися у якості еталонів.

3. На етапі виготовлення фінальних зразків та оформлення їх до відпуску:

- однорідність готових зразків у порівнянні із промисловими еталонами;
- відповідність оформлення до вимог що висуваються до екстемпоральне виготовлених лікарських форм;
- ароматичний контроль у порівнянні з характеристиками компонентів що входять до експериментального рецептури.

4. На етапі збереження:

- однорідність маси проміжних та готових зразків;
- кольорові характеристики проміжних та готових зразків на етапах дослідного зберігання, протягом визначених періодів, та повністю оформлених до відпуску зразків в умовах термінів зберігання вимоги до яких висуваються відповідно нормативно-технічної документацію що діє в умовах аптеки;
- характеристики первинної тари при короткостроковому та тривалому зберіганні (понад 10 діб).

Для здійснення аналізу органолептичних характеристик досліджуваних зразків використовувалися: власні аналізатори кольору, консистенції та аромату; предметне скло; прозора та непрозора тара; шпателі та скляні палички; допоміжні матеріали тощо.

2.2.2 Вивчення значення рН

Вивчення показників рН проводилися з метою встановлення кислотного числа для окремих зразків та сумішей субстанцій і готового лікарського засобу. Проведення вивчення рН здійснювалося шляхом експрес-аналізу при використанні індикаторного паперу, за умов можливості проведення такого виду контролю. При відсутності можливості індикації шляхом

безпосереднього контакту із компонентом здійснювалися проміжні розведення окремих зразків активних інгредієнтів фармацевтичної якості та речовин що використовувалися з метою формування готового засобу. Аналіз також здійснювався для зразків таропакувальних матеріалів, що мало забезпечити достатній термін зберігання. Для готових зразків та при необхідності для проміжних могла використовуватися потенціометрія при виборі електродів що відповідали характеристикам компонентів які досліджувалися або розчинів компонентів, що досліджувалися.

Загальна методологія вивчення значення рН відповідає Державній Фармакопеї України. [13]

2.2.3 Методи метрологічного контролю

Вивчення показників значення маси та об'єму для інгредієнтів є невід'ємною складовою дозування компонентів. Процес вимірювання ґрунтується на вивченні основних технологічних характеристик у відповідності із фізико-хімічними властивостями компонента за показником маси або об'єму.

Вивчення маси в залежності від кількості компонента здійснювалася при використанні механічних або електронних терезів третього та четвертого класу точності.

Вивчення об'ємних характеристик рідких компонентів здійснювався при використанні стандартного лабораторного обладнання для вимірювання об'єму у відповідності до ДСТУ ISO 718:2015 (ISO 718:1990, IDT) Посуд лабораторний скляний. Термічний удар і стійкість до термічного удару. Методи випробування.

Все лабораторне обладнання яке використовується з метою вимірювання маси та об'єму, на момент проведення досліджень, було повірене та мало відповідні сертифікати, що дозволяло здійснювати точні вимірювання окремих фармацевтичних інгредієнтів за масою та об'ємом, а також вивчати

метрологічні характеристики проміжних зразків на етапі одержання та під час та після зберігання.

2.2.4 Математична обробка одержаних результатів

Результати одержані при проведенні експериментів оброблялися методами об'єктивної статистики при дотриманні норм та правил висвітлених у Державному Стандарті України ISO 11462-1:2006 Статистичний контроль. Настанови щодо здійснення статистичного контролю за процесом. Частина 1. Елементи статистичного контролю за процесом (ISO 11462-1:2001, IDT)

Висновок до розділу 2

Даний розділ включає матеріали по методах що використовувалися для проведення проміжних та фінальних досліджень при розробці технологій для виготовлення гелю з метринідазолом в умовах аптеки.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ

Розробка ефективного засобу у боротьбі з урогенітальними інфекціями, застосування якого можливо для чоловіків та жінок, а виготовлення як в умовах малої серії, при збереженні доступності як окремих інгредієнтів так і самого зразка для споживача вміщало декілька етапів.

3.1 Підбір ефективних у терапії урогенітальних захворювань активних компонентів

У розділі один даної роботи нам було з'ясовано що одним із найперспективніших компонентів для створення засобу що буде застосовуватися чоловіками та жінками при урогенітальних захворюваннях різного генезу є такий активний фармацевтичний інгредієнт, як метронідазол. Однак на вітчизняному ринку присутня чимала кількість лікарських форм склад яких включає названий активний фармацевтичний інгредієнт. Тому з метою формування не лише ефективною композиції а і складу який би відчутно забезпечував ефект нами здійснювався пошук компонентів які б могли забезпечити таку дію. Фактично нами було здійснено пошук інгредієнтів які визначній мірі зменшували симптоматику, яка заважає хворим вести нормальний спосіб життя. Додатковою умовою було те що незважаючи на усунення симптоматики у пацієнта лишався би спонукальний Фактор, крім психологічного та морального у здійсненні повного комплексу терапевтичних засобів з метою встановлення стану здоров'я. Тобто компоненти які додавалися б у склад нашого пропису мали б лише частково усувати незручності але не маскувати їх в абсолюті.

Така необхідність як в пошук активних компонентів які забезпечували належну якість життя вимагала здійснення аналізу наявних подібних зразків та встановлення припустимих концентрацій компонентів що відповідали б нашим вимогам по усуненню симптоматичних незручностей. Тому наш пошук

ґрунтувався на з'ясуванні незручних симптомів що наявні при певному спектрі уrogenітальних інфекцій як у чоловіків так і у жінок. Оскільки внаслідок різниці анатомії ступінь дискомфорту може, певною мірою, різнитися.

Наявна наукова література свідчить, що серед симптомів які викликають дискомфорт при такому захворюванні як трихомонадоз є наявність різноманітних проявів, а саме [14,15]:

- дискомфорт під час статевого акту;
- свербіж внутрішніх поверхонь стегон;
- вагінальні виділення;
- гіперемія слизових оболонок;
- свербіж піхви або вульви;
- припухлість статевих губ;
- сильний неприємний вагінальний запах.

Крім того у чоловіків навіть на ранній стадії захворювання може спостерігатися печіння після сечовипускання або еякуляції, свербіжу уретри, незначні виділення. У частини чоловіків при трихомонадозі виникає ускладнення а саме запалення передміхрової залози та запалення придатків сім'яника.

При неспецифічних вагінітах симптоматика може бути достатньо широкою однак можна виділити такі прояви як [14,15]:

- поява нетипових виділень (зміна кольору, запаху тощо);
- свербіж або відчуття печіння у піхві;
- почервоніння слизових;
- набряк слизової статевих органів;
- висипання у різних локаціях, переважно у паховій зоні.

Наявність подібних симптомів спостерігається і при інших уrogenітальних інфекціях різного походження. Необхідно розуміти що усунення симптомів не є терапією, оскільки усуває лише прояви. Однак поліпшення стану пацієнта може стати перевагою у випадку коли пацієнт гостро страждає від певних симптомів, або симптоми вказують проблеми із здоров'ям у пацієнта який знаходиться у колективі. Важливо сприймати таку симптоматичну терапію як додаткову, що не виключає необхідності проходження повного курсу лікування, що є соціально відповідальністю перед суспільством. Саме тому ми розглядаємо введення активних компонентів, які дозволять позбавитися від симптомів, лише при умові використання активних компонентів у складі лікарської форми що буде забезпечувати лікувальний ефект та позбавлення не лише від симптомів, а й від збудника що спричинює хворобу.

Однак перш ніж визначитися з компонентами які будуть забезпечувати симптоматичну допомогу та їх концентрацією необхідно з'ясувати концентрацію основного компоненту який буде забезпечувати терапевтичний ефект при деяких уrogenітальних інфекціях у чоловіків та жінок різного віку та способу життя.

