

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА

На тему: «Розробка технології кровоспинного гелю»

Виконала: здобувачка вищої освіти 3 курсу, групи 118Б1Б

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Васьковська Поліна Геннадіївна

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

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

ЗМІСТ

	стор.
ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ КРОВОСПИННИХ ЗАСОБІВ.....	6
1.1 Особливості надання допомоги при пораненнях.....	6
1.2 Лікарські засоби для припинення кровотечі.....	10
1.3 Номенклатура готових кровоспинних засобів.....	11
1.4 Активні фармацевтичні інгредієнти із кровоспинною дією у готових лікарських засобах.....	13
1.5 Інші кровоспинні компоненти.....	15
Висновки розділу 1.....	17
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	18
2.1 Матеріали досліджень.....	19
2.2 Методи дослідження.....	20
2.2.1 Органолептичний контроль.....	20
2.2.2 Вивчення значення рН.....	22
2.2.3 Методи метрології.....	22
2.2.4 Математична обробка одержаних результатів.....	23
Висновки розділу 2.....	23
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЧНИХ СХЕМ ОДЕРЖАННЯ КРОВОСПИННОГО ГЕЛЮ.....	24
3.1 Формування складу кровоспинного гелю.....	24
3.2 Вибір компонентів основи.....	32
3.3 Технологічна схема виготовлення гелю.....	35
Висновки розділу 3.....	45
ВИСНОВКИ.....	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	47
ДОДАТКИ.....	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт;

ГЕЦ – гідроксіетилцелюлози;

ДФУ - Державна Фармакопея України;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛП – лікарський препарат;

ЛФ - лікарська форма;

НКМЦ – карбоксиметилцелюлози;

г - грам

ВСТУП

Щоденна активна взаємодія з оточуючим середовищем для людей та інших живих істот часто не минає без наслідків. Найдрібніші перешкоди можуть нанести шкоду здоров'ї людини серед яких одна з найчастіше зустріваних - це поранення. Суто механічне поранення може призвести до незначних крововиливів, які при нездійсненні запобіжних заходів можуть перетікати у більш серйозні проблеми, пов'язані із зараженням та розвитком небажаних наслідків.

Повністю убезпечити себе від механічних пошкоджень Майже неможливо, а от здійснити заходи по припиненню кровотечі, яка виникла внаслідок руйнування захисних поверхневих шарів епітелію є не лише доречним, а й необхідним. Світова практика насичена різноманітними засобами які можуть використовуватися як в умовах повсякденних домашніх так і в умовах обмеженості у засобах надання першої допомоги. У наш побут, нещодавно, активно увійшли дезінфікуючі засоби, що застосовуються для знезараження шкірних покривів у практиці особистої гігієни. Також активно застосовується засобом дезінфекції поверхонь в місцях загального користування або в інших за потреби. Спектр таких засобів доволі значний. І вибір часто ґрунтується на вподобаннях споживачів. Однак, далеко не всі засоби забезпечують кровоспинний ефект у належному об'ємі. Тому розробка лікарською формою кровоспинного засобу гелевої консистенції була актуальною. [1]

Метою нашої роботи була розробка технології кровоспинного засобу у формі гелю, застосування якого можливо, як самостійно, так і у хірургічній практиці або при наданні першої долікарської допомоги.

Досягнення поставленої мети забезпечилось виконанням трьох основних завдань:

- проведенням пошуку у наукових фармацевтичних та медичних джерелах рецептур готових засобів, які використовуються з кровоспинною метою;

- розробка технології виготовлення кровоспинного гелю в умовах Малої та великої серій;
- розробка технологічної схеми виготовлення кровоспинного засобу у формі гелю.

Практичне значення нашої роботи полягало у розробці базової технологічної схеми виготовлення кровоспинного гелю застосування якого може здійснюватися при першій долікарській, лікарській та інших медичних видах допомоги.

Результати проведених досліджень були опубліковані у матеріалах тез III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої сторіччю з дня народження Д.П.Сала. «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (рис.А.1).

РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ КРОВОСПИННИХ ЗАСОБІВ

Поранення різного ступеню та подразнення що можуть виникати на шкірі внаслідок шкідливих вражаючих факторів зазвичай дезінфікують при використанні спиртових дезінфектантів. Більш специфічну обробку здійснюють при точному розумінні, який тип ураження було нанесено, яким засобом та наскільки глибоке було ураження. В окремих випадках при наявності травми судин які знаходяться близько до поверхні шкіри крововилив може відбуватися із значною інтенсивністю. У таких ситуаціях застосування припікаючих засобів на основі спирту можуть бути малоефективними. Така мала ефективність пов'язана з низьким поверхневим натягом водно-спиртових розчинів, порівняно з більш високомолекулярними композиціями. Але застосування засобів з значною щільністю теж можуть бути невиправданими, оскільки необхідно розуміти де доречно забезпечувати зупинення крововиливу перманентно, а де варто залишити можливість витікання надлишку крові що може накопичуватися у більш глибоких тканинах, чим спричинювати значно шкідливіші наслідки ніж втрата невеликого об'єму крові.

1.1 Особливості надання допомоги при пораненнях

Для вибору належного засобу для надання допомоги при пораненнях необхідно вміти їх розрізняти. Такі навички мають бути не лише у професійних лікарів та парамедиків, а й у звичайних пересічних людей. Тому що у наш вік вміння надавати першу допомогу може бути шляхом до збереження життя, що знаходиться у небезпеці. Існує безліч видів класифікацій поранень, залежно від ознак. Наприклад, існують такі види класифікацій: за типом вражуючого предмету - зброї; за проникненням у порожнину тіла; за ступенем забруднення; за видом пошкодження тканин; за тривалістю існування; за типом зброї та механізмом отримання рани. [12]

За останнім з наведених типів класифікації поранення поділяють на 11 груп як продемонстровано на рисунку 1.1:

- Колотими називають рани нанесені гострим предметом, вони характеризуються вузьким і глибоким раневим каналом, при пошкодженні шкіри та м'яких тканин на всю глибину. Такі рани небезпечні за рахунок незначної шкоди для самої шкіри але можливої значної шкоди для тканин під нею. Наприклад, при кола тій рані м'язової тканини можливий зсув зон ураження що не дозволить крововиливу відбуватися назовні і може створитися враження що рана лише поверхнева. За таких умов можливе накопичення крові у глибоких тканинах, що може бути визначено лише при детальному обстеженні.



Рисунок 1.1 – Види поранень

- Різаними називаються такі рани що були здійснені тонким предметом із ріжучою кромкою неглибокий різані рани називають порізами, їх ураження стосується лише епідермісу та підшкірного шару. При використанні гострої зброї із зусиллям та рани можуть досягати глибоких шарів та ушкоджувати м'язи та окістя. Небезпека таких уражень пов'язана із значними крововтратами та можливим перерізанням сухожилок та нервових стволів.

- Колодо-різані рани зазвичай наносяться гострим предметом із ріжучою кромкою по суті ця рана об'єднує два попередні види. Особливу небезпеку становлять рани що досягають внутрішніх органів, це може

спричинити значні внутрішні крововиливи, діагностування яких можливо лише в умовах стаціонару.

- Рвані рани виникають під впливом не гострих предметів за рахунок розтягнення та розриву тканин, можуть визначатися за відшаруванням чи відривом фрагментів тканин та руйнуванням клітин на великих ділянках. Зазвичай краї рваної рани нерівні та мають невелику глибину комам при заподіянні шкоди лише м'яким тканинам можуть мати значну площу.

- Рублені рани наносяться важкими гострими предметами. Вони можуть пошкоджувати тканину на велику глибину із розкриттям органів що лежать глибоко, у деяких випадках можуть нанести шкоду опорно-руховому апарату, шляхом розрубання кісток.