3.1.1 Підбір активних фармацевтичних інгредієнтів

Ефективне застосування препаратів протидії уrogenітальним інфекціям передбачає декілька шляхів введення для надійності здійснення терапії. Вибір дозування препаратів повністю покладено на спеціалістів що займаються діагностикою та призначення терапії. У випадку розглянутих вище інфекцій одним із компонентів що може забезпечити належну терапію може бути метронідазол. Попередніх розділах ми розглядали приблизні дозування цього препарату при паралельному застосуванні. Однак у повній мірі позбутися симптоматичних проявів захворювання шляхом використання лише лікарських засобів для внутрішнього використання можливо не завжди. Тому

на нашу думку було розумно підібрати лікарську форму для зовнішнього застосування, яку можна застосовувати місцеву, і яка відповідатиме вимогам що висуваються до лікарських засобів які можна виготовляти в умовах аптеки.

Розгляд питання вибору лікарської форми буде розглянуто трішки нижче У даній роботі. Підбір дози нашого активного компоненту метронідазолу ґрунтувався на відкритих джерелах щодо застосування цього активного фармацевтичного інгредієнта у зовнішніх лікарських формах та даних одержаних від аналізу готових зразків подібних форм що реалізуються в Україні та за її межами.

Проаналізовані зразки, що знайшли своє застосування в гінекологічній та екологічній практиці, мали різні концентрації метронідазолу, що наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Лікарські форми для зовнішнього використання з метронідазолом

	Назва	Виробник	Форма	Концентрація метронідазолу
1	Метрогіл	Юник Фармасьютикал	Гель	1%
2	Metrogyl Metronidazole	Lekar	Гель	2%
3	Metronidazole 0.75 %	USP	Гель	0,75%
4	Rozex 0.75%	Galderma	Крем	0,75%
5	Metronidazole Cream	Rosawell	Крем	1%
6	Metromed-V	Intermed	Крем	2%
7	Povizest	Zestica Pharma	Мазь	1,5%

Аналіз вітчизняного та світового ринку фармацевтичних препаратів продемонстрував наявність широкого спектру номенклатури препаратів для зовнішнього використання з метронідазолом. В залежності від застосування, призначення спостерігалися комбінації метронідазолу з клотримазолом (Metromed-V), повідон-йодом (Ointpov MS), екстрактом алое вера (Povizest).

Кожна з розглянутих рецептур включала Метронідазол у концентрації від 0,75% до 2%. У випадку з засобами що використовувалися в урогенітальній практиці концентрація метронідазолу знаходилися на рівні 1,5%. Таким чином кількість нашої активної речовини у складі лікарської форми що буде застосовуватися при урогенітальних інфекціях буде становити 1,5%. Кому оскільки саме ця доза відповідає найбільш вживані концентрації у такій практиці.

Вибір інших активних компонентів ґрунтувався також на наявних підтвердженнях ефективності дози активних фармацевтичних інгредієнтів що усувають неприємні відчуття.

3.1.2 Підбір компонентів для усунення симптомів

Першим симптомом який ми опікувалися було неприємне подразливе відчуття зуду. Номенклатура препаратів що застосовується для боротьби із неприємною печією, відчуттям подразнення, бажанням почесатися тощо доволі широка. Однак застосування протизубних засобів в урологічній та гінекологічній практиці має значне обмеження, що, ймовірно, пов'язано з втратою можливості ідентифікувати прогрес при лікуванні відповідних захворювань. Але у випадку наявного діагнозу ця обставина може бути знехтувана. Оскільки лікар має повну картину необхідну для з'ясування типу терапії який необхідно буде призначити. Арсенал компонентів який застосовуються з метою анестезії місцевого типу у промислових зразках має широку номенклатуру. Однак аптека яка може займатися виготовленням таких препаратів має свої обмеження. Тому ми обирали в якості зразків порівняння препарати для боротьби із неприємними відчуттями в урогенітальній області, які б містили інгредієнти доступні для аптечного виготовлення лікарської форми.

Зразки засобів із зазначенням активних компонентів використання яких частково або повністю можлива в умовах аптеки наведені нами у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Лікарські форми для зовнішнього використання з метранідазолом

	Назва	Виробник	Форма	АФІ	Кількість
1	Крем анестетик ТКТХ	Peng Cheng Cosmetology Firm, Південна Корея	крем	лідокаїн прилокаїн	по 5%
2	Проктіале	ТОВ "Краса і Здоров'я", Україна	гель	прокаїну гідрохлорид	5%
3	Neo Cain	Dr.Cain, Південна Корея	крем	лідокаїн	10%
4	Лідокаїн спрей	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.	розчин	лідокаїн	10%
5	Офлокаїн- Дарниця	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	мазь	лідокаїн	3%
6	Ліменда-Л	World Medicine ILAC SAN. VE TIC. A.S., Туреччина	супозиторії вагінальні	лідокаїн	100 мг

Більшості випадків як наведено у таблиці 3.2, активним компонентом для анестезії є Лідокаїн. Концентрація цього препарату залежить від умов застосування і варіюється у межах від 3% до 10%. Найближчим до нас засобом для застосування бурологічній та гінекологічній практиці був засіб ліменда-л, який представлений вагінальними супозиторіями. Концентрація лідокаїну у названих супозиторіях становила 100 мг на один супозиторій, тобто 1/10 г. Така кількість перерахунку на масу супозиторію становить приблизно 3%. Саме таку кількість лідокаїну ми в подальшому використовували для формування нашого засобу.

Однак перелік симптомів які характерні для різноманітних уrogenітальних інфекцій не обмежується лише неприємним відчуттям у формі зуду. Наступним за ступенем розповсюженості компонентом із неприємною характеристикою є запах. Маскування цього компоненту є більш складним

оскільки повне його усунення Неможливе, унаслідок постійного оновлення фракцій що його спричиняють. Тому ми не ставили собі задачі по абсолютному усуненню ароматичного компонента, а вирішували питання загального поліпшення запаху із застосуванням складових що дають тривалу фіксацію більш приємного запаху.

Вибір компонента що буде покращувати аромат лежав у широкому спектрі інгредієнтів серед яких нами виділялися субстанції та речовини які б додатково спричиняли протизапальний ефект, рано загоювальний, ароматичний тощо. У дерматологічній практиці знайшли широке застосування такі препарати як Вінілін або бальзам Шостаковського, ефірні олії лимонного сорго, лаванди м'яти перцевої, тощо. Фактично вибір здійснювався між компонентом синтетичного походження ефіром полівінілбутиловим та ефірною олією лимонного сорого. Кожен із названих компонентів володів рано загоювальним ефектом бактеріостатичними ефектом у різному ступені протизапальним ефектом.

Бальзам Шостаковського мав у якості недоліку погано поєднуваність із гідрофільними основами, водою та спиртом етиловим. Крім того він мав не досить міцний та стійкий аромат.

У свою чергу олія лимонного сорго мала менш виражені протизапальні властивості та ранозагоювальний і очищуючий ефект. Таким чином ми не могли визначити найбільш зручний з компонентів тому вирішили залишити це питання на момент формування готової лікарської форми. Її характеристики та основні компоненти основи мали дати нам можливість визначити який з компонентів буде більш оптимально поєднуватися із основою. Зважаючи на те що ми обрали активні компоненти які будуть забезпечувати основну терапевтичну та симптоматичну терапію вибір компонентів додаткових які забезпечують ароматичну складову, кольоровий Фактор та інші органолептичні характеристики був не першочерговим. А відсутність таких компонентів які можуть забезпечувати органолептичні характеристики не видавався таким що роблять розробку безперспективною.

Таким чином проміжний вигляд рецептури активних компонентів набув наступного вигляду:

метронідазолу 1,5%;

лідоканіну 3%

вініліну / ефірної олії лимонного сорго 3%.

Така рецептура використовувалася нами для подальшого вибору основи лікарської форми виготовлені якої можливо в умовах аптеки.

3.2 Обґрунтування вибору основи лікарської форми

Активний пошук лікарських форм які можна застосовувати в практиці лікування уrogenітальних інфекцій як у людей старшого віку так і у дорослих демонструє що в основному це лікарські форми для внутрішнього застосування або засоби місцевої терапії. Повноцінна терапія може бути здійснена лише при умові застосування засобів обидвох цих груп. Але нашим завданням було розробка виключно засобу місцевої терапії, тому ми розглядали відповідні лікарські форми. Аналіз здійснений у таблицях 3.1 та 3.2 а також у розділі 1 у таблиці 1 4 продемонстрував що найбільш часто препарати метронідазолу зустрічаються у формі гелів. Водночас необхідно відзначити що аптечна практика таку лікарську форму з метронідазолом не наводить серед стандартних рецептур. Що робить розробку технології гелю виготовлення якого Можливо в умовах аптеки перспективною. Але необхідно врахувати фізико-хімічні властивості активної сполуки та додаткових компонентів що вводяться з метою симптоматичної терапії та усунення небажаних ефектів.

З цією метою нами розглядалися різні види основ для гелей, що мало дати можливість визначити оптимальний тип гелю та відповідно тип гелевої лікарської форми для формування ефективного засобу загальної та симптоматичної терапії при деяких уrogenітальних захворюваннях як у чоловіків так і у жінок.

До Державної Фармакопеї України другого видання додатку чотири вирізняють такі препарати для зовнішнього наскірного застосування, як мазі; креми; гелі; пасти; припарки; пластири лікувальні та пластири наскірні.[17]

В нашому випадку використання пластирів недоречне, оскільки передбачає тривалу фіксацію на поверхні шкіри з необхідністю видалення базової пластирної маси. Видалення будь-якої маси яка закріпилася на слизових буде погіршувати відновлення слизових та тканин довкола, а також створювати неприємні відчуття під час здійснення маніпуляції. Навіть зважаючи на те що до складу нашої лікарської форми буде входити анестетик та вінілін і метронідазол така форма не може вважатися прийнятною.

Пасти вважаються абразивною формою із значним вмістом суспендованих компонентів що можуть подразнювати шкіру та слизові при нанесенні коми навіть при умові що паста буде накладатися подальше активні дії пов'язані із процесами життєдіяльності можуть призвести до механічних пошкоджень слизових та шкіри. Такі характеристики роблять пасти непривабливими у якості засобу для людей з проблемами пов'язаними з інфекційними урогенітальними захворюваннями.

Креми та мазі є традиційними лікарськими формами для зовнішнього застосування і їх використання є популярним але вимагає специфічного способу застосування. Мазі потребують намазування на поверхні які обробляються цією лікарською формою, що передбачає інтенсивні маніпуляції для поліпшення адгезії активних компонентів що знаходяться у складі такої лікарської форми у слизові та шкіру. Аналогічні дії потрібні для нанесення кремів. Перевагою кремів є те що вони являються в багатофазні препарати які містять, як ліпофільну так і водну фазу. У випадку наявності у прописі компонентів що розчиняються або у оліях, або у воді це є перевагою. Однак на вітчизняному ринку наявні препарати промислового виготовлення у вигляді цієї лікарської форми в достатній кількості.

Також популярним засобом для зовнішнього нанесення можна вважати розчини. Спосіб їх застосування може бути найрізноманітніший, а варіанти

нанесення передбачають нетривалу фіксацію розчину та розчинених у розчиннику активних фармацевтичних інгредієнтів на поверхні слизових та шкірі. Для забезпечення тривалої дії даних лікарських форм необхідністю є або їх інсталяція у кров'яне русло, або значні об'єми для зовнішнього використання, та здійснення специфічних процедур пов'язані з їх застосуванням. Такі ускладнення можуть бути неприйнятні для людей з активною позицією, тому ми не розглядали розчини та інші рідкі лікарські форми як перспективні у нашій ситуації.

Шляхом обґрунтованого відбору ми прийшли до висновку що оптимальної лікарською формою для нанесення компонентів та фіксації їх без необхідності застосування специфічних заходів та маніпуляцій можуть бути гелі. У відповідності до державної фармакопеї України гелі складаються з рідин в яких досягнуто гелеутворення утворювачів. [17]

3.2.1 Обґрунтування вибору олеогелю

У складі нашої активної рецептури містяться компоненти які розчиняються у воді та потребують розведення в оліях. Таким чином використовувати традиційні гідрофільні гелі буде складніше. Якщо б компоненти лише розчинялися у олійній фазі та не були рідкими ми могли б розглядати можливість суспензійного шляху введення таких речовин до складу гідрофільних гелів, які являють собою препарати основа яких зазвичай складається з води, гліцерину або пропіленгліколю та таких гелеутворювачів, як високомолекулярні сполуки: лаксомери, крохмаль, похідні целюлози, карбомери і магній алюмінієві силікати. Але в нашому варіанті ми передбачаємо введення вініліну який є пружнов'язкою рідиною що легко розчиняється у пропанолі і толуолі, практично не розчиняється у воді та етиловому спирті 96%; водночас змішується у всіх співвідношеннях з ефіром хлороформом оліями та рідким парафіном.[17]

Альтернативою гідрофільним гелям та прийнятною для нас версією гелів виявилися ліпофільні гелі які являють собою препарати, основи яких зазвичай

складається з вазелінової олії з поліетиленом або з жирних олій і таких гелеутворювачів як кремнію діоксид колоїдний або алюмінієве чи цинкове мило. Розглянувши можливість аптеки по використанню окремих компонентів ми відштовхувалися від доступності такого гелеутворювача як кремнію діоксид колоїдний або аеросил. Цей компонент не є винятково препаратом для застосування в промислових умовах. [18] Аеросил знайшов своє застосування у стабілізації суспензійних препаратів, а властивості активних інгредієнтів та попередній вибір ліпофільних гелів передбачає саме такий розвиток подій, в результаті яких необхідно буде забезпечувати стабілізацію гелю з метою не розшарування компонентів введених за суспензійним типом.

3.2.2 Обґрунтування складу ліпофільного гелю

Склад ліпофільного гелю передбачає наявність основного олійного розчинника чи олійного середовища та стабілізуючого гелеутворювача, що забезпечуватиме сталість фізико-хімічних та технологічних показників для системи лікарської форми. Аптечна практика оперує значною кількістю олій які можуть використовуватися з метою одержання розчинів та композицій із розчинними в оліях інгредієнтами. У якості експериментальних компонентів для формування основи гелю ми обрали найбільш доступні інгредієнти що традиційно використовуються в умовах аптеки. Серед олій якими використовували в експерименті були: олія персикова, оливкова та соняшникова. Олії персикові та оливкова є традиційними компонентами які першочергово використовують при проведенні розчиненні у незазначеній у рецепті олії. Олія соняшникова є найдоступнішою серед олій для України. Кожна з олій має свої переваги та недоліки, однак при використанні олій «фармацевтичної якості» ці переваги та недоліки є мінімальними при здійсненні порівняння.

Для визначення стійкості та стабільності ліпофільного гелю ми проводили експеримент по підборі співвідношення олій та гелеутворювача. Вивчалися зовнішні характеристики та час стійкості гелю при умові зберігання

при 20° С, нормальній вологості та відсутності прямих сонячних променів. Зразки гелів та даних по їх стабільності наведені у таблиці 3.3

Таблиця 3.3

Характеристика гелів з аеросилом*

	Тип олії	Кількість аеросилу, частин	Кількість олії, частин	Зовнішній вигляд
1	Олія соняшника	1	5	Каламуть нерозподіленого аеросилу
2		1	10	Стійкий гель
3		1	15	Дуже рідка олійниста маса
4	Олія персикова	1	5	Каламуть нерозподіленого аеросилу
5		1	10	Стійкий гель
6		1	15	Дуже рідка олійниста маса
7	Олія оливкова	1	5	Каламуть нерозподіленого аеросилу
8		1	10	Стійкий гель
9		1	15	Дуже рідка олійниста маса

Примітка: * - наведено найбільш успішні та показові зразки

Експеримент продемонстрував відсутність значної відмінності при поєднанні аеросилу з різними оліями. Фактична відмінності спостерігалися при досягненні граничної межі концентрації для аеросилу як гелеутворювача. Після чого він перетворювався на суспензійний компонент який не відповідав вимогам до гелів, які ми висували. Виходячи з даних одержаних у таблиці 3.3 можна зробити висновок що стабільна гелева маса буде утворюватися при співвідношенні компонентів 1 до 10. Необхідно враховувати, що таке співвідношення є актуальним для базового гелю який не містить у своєму складі інших компонентів. Тому в подальшому ми здійснювали аналіз і з компонентами що планували вести до складу активної терапевтичної форми.