- Забиті та розмозжені рани можуть супроводжуватися розчавленням та розбиттям тканин, що у подальшому відіб'ється у формі значної зони некрозу. Найчастіше вони обумовлені ДТП, травмами на будівництві від падіння важких предметів. При тривалому впливі ушкоджуючого фактору можливе виділення ендотоксинів, які призведуть до ендотоксикозу.

- Укуси можуть бути нанесені зубами тварин, а за деяких обставин і людиною. Можуть розрізнятися за характерною формою і не впливають на глибокі тканини. Найчастіше небезпека створюється шкідливою мікрофлорою ротової порожниною, так при укусах можна захворіти на сказ.

- Скальповані травми характеризується частковим або повним відділенням ділянки шкіри та розташованої під нею клітковини.

- Вогнепальні рани можуть бути спричинені предметами що рухаються з великою швидкістю та мають значну кінетичну енергію. Характер та об'єм ураження може відрізнятися Залежно від типу зброї, до того ж можуть призвести до забруднення рани механічними частинками та іншими типами контамінантів.

- Операційні рани утворюються внаслідок здійснених ріжучих дій при розтинах тканин.

- Отруєні рани виникають внаслідок ушкодження органів відповідними тваринами рибами чи комахами при умові потрапляння отрути у рану. [2]

Залежно від типу уражуючого фактору можуть розвиватися кровотеча різного об'єму. Одна кожна з них потребує не лише специфічних маніпуляцій по припиненню кровотечі, а й застосування засобів, що цьому допоможуть та попередять потрапляння шкідливих факторів у кровотік, за рахунок припікання, стягнення, коагуляції та інших факторів. Поміж іншим може бути проведена і дезінфекція уражених тканин прилеглих ділянок, до зони ураження, та об'єктів які можуть знаходитися дуже близько до рани. Та не можуть бути видалені за поточних обставин. З'ясування складності ураження і виявлення доречності припинення кровотечі необхідно зробити все для того щоб уникнути значних крововиливів та перешкодити контамінації рани. При наданні допомоги необхідно також враховувати що контамінантами можуть виступити фактори спричинені тим, хто надає допомогу. Тому необхідно враховувати, що не зайвим буде використання одноразових рукавичок чи іншого непроникного бар'єру.

Для надання першої долікарської допомоги та подальших дій необхідно використовувати чистку тканину або бинт для притискання рани і зупинки кровотечі, якщо таке можливе. При кровотечі з рани кінцівки при умові її візуалізації необхідно здійснити наступні дії:

- застосувати максимально можливий тиск руками на саму рану;
- використати натискаючи пов'язку перевіривши, в подальшому, її ефективність;
- при подовженні кровотечі необхідно накласти джгут, спираючись на загальні правила та розуміючи з якого типу судин відбувається кровотеча - вен чи артерій;

- після накладання джгуту і виявлення припинення кровотечі необхідно зазначити час накладання джгуту, перевірити пульс по кровотоку нижче.
- всі засоби, що використовуються необхідно продезінфікувати за можливості, у випадку незначних травмувань не викликаних хімічними факторами застосувати дезінфікуючі засоби. [3]

1.2 Лікарські засоби для припинення кровотечі

Для зупинки кровотечі можуть використовуватися препарати різних типів, залежно від місця кровотечі, причини та умов застосування. Існує велика група препаратів, які використовуються для зупинки кровотечі, які називаються антигеморагічними засобами. За АТХ класифікацією вони належать до групи B02 і включають в себе інгібітори фібринолізу (B02A) та вітамін К і інші гемостатики (B02B). [4,11]

Гемостатичні препарати в свою чергу можна розділити на засоби резорбтивної та місцевої дії. В свою чергу, коагулянти можна розділити на засоби синтетичного походження та природного, рослинного походження. Застосування препаратів з кожної з названих груп передбачає розуміння відповідальності перед пацієнтом, що має попередні проблеми із кровотворенням чи інші стани в анамнезі такі, як тромбози, тромбоемболії, ДВЗ-синдром, вагітність, атеросклероз, гіперкальцемія тощо.