3.3 Формування складу ліпофільного гелю з метронідазолом

Для уніфікації досліджень, які ми здійснювали була використана базова частина рецептури, що лишалася незмінною і складалася з метронідазолу у кількості 1,5 г, - 3,0 г та вініліну у кількості 3,0 г. Зважаючи на відсутність значних відмінностей у властивостях олій які ми використовували у попередніх дослідженнях в подальшому ми не виділяли якусь окрему з них, а використовували у якості оптимальної, за ознакою популярності у аптечній практиці - олію персикову. Дані фактичних кількостей олії та аеросилу при поєднанні з активними компонентами наведені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.3

Вивчення зразків рецептур

	АФІ, г	Кількість аеросилу, г	Кількість олії, г	Зовнішній вигляд
1	Метронідазол 1,5,	1,0	10,0	Паста не подібна до гелю, що розшаровується
2		1,0	20,0	
3		1,0	50,0	
4		2,0	20,0	
5		5,0	40,0	
6	Лідокаїну гідрохлориду 3,0	8,0	60,0	Каламутний густий гель, що розшаровується
7		8,0	80,0	Стабільність до 5 діб
8	Вінілін 3,0	10	100	Стабільність до 12 діб
9		14	136	Стабільність понад 15 діб
10		10,0	83,5	Стабільність до 10 діб
11		11,5	81,0	Стабільність до 12 діб
12		13,0	79,5	Стабільність понад 15 діб

В результаті проведених досліджень було з'ясовано що при традиційних обраних у таблиці 3.3 співвідношення олії до аеросилу забезпечити стабільність активних компонентів у складі гелю, за фактом однорідності, що спостерігається візуально можливо лише в тих випадках коли концентрація активних фармацевтичних інгредієнтів буде наближуватися до над малих значень а саме їх сума має знаходитися у межах 5%. Однак така ситуація зменшувала концентрацію активних компонентів що могло спричинити

недосягнення належного терапевтичного ефекту та позбавлення від симптомів які ми передбачали створенням нашої рецептури. Тому ми провели експерименти по дослідженню можливості регулювання кількості гелеутворювача - аеросила, з метою збільшення стабільності рецептури гелю. Експериментальним шляхом було доведено що при додаванні 10 г силу до 83,5 г олії Відбувається формування стабільної протягом 10 діб гелевої форми. Наступне збільшення концентрації кількості на фоні зменшення кількості олійної фази при збереженні концентрації активних компонентів продемонструвало можливість забезпечення стабільності понад 15 діб (але не більше 30 діб, триваліші дослідження не проводилися) при поєднанні аеросилу у кількості 13 г з олією персиковою у кількості 79,5 г. Такі співвідношення відповідали вимогам, що висувалися нами до кількості активних компонентів по відношенню до основи. Таким чином склад набув вигляду наведеного у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Рецептура зразку ліпофільного гелю

	Назва речовини	Кількість, г
1	Метронідазол	1,5
2	Лідокаїну гідрохлорид	3,0
3	Ефір полівінілбутиловий	3,0
4	Аеросил	13,0
5	Олія персикова/Олія Оливкова/Олія соняшникова	79,5
Загальна маса		100,0

Загальна кількість зразка у рецептурі склала 100,0 г, як ми передбачали (табл. 3.5) і подальше вибір обладнання та технологічних маніпуляцій для одержання готового гелю проводили у відповідності до цієї кількості, яка за потреби може бути перерахована за пропорційним типом на необхідну кількість.

3.4 Оптимізація технології ліпофільного гелю

Виготовлення гелів в умовах аптеки є складним та таким процесом, що потребує ретельної організації всіх виробничих стадій. Узагальнено процес виготовлення гелів можна розділити на: комплекс підготовчих робіт по виготовленню лікарської форми; розрахунковий етап, при необхідності виготовлення нестандартної кількості (нерівної 10,0 г) або врахування всіх інгредієнтів у повній кількості що будуть застосовуватися для формування напівфабрикатів та готового засобу; формування суміші компонентів чи виготовлені напівфабрикатів; формування загального об'єму гелю та введення до його складу активних фармацевтичних інгредієнтів; дозування гелю у первинне пакування для відпуску; контроль та оформлення готового препарату до відпуску. Для полегшення сприйняття порядку введення компонентів ми створили графічний алгоритм що характеризує окремі етапи та весь комплекс заходів по виготовленню гелю. Сама технологічна схема наведена на рисунку 3.1 до якого ми наводили детальний опис, що ґрунтувався на експериментах, власних дослідженнях та нормативно-технічних документах, які регламентують виготовлення не стерильних лікарських засобів в умовах аптеки. Необхідно зазначити, що виробництво малої серії або виготовлення в аптеках передбачає застосування стандартного обладнання та засобів контролю якості та матеріалів для пакування що передбачаються Настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек». Настанова рекомендує документувати спосіб виготовлення екстемпоральних ліків; здійснювані технологічні операції повинні відповідати належній аптечній практиці що діє в Україні; відпускатися можуть лише ті ліки що пройшли детальний контроль є стабільними, та придатними до застосування та відпуску; спеціалісти які зайняті у процесі виготовлення лікарської форми повинні мати відповідну кваліфікацію та практичні навички. Останній пункт є запорукою формування стабільного засобу із належної якістю, що гарантує належний терапевтичний ефект. У нашому випадку, неправильне поєднання компонентів або невірний порядок

уведення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу лікарської форми перетворювало препарат на нестабільну систему, тому суворе дотримання наступних правил та порядку введення інгредієнтів є невід'ємною складовою належної фармацевтичної аптечної практики по виготовленню гелю з метронідазолом, лідокаїну гідрохлоридом та вініліном.

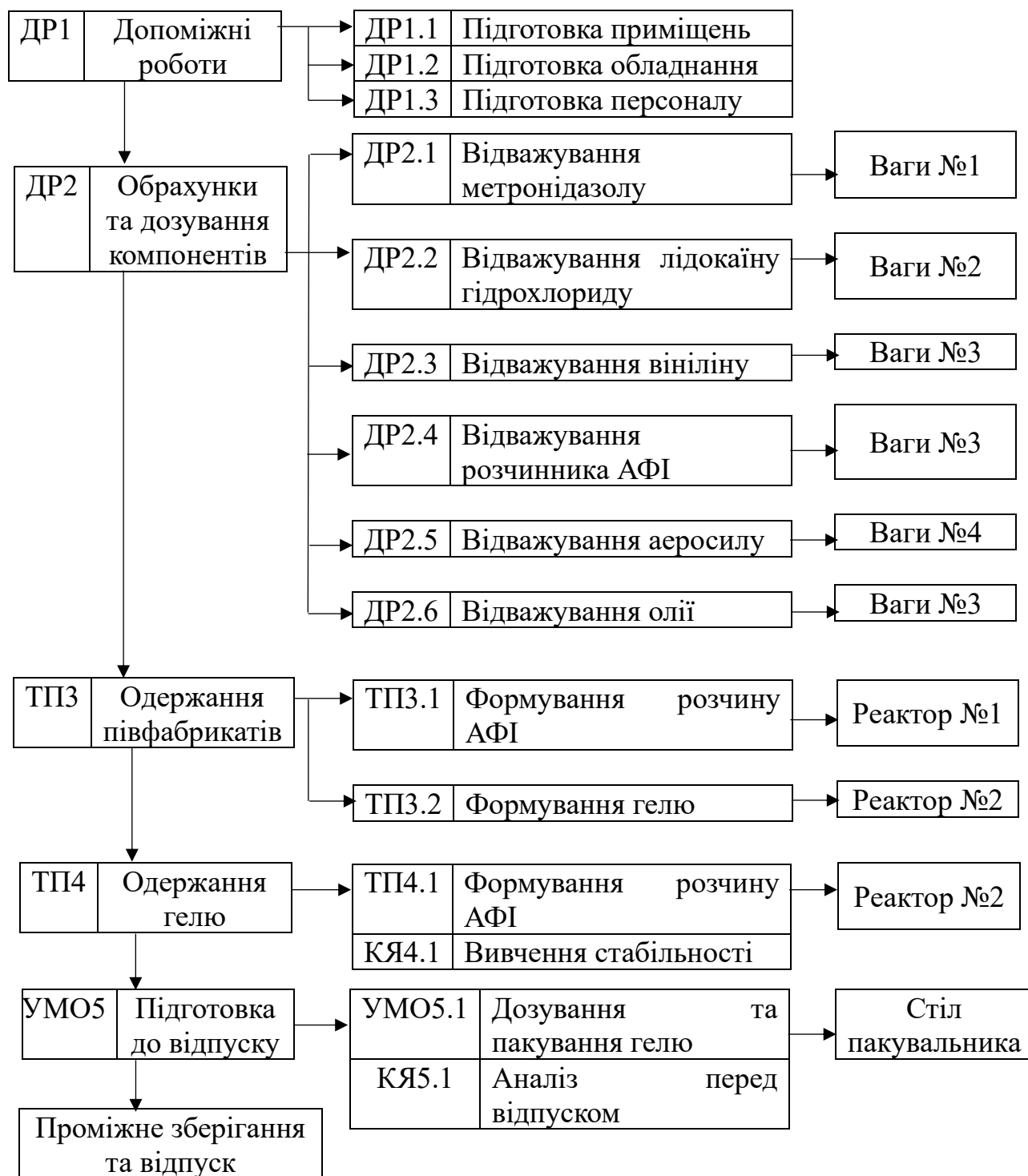


Рисунок 3.1 – Технологічна схема виготовлення ліпофільного гелю з метронідазолом

3.4.1 Не технологічні процеси у виготовленні гелю

Виготовлення будь-якої лікарської форми розпочинається з нетехнологічних процесів об'єм яких залежить від складності самого виготовлення. Також залежить від того чи компоненти які будуть використовуватися у процесі виготовлення лікарської форми є традиційними чи ні. Гелі як лікарська форма не є винятковими та не потребують над специфічних умов для їх формування в умовах аптеки.

Стадія *ДР1 - Допоміжні роботи* передбачає здійснення операцій по підготовці приміщення до виготовлення лікарських форм. Підготовка приміщення здійснюється за загальним планом. Проводиться загальна обробка поверхонь у відповідності до розпорядку проведення прибирання у виробничих та невиробничих приміщеннях. Маніпуляції, що відповідають пункту *ДР1.1 - Підготовка приміщень* ґрунтується на Наказах Міністерства охорони здоров'я України:

- №882 від 06.05.2021 року «Про затвердження санітарно-протиепідемічних правил і норм використання ультрафіолетового бактерицидного випромінювання для знезараження повітря та дезінфекції поверхонь і приміщень закладів охорони здоров'я та установ / закладів надання соціальних послуг/ соціально захисту населення»;
- №1614 від 18.04.2023 року «Санітарно протиепідемічні вимоги до новозбудованих, реставрованих і реконструйованих закладів охорони здоров'я»;
- № 275 від 15.05.2006 року «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів». Тощо.

Також ми послуговуємося Настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек».

Маніпуляції на стадії *ДР 1.2 - Підготовка обладнання* включає здійснення операцій із дотриманням вимог наказів Міністерства охорони здоров'я України номер 275 від 15.05.2006 року; номер 882 від 06.05.2021 року та настанову Міністерства охорони здоров'я України 42-4.5: 2015, які ми

згадували вище. Відмінності по відношенню до попереднього підрозділу є те що вимоги висуваються до обробки робочих поверхонь обладнання, апаратів та механізмів, засобів виробництва та матеріалів що використовуються у процесі відважування та відмірювання, подрібнення та просіювання, змішування та дозування окремих інгредієнтів та субстанцій, а також напівфабрикатів та готової лікарської форми. Здійснення обробки поверхонь повинна відповідати не лише вимогам технологічного процесу а і фізико-механічним та фізико-хімічним характеристикам об'єктів чия обробка здійснюється. Також необхідно дотримуватись правил та норм зазначених у специфічних чи спеціалізованих документах що регламентують окремі маніпуляції по обробці об'єктів які їй піддаються.

На етапі ДР 1.3 - Підготовка персоналу здійснюється роз'яснення кваліфікованому та допоміжному персоналу що буде задіяно у виробничих та невиробничих роботах пов'язаних із наданням допомоги населенню у вигляді виготовлення та реалізації засобів відповідно до рецептури; екзаменування всього персоналу у знаннях стандартних операційних процедур пов'язаних з експлуатацією обладнання та матеріалів необхідних для виготовлення гелю, а також з приводу загальних знань технологічного процесу формування лікарських форм із пружнов'язким середовищем та їх особливостями належного пакування. Аналогічно до попередніх пунктів цей етап ґрунтується на вимогах що означені у наказі № 225 Міністерства охорони здоров'я України, Настанові Міністерства охорони здоров'я України 42-4.5: 2015 та специфічних нормативів, які стосуються маніпуляцій пов'язаних із виготовленням зазначеної лікарської форми.

Всі зазначені дії, що мають відношення до етапу ДР1 створюють підґрунтя для формування лікарського препарату належної якості при виконанні настанов та наказів і вимог додаткової нормативної документації пов'язаної з виготовленням та реалізацією гелів відповідності до розробленого пропису. Також вони є підґрунтям для здійснення наступних допоміжних робіт та технологічних операцій.

3.4.2 Метрологічні операції у виготовленні гелю

Виготовлення будь-якої лікарської форми починається із процесів пов'язаних з розрахунком та відмірюванням за масою або об'ємом компонентів які будуть формувати готовий препарат. Метрологічні операції, що здійснюються в умовах аптеки по відношенню до активних компонентів та допоміжних речовин не мають значних відмінностей. Однак у випадку відваження компонентів які мають специфічні характеристики пов'язані з їх високоефективністю або з особливими фізико-хімічними властивостями необхідно забезпечити оптимальне для конкретної речовини чи субстанції, чи напівфабрикату відмінювання у тих межах які висуваються у якості стандартів для цих компонентів.

В наших технологічній схемі етап *ДР 2 - Обрахунки та дозування компонентів* може передбачати декілька стадій здійснення операцій. Дані пояснення включають інформацію лише о виготовленні 100,0 г гелю тому етап розрахунків невілюється. При необхідності обрахунків кількостей компонентів необхідно виходити з пропорційного перерахунку кількості окремих інгредієнтів відповідно до значень наведених у таблиці 3.5 даної роботи. Для здійснення відважування нвраховується фізико-хімічні властивості окремих компонентів та використовуються додаткові матеріали, що дозволяють взяти необхідну кількість інгредієнтів з мінімальними втратами, для збереження терапевтичної ефективності.

На стадії *ДР 2.1 - Відважування метронідазолу* доречно використовувати Терези ручні типу ТР-5 із граничним навантаженням до 5,0 г. Процес відважування розпочинається з розміщення відповідних терезів на робочому місці фармацевта вкритому захисними матеріалами. Відважування можливо безпосередньо у чаші терезів після попереднього обробки їх робочої поверхні за умови що Терези перед початком роботи були чисті та врівноважені. У одну з чаш терезів поміщають відповідну на важку, а саме півтора грами взяті з набору гирь що йдуть У комплекті до терезів. Активний компонент відважується обережно без можливості втрат, тому при дотриманні

всіх правил відважування відбувається у один або декілька етапів, в залежності від досвіду спеціаліста. Відважно на важку метронідазолу переносять на паперову капсулу та розміщують її таким чином щоб не відбулося втрати інгредієнта. Терези обробляють відповідності до вимог поводження з ними, на важке повертають у відповідний набір гриль.

На стадії ДР 2.2 - Відважування лідокаїнугі дрохлориду здійснюється маніпуляції по дозуванню названу активного фармацевтичного інгредієнта при використанні аналогічних до попередніх терезів ручних типу ТР-5. Можливо використання тих самих терезів при обмеженні у ресурсах аптеки. Однак доречним буде використання різних терезів для запобігання похибок при відважуванні та відтермінуванню цих процесів, оскільки після обробки та разів необхідно деякий час зачекати поки висохне дезінфікуючий засіб спиртоєфірна суміш. Заходи по відважуванню й аналогічними до розділу ДР 2.1, з єдиною відмінністю, що кількість компонента буде більшою, а відповідно паперова капсула на, яку буде поміщатися активна сполука - лідокаїну гідрохлорид буде мати інший розмірні характеристики.