Однак не всі засоби що можуть застосовуватися для зупинки кровотечі будуть мати системний характер тобто впливати на організм в цілому. Є засоби які можуть забезпечувати зупинку кровотечі місцеву. Наприклад, при наявності рубленої рани з значною кровотечею може використовуватися гемостатична губка, або інший засіб подібного типу. Існують на озброєнні окремих військових підрозділів гемостатичні засоби, що утворюють губкоподібну масу при потраплянні у рану. Такі піни є кровоспинними засобами, що мають пам'ять форми при потраплянні у певний об'єм рани. Вони здатні спричиняти швидке згортання крові та є біосумісними.[4]

Забезпечення ранозагоювання при бойових ураженнях є важливим аспектом у терапії надзвичайних ситуацій, але щоденне нанесення уражень у побутових умовах, у мирній атмосфері є невід'ємною частиною нашого побуту, атому застосування нескладних але ефективних засобів є більш частою практикою та постійно вимагає розширення асортименту внаслідок пересічності появи при зростанні кількості.

1.3 Номенклатура готових кровоспинних засобів

Номенклатура гемостатичних засобів доволі широка. Їх асортимент великий коли за рахунок того що застосування має різні сфери. Починаючи з засобів поверхневого застосування для надання чи одержання долікарської допомоги, закінчуючи засобами, що застосовуються при внутрішніх кровотечах.

При розгляді номенклатури нас найбільше цікавили засоби, які дозволяють надавати першу долікарську допомогу, можуть використовуватися самостійно або при залученні не висококваліфікованого персоналу чи сторонніх осіб для допомоги. Вирішальною ознакою при виборі засоби, що може забезпечити припинення кровотечі була швидкість настання ефекту. Швидкість є вирішальним фактором у наданні першої долікарської допомоги, з метою тимчасового або постійного вирішення питання по запобіганню крововиливам та дезінфекції місць ураження. З цією метою практикується застосування таких лікарських форм, як: екстракти; капсули; порошки; розчини; таблетки та більш екзотичні засоби такі як гемостатичні губки, пластини та піни. За допомогою відкритого генератора аптек, яким є сайт tabletki.ua Нам вдалося розглянути статистику номенклатури засобів для зовнішнього використання що можуть застосовуватися при кровотечах. На рисунку 1.2 наведено сегментний розподіл типів лікарських форм які використовуються у формуванні кровоспинних засобів.[10]

Необхідне зауважити що переважна більшість кровоспинних препаратів які можуть бути використані при наданні першої долікарської допомоги і не

лише, є розчинами. Практика їх застосування доволі Широка та, дійсно, не вимагає ні значного досвіду, ні специфічних навичок. Дуже часто, такі розчини використовуються у значних об'ємах для того щоб не лише зупинити кровотечу, а й очистити рану від сторонніх включень, які можуть потрапити в зону ураження шкіри і інших тканин. Це пов'язано з тим що такі розчини можуть надавати не лише допомогу по дезінфекції та гемостатичному забезпеченні, а й можуть виконувати механічну очисну функцію. Однак недоліком розчинів можна вважати короткотривалий ефект, що може забезпечуватися лише під час їх застосування та при умові що вивітрювання не буде відбуватися надто швидко. Тому, наприклад, спиртові розчини використовують у тих випадках коли необхідно короткотривала припікаюча дія при забезпеченні дезінфекції, але при тій умові що кровотеча буде незначною, а область ураження не буде великою. У випадку великих площ ураження застосування спирту і розчинів що містять його у своєму складі буде забезпечувати дезінфікуючий, припікаючий ефект та часом дезодорацію. Дезодорація важливий фактор що дозволяє оцінити ступінь «свіжості» поранення та відсутності патогенних бактерій, що можуть спричинити більш суттєві проблеми за рахунок інвазії.