Бальзам Шостаковича має відмінні по відношенню до інших компонентів, відважених раніше, властивості він є рідиною із значною в'язкістю. Тому етап ДР 2.3 - Відважування вініліну передбачає використання терезів іншої конструкції, а саме технологічних терезів типу Т-200 або Т-500, які у нашій схемі зазначені як "Ваги № 3". Відважування відбувається за загальними правилами використання технічних терезів при застосуванні додаткової об'ємної тари яка не повинна мати градування. Дарується обидві чаші терезів, які попередньо були врівноважені. На одну чашу терезів встановлюється наважки які відповідають масі інгредієнту який відважується на інших терезах у проміжну тару буде відважуватись необхідний компонент. Втрати пружно-в'язкого компонента або просто рідини можуть бути значними, тому необхідно Враховувати що дана та, яка використовується з метою тарування може у подальшому використовуватися з метою поєднання інших компонентів. Після завершення маніпуляції по відважуванню, наважки

повертаються до набору, а терези проводяться у неробочий стан. Відважений компонент зберігають до введення у склад лікарської форми.

На етапі ДР 2.4 - Відважування розчинника АФІ здійснюється відважування проміжного розчинника, який, в подальшому, буде випаровуватися, самовільно, призначеного для розчинення сухих активних фармацевтичних інгредієнтів. У якості такого розчинника в нашій технології ми розглядали 96% етанол у якому можна розчинити новокаїну гідрохлорид та метронідазол. Також така концентрація етанолу дозволяє забезпечити поєднання названих сухих активних фармацевтичних інгредієнтів із вініліном. Відважування здійснюється на Вагах № 3 за аналогічними правилами, яких дотримувалися у пункті ДР 2.3. Для запобігання вивітрюванню розчинника можливе поєднання його із компонентами що мають розчинитися безпосередньо після відважування але на етапі який цим діям відповідає. Завершення відважування так само здійснюється при переведенні терезів у неробочий стан та поверненні гирьок до набору.

На етапі ДР 2.5 - Відважування аеросилу технічно можливо використовувати терези типу ТР-20, з граничною наважкою у 20,0 г, але щільність матеріалу аеросилу вказує на те, що його об'єм може не вміститися на терезах цього типу. Тому для відважування доречно використовувати терези типу ТР-100, або терези технічні. Використання терезів ручних має перевагу, оскільки матеріал є дуже рухливим та таким, що легко випорошується доречно використовувати чаші терезів з випуклою формою, що вирізняє ручні Терези на фоні технічних. За неможливості використання терезів типу ТР-100 необхідно формувати з допоміжних матеріалів проміжну тару випуклої форми для відважування аеросилу, щоб запобігти його випорошуванню. По завершенню використання терезів ручних або технічних їх переводять у неробочий стан, а наважки повертають у набір. Відважений компонент відкладають не припускаючи його випорошування.

На етапі ДР 2.6 - Відважування олії проводять маніпуляції повідважуванню обраного типу олії (олії персикової, оливкової,

соняшникової) із використанням проміжної тари таким чином, як наведено для етапу ДР 2.4. Відмінністю є те що олію необхідно відважувати у термічно-стійку та механічно-стійку стару, що дозволяє у подальшому використати її з метою формування гелю.

Аналогічні маніпуляції по відважуванню кожного з компонентів із дотриманням правил відважування сухих та в'язких і рідких речовин можна здійснювати при використанні та разів електронних, при наявності таких в аптеці. Використання додаткових наважок не потрібне, також скорочується кількість додаткових матеріалів та тари, яка буде використовуватися для відважування.

3.4.3 Технологічні операції у виготовленні гелю

Здійснення виготовлення гелю відбувається у декілька етапів, що розділені на групи за фактором формування окремих сумішей та загального об'єму готового гелю який у подальшому дозується та оформлюється і відпускається.

На етапі *ТП 3 - Одержання півфабрикатів* відбувається формування двох базових складових загального об'єму гелю. У схемі наведеній на рисунку 3.1 даної роботи в першу чергу здійснюється процес формування напівфабрикату активних фармацевтичних інгредієнтів, а наступним етапом формування гелю. Фактично ці процеси відбуваються майже одночасно, за винятком того, що процес гелеутворення потребує значно більшого часу у порівнянні із формуванням розчину активних інгредієнтів. На практиці виготовлення гелю, як основи для лікарської форми починається раніше, а в подальшому до її складу вводяться активні інгредієнти. Однак порядок ведення технологічного процесу передбачає зазначення тих процесів, які завершується раніше - першими, тому у технологічній схемі виготовлення напівфабрикату з активною фармацевтичним інгредієнтами зазначено раніше.

На стадії *ДР 3.1 - Формування розчину АФІ* здійснюється приготування розчину, що складається з розчинених у спирті 96% анестезину та

метронідазолу та вініліну. Спирт етиловий узагальній кількості готового засобу не враховується, оскільки використовується виключно як каталізатор змішування сухих компонентів з вініліном. У результаті формується каламутний розчин, неопалесціючий, середовище якого забарвлено типowo для вініліну. Змішування компонентів на цій стадії відбувається у ємності що відповідає об'ємним характеристикам суми компонентів та забезпечує можливість аналізу однорідності суміші, що утворилася. Додатково може бути проведено вагу вимірювальні операції, з метою встановлення маси розчину що утворився. Вона має відповідати сумарним показникам маси вініліну, метронідазолу та анестезину, тобто має становити 7,5 г, при умові що виготовляється гель загальною масою 100,0 г. Припустиме відхилення ми встановили на рівні 1% від загальної маси розчину активних фармацевтичних інгредієнтів.

На стадії ДР 3.2 - Формування гелю здійснюється утворення гелевої основи при якій аеросил забезпечує не лише структуру, а і виконує функцію стабілізатора гелю, запобігаючи розшаруванню та розділенню. У тарі що відповідає об'єму для утворення всієї маси гелю здійснюється формування гелевої основи, за умов коли олія додається першою, аеросил наступним. Свідченням того, що гель утворився є утворення однорідної маси зі сталими показниками в усьому об'ємі, при втраті прозорості олійної частини основи. Каламутність, що спостерігається має бути суцільною але ненасиченою, що буде відповідати належному утворенню гелю. Процес відбуваються у реакторі №2 ,який у подальшому буде використовуватися для формування загальної суми гелю. Припустиме відхилення маси гелю що утворився має знаходитися в межах 2%, Такі втрати дадуть можливість сформуватися у подальшому гелю чия концентрація не буде значно відрізнятися від бажаних результатів.

На етапі *ТП 4 - Одержання гелю* здійснюється поєднання напівфабрикатів, що утворилися на стадіях ДР 3.1 та ДР 3.2. Запорукою формування гелю належної консистенції з відповідними кондиціями по показниках концентрації та необхідними органолептичними

характеристиками є суворе дотримання режимів приготування, без застосування проміжної тари у тих випадках коли це недоречно. Ще одним фактором, що може вплинути на утворення належної якості гелю є переривання процесу приготування. В умовах екстремальних ситуацій в яких перебуває зараз Україна внаслідок війни необхідно зважати на цей фактор та передбачати, що у випадку необхідності здійснення перерви у приготуванні, далі буде існувати необхідність починати приготування спочатку. Приготування з перервами не припускається.

Після завершення формування гелю та під час виконання технологічних операцій по його виготовленню здійснюється контроль показників та характеристик описаних, як для окремих складових даної лікарської форми, так і для їх суми. Відповідні дії здійснюються на стадії *КЯ 4.1- Вивчення стабільності*. Фактичний контроль буде включати в себе проведення кількісного та якісного аналізу у відповідності до методів які наводить загальна нормативна документація що використовується у фармацевтичній практиці. Також буде застосовуватися візуальна перевірка стабільності гелю що утворився, його однорідність, органолептичні характеристики, які визначаються органами чуття та інші стандартні перевірки що здійснюються із лікарськими формами виготовленими в умовах аптеки. Після завершення виготовлення лікарська форма передається для подальших маніпуляцій по підготовці її до відпуску при попередній перевірці загальної маси гелі, що утворилася.

3.4.4 Підготовка гелю до відпуску

Наступною після технологічної стадій є стадія яка характеризується діями пов'язаними з наданням напівфабрикату що утворився фінального вигляду. Такі маніпуляції здійснюються на етапі *УМО 5 - Підготовка до відпуску*. Ця стадія включає дозування гелю, яке розпочинається на попередній стадії при здійсненні вивчення показників маси готового напівпродукту. Такі дії не є висококваліфікованими та можуть бути здійснені не лише

спеціалістами із фармацевтичною освітою, а й персоналом який не має високої кваліфікації, але має достатній досвід та навички у здійсненні подібних маніпуляцій. Відповідності до фізико-хімічних характеристик активних компонентів та компонентів, що складають основу гелю підбирається тара, об'єм якої має бути відповідним. Для зручності можуть використовуватися або баночки із широким горлом та кришкою яка нагвинчується кума при застосуванні мембрани, що може складатися з полімерних або інших матеріалів, які не вступають у взаємодію з компонентами пропису. Або може використовуватися туба, при наявності в аптеці тубонаповнювачів та засобів для герметизації туб. У якості альтернативи може розглядатися контейнер з ручної конструкції, що дозволить пацієнтові витягати готовий гель без залишку. Бажаним значенням рівня рН для такої тари є нейтральне.

Пакування кожної окремої дози масою 100,0 г здійснюється у окрему Тару при відсутності інших зазначень. Оформлення етикетками здійснюється відповідності до наявного на поточний момент законодавства та передбачає додавання етикеток: «Зовнішнє» із вказівкою даних що повторюють наведену у рецепті інформацію про склад, спосіб застосування, та дані про пацієнта для якого дана лікарська форма була виготовлена; при відсутності у базовій етикеті відповідних вказівок додаються запобіжні етикетки «Берегти від дітей», «Зберігати у темному прохолодному місці». Самі етикетки наносяться на вторинне упакування при наявності такого. Обов'язково зазначається термін виготовлення, що має збігатися із поточною датою виготовлення.

На стадії *КЯ 5.1 - Аналіз перед відпуском* здійснюється за усіма наявними показниками якості для окремих компонентів та готового засобу, а також перевіряються показники якості що характеризують готовий препарат, починаючи від належної маси і завершуючи належність оформлення.

Готовий та повністю оформлений до відпуску гель піддають візуальному контролю перед тим як здійснити відпуск за зверненням пацієнта. До моменту відпуску гель зберігається у холодильнику при температурному режимі, що характеризується як «прохолодний» самим холодильним

агрегатом. При відпуску пацієнтові повідомляється про спосіб застосування та умови зберігання готового засобу.

Висновки до розділу 3

Проведені власні дослідження та аналіз їх результатів дозволи розробити оптимальну та завершену технологічну схему по виготовленню гелю з метронідазолом виготовлення якого може бути здійснено в умовах аптеки.

ВИСНОВКИ

1. Було проведено аналіз фармацевтичного ринку та стандартних рецептурних прописів і виявлено відсутність комплексного препарату у формі гелю з метронідазолом, який забезпечує додаткове усунування симптомів урогенітальних інфекцій після їх діагностування.

2. Ґрунтуючись на власних дослідженнях та фізико-хімічних характеристиках активних фармацевтичних інгредієнтів та компонентів основи було розроблено раціонально-технологію гелю з метронідазолом.

3. Було розроблено оптимально-технологічну схему виробництва гелю з метронідазолом в умовах аптеки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Lanfranco OA, Alangaden GJ. Genitourinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0019-2015. PMID: 27726778.
2. Yang X, Chen H, Zheng Y, Qu S, Wang H, Yi F. Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: A worldwide report. *Front Public Health*. 2022 Jul 27;10:888205. doi: 10.3389/fpubh.2022.888205. PMID: 35968451; PMCID: PMC9363895.
3. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. The 2017 update of the German clinical guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention, and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients: part 1. *Urol Int* 2018; 100: 263–270.
4. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 269–284.
5. Sommers DK. Pharmacological principles in the treatment of urinary tract infections. *S Afr Med J*. 1983 Jul 23;64(4):123-6. PMID: 6346523.
6. Tan CW, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J*. 2016 Sep;57(9):485-90. doi: 10.11622/smedj.2016153. PMID: 27662890; PMCID: PMC5027397.
7. Sandvei R, Johannessen KH. *Tidsskr Nor Laegeforen*. Treatment of *Trichomonas vaginalis*. A double-blind trial with 3 different drugs 1979 Feb 28;99(6):316-7.
8. M Sköld, H Gnarpe, and L Hillström. Ornidazole: a new antiprotozoal compound for treatment of *Trichomonas vaginalis* infection *Br J Vener Dis*. 1977 Feb; 53(1): 44–48.
9. Fugere P, Verschelden G, Caron M. Single oral dose of ornidazole in women with vaginal trichomoniasis. *Obstet Gynecol*. 1983 Oct;62(4):502-5.

10. Serup J, Jensen RH Treatment of trichomoniasis vaginalis with single oral dosage of ornidazole (Tiberal) and tinidazole (Fasigyn). A controlled study. *Ugeskr Laeger*. 1978 Jun 19;140(25):1483-4
11. <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.4.24.4.2>.
12. ДСТУ ISO 15378:2019 Матеріали первинні пакувальні на лікарські засоби. Окремі вимоги щодо застосування ISO 9001:2015 з урахуванням належної виробничої практики (GMP) (ISO 15378:2017, IDT).
13. Державна Фармакопея України: в 3 т./ 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.
14. <https://dobrobut.com/med/>
15. <https://www.lekar.com.ua/>
16. <https://tabletki.ua/>
17. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-е вид. - Доповнення 4. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. — 600 с
18. Melnyk G.M., Yarnykh T.G., Yuryeva G.B. . (2021). Вибір стабілізатора екстемпоральної суспензії з вісмуту нітратом основним. *Фармацевтичний часопис*, (2), 14–20. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12125>.
19. Juan G. Rosas, Marcel Blanco, Josep M. González, Manel Alcalá, Quality by design approach of a pharmaceutical gel manufacturing process, part 1: Determination of the design space, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 100, Issue 10, 2021, Pages 4432-4441, ISSN 0022-3549, <https://doi.org/10.1002/jps.22611>.
20. Fiorillo L, Romano GL. Gels in Medicine and Surgery: Current Trends and Future Perspectives. *Gels*. 2020 Dec 3;6(4):48. doi: 10.3390/gels6040048. PMID: 33287457; PMCID: PMC7768370.

21. Khaled M. Hosny, Amal M. Sindi, Hala M. Alkhalidi, Mallesh Kurakula, Nabil K. Alruwaili, Nabil A. Alhakamy, Walaa A. Abualsunun, Rana B. Bakhaidar, Rahaf H. Bahmdan, Waleed Y. Rizg, Sarah A. Ali, Wesam H. Abdulaal, Majed S. Nassar, Mohammed S. Alsuabeyl, Adel F. Alghaith & Sultan Alshehri. (2021) [Oral gel loaded with penciclovir–lavender oil nanoemulsion to enhance bioavailability and alleviate pain associated with herpes labialis.](#) Drug Delivery 28:1, pages 1043-1054

22. Eliza Wolska, Anna Kluk, Magda Zarazińska, Magdalena Boniecka & Małgorzata Sznitowska. (2016) [Choice of excipients for gelly-like pulp prepared ex tempore “on a spoon”– “placebo” and with sartans.](#) Drug Development and Industrial Pharmacy 42:6, pages 998-1007

23. Mawazi, Al-Mahmood, Chatterjee, Hadi & Doolaanea. (2019) Carbamazepine Gel Formulation as a Sustained Release Epilepsy Medication for Pediatric Use. Pharmaceutics 11:10, pages 488.

24. Хар М.В., Полова Ж.М., Шумейко М.В. Розробка технологічної блок-схеми виготовлення ліпофільного гелю з метронідазолом /Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ / Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк. – Київ, 2023. – с. 364-365.

ДОДАТКИ

Додаток А

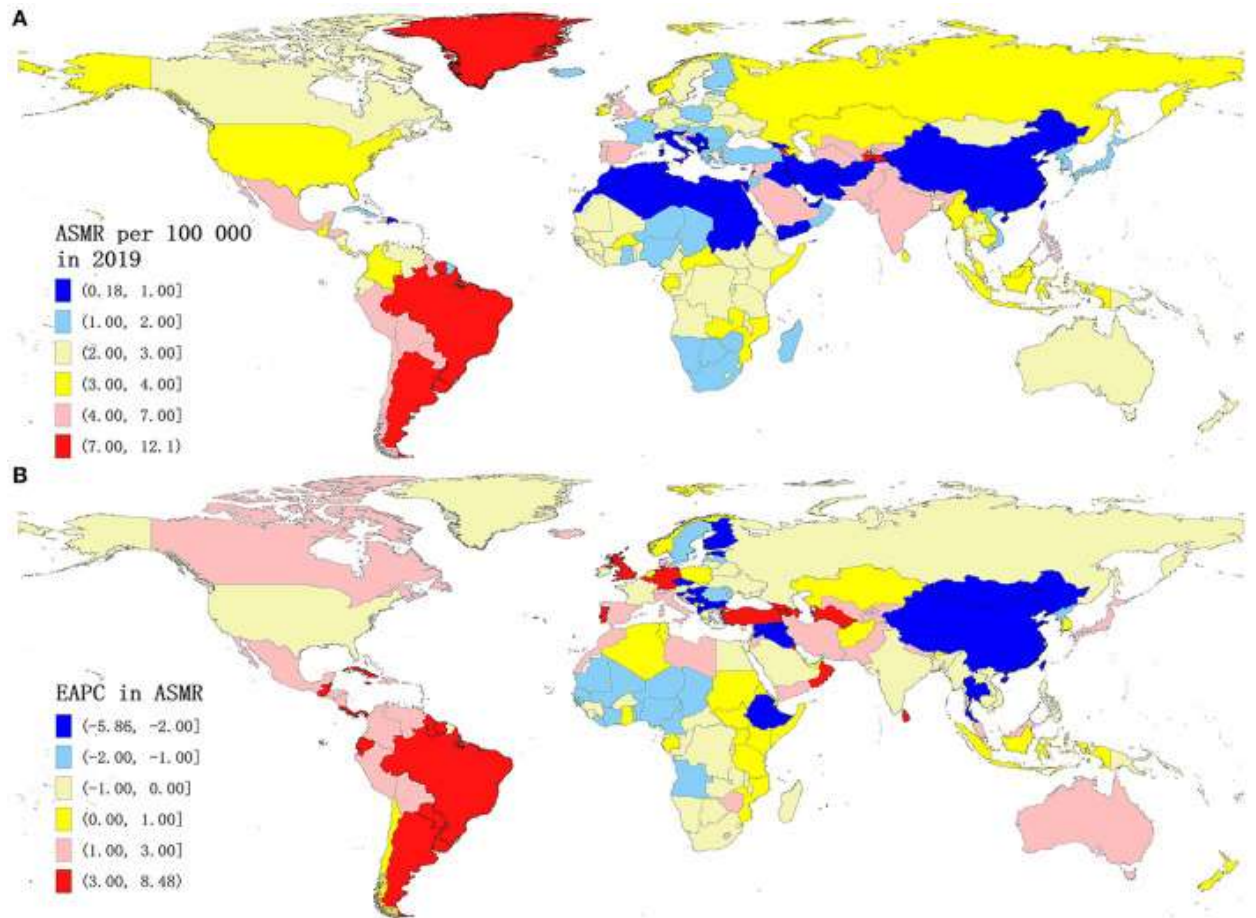


Рисунок А.1 - Глобальна смертність від інфекції сечовивідних шляхів для обох статей у 204 країнах і територіях. (А) ASMR інфекції сечовивідних шляхів у 2019 р. (В) ЕАРС у ASMR інфекції сечовивідних шляхів з 1990 по 2019 рр. ASMR, стандартизований за віком рівень смертності; ЕАРС, прогнозована річна зміна у відсотках.

МНН: Metronidazole


30 РЕЗУЛЬТАТІВ ЗА ЗАПИТОМ

ТОРГОВА НАЗВА	
<input type="checkbox"/> Гравагін	(1)
<input type="checkbox"/> Ефлоран	(2)
<input type="checkbox"/> Метресса	(1)
<input type="checkbox"/> Метрогіл	(2)
<input type="checkbox"/> Метрогіл вагінальний	(1)
<input type="checkbox"/> Метронідазол	(10)
<input type="checkbox"/> Метронідазол-Дарниця	(1)
<input type="checkbox"/> Метронідазол-Здоров'я	(3)
<input type="checkbox"/> Метронідазол-Новофарм	(1)
<input type="checkbox"/> Метронідазол-Фармекс	(1)
<input type="checkbox"/> Містол	(1)
<input type="checkbox"/> Розамет	(1)
<input type="checkbox"/> Трикасайд	(2)
<input type="checkbox"/> Трихопол	(2)
<input type="checkbox"/> Флагіл	(1)

Рисунок А.2 – Асортимент препаратів з АФІ – метранідазолом

МНН: Metronidazole

30 РЕЗУЛЬТАТІВ ЗА ЗАПИТОМ


КРАЇНА ВИРОБНИЦТВА 

<input type="checkbox"/> Індія	(6)
<input type="checkbox"/> Канада	(2)
<input type="checkbox"/> Польща	(2)
<input type="checkbox"/> Україна	(15)
<input type="checkbox"/> Франція	(1)
<input type="checkbox"/> Хорватія	(1)

Рисунок А.3 – Країни виробники

МНН: Metronidazole

30 РЕЗУЛЬТАТІВ ЗА ЗАПИТОМ

ФОРМА ВИПУСКУ 

<input type="checkbox"/> гель	(2)
<input type="checkbox"/> капсули	(2)
<input type="checkbox"/> крем	(1)
<input type="checkbox"/> пеларії	(3)
<input type="checkbox"/> розчин	(10)
<input type="checkbox"/> супозиторії	(2)
<input type="checkbox"/> таблетки	(10)

Рисунок А.4 – Форми випуску метронідазолу

SUMMARY

The nomenclature of medicinal forms, which are manufactured in the conditions of a pharmacy, is constantly updated in connection with the development of modern technologies of small-scale production. Solving the issue of optimizing the production of gels in the conditions of a pharmacy lies in the plane of improvement of already existing technologies for obtaining samples, which until recently were considered exclusively industrial preparations. The problem of optimal therapy of infectious diseases is one of the most urgent both in global practice and in the practice of public health protection in Ukraine. The diverse localization of infectious diseases indicates the need to develop medicines that will allow to perform optimal actions not only in the location where there is a focus of damage, but also to affect the tissues or organs that are in the immediate vicinity. A big problem was and remains vocal problems caused by infectious pathogens of the urogenital organs, both in men and women, both in children and in the elderly, and sometimes even in different groups of animals. Such a wide range of problems makes the task of choosing the means of complex therapy for external use urgent. Ointments, gels, suppositories, installations, etc. are among the potential medicinal forms that may be relevant for the formation of means of production, which can be carried out in industrial pharmacies.

The purpose of this work is to develop a gel with metronidazole and components that will eliminate unpleasant sensations and odors in the urogenital area during surface application. The set goal was achieved by solving the following problems: screening of the pharmaceutical market of Ukraine with the aim of identifying ready-made medicinal products and analyzing standard prescriptions for the manufacture of medicinal products for external use in a pharmacy; based on the technological, physico-chemical, structural-mechanical properties of the bases, develop a rational technology of gel with metronidazole; to develop an optimal technological scheme for the production of gel with metronidazole in the conditions of a pharmacy.

An analysis of the pharmaceutical market and standard prescriptions was conducted and the absence of a complex drug in the form of a gel with metronidazole, which provides additional relief of symptoms of urogenital infections after their diagnosis, was found. Based on own research and physicochemical characteristics of active pharmaceutical ingredients and components of the base, a rational technology of gel with metronidazole was developed.

Conclusion: An optimal technological scheme for the production of metronidazole gel in a pharmacy was developed.

Keywords: gel, soft dosage forms