Рисунок 1.2 – Асортимент кровоспинних засобів

Серед препаратів, що використовуються з метою зупинки кровотечі, які зазначені на рисунку 1.2 та Б.1 наведені високоефективні препарати під

умовною назвою пластини. Асортимент цих засобів невеликий і відносяться вони до кровоспинних засобів в яких діючими речовинами є фібриноген та тромбін. Такі лікарські форми як матриці для склеювання тканин є їх носіями іншою специфічною групою є гемостатичні губки. Фактично їх можна віднести до порошків але в деяких випадках вони мають реальну структуру пористої спіненої субстанції яка нагадує губку. Їх основними компонентами є плазма крові людини, амінобензонова кислота та кальцій хлорид. Останній використовується з метою стабілізації плазми донорської крові людини з утворенням фіброногеновим згустком. Таких лікарських форм існує небагато, ефективність їх значна однак застосування специфічне. Хоча їх в польових умовах застосовують люди які не мають медичної чи фармацевтичної освіти. Однак нашим завданням ми бачили розгляд більш тривіальних лікарських форм застосування яких може дати допомогу зупинити кровотечі шляхом припікання та забезпечувати дезінфікуючий ефект водночас.

Такі ефекти, як ми вже раніше розглядали, притаманні розчинам, які мають у своєму складі такий компонент, як етанол. Було б дуже оманливо вважати, що всі розчини, які є кровоспинними засобами мають у своєму складі етанол, тому ми вирішили розглянути які ж активні фармацевтичні інгредієнти становлять номенклатуру лікарських засобів, що застосовуються з метою припинення кровотечі.

1.4 Активні фармацевтичні інгредієнти із кровоспинною дією у готових лікарських засобах

Введення АФІ до складу засобів для зовнішнього застосування, що можуть припиняти активну кровотечу або запобігати збільшенню потоку крові, що витікає з рани і який може бути застосований у надзвичайних ситуаціях є досить специфічним. А вимоги до таких речовин чи сполук можуть різнитися залежно від типу основи для ЛФ в яку вони вводитимуться. [13-20]

Розглядаючи вітчизняний, і не лише, номенклатурний ряд АФІ, що застосовують для припинення кровотечі, ми стикнулися з значним

обмеженням таких сполук. Переважаючою причиною, нашу думку, можна вважати той факт, що дрібні рани не вважаються чимось серйозним, а великі вважаються прерогативою хірургів, що обмежує загальне використання лікарських засобів, а вимагає застосування, радше, технологій для припинення кровотечі.

Не зважаючи на наведені факти, нам вдалося виявити у міжнародному фармацевтичному полі інгредієнти, що можуть бути перспективними у розрізі формування лікарського засобу для зовнішнього використання, для припинення кровотечі. У таблиці 1.1 наведено зразки АФІ що входять до кровоспинних засобів, що можна придбати в Україні.

Таблиця 1.1

Активні компоненти кровоспинних засобів

Активний фармацевтичний інгредієнт	Кількість виявлених зразків
Амбен	2
Амінокапронова кислота	9
Апротинін	3
Етамзилат	3
Кальцію хлорид	2
Плазма крові людини	2
Менадіон (вітамін К3)	1

Як демонструє таблиця 1.1 асортимент засобів для припинення кровотечі має, доволі широкий ряд АФІ, однак не всі вони можуть використовуватися як самостійні компоненти засобів та не всі спроможні зупиняти кровотечу швидко. Такі препарати, як менадіон мають застосовуватися хронічно і призначаються пацієнтам із проблемами пов'язаним із функцією «згортання» крові. [5]

Також, необхідно розуміти, що номенклатура засобів наведена у таблиці 1.1 включає всі способи застосування, а не лише зовнішньо. Тому розглядати ці засоби як перспективні для виготовлення чи виробництва засобів для

припинення кровотечі, застосування яких дозволить вирішити питання у екстремальних чи наближених до таких умовах можливо, лише, при поєднанні із основами, що дозволятимуть технічне припинення кровотечі.

Однак нами були виявлені засоби, що мають тривалу практику застосування у аптечній технології і лікувальній косметичній практиці та ветеринарії, що можуть вважатися перспективними для поставленої нами задачі.

1.5 Інші кровоспинні компоненти

Щодня, всі хто голиться чи, щось підрівнює при використанні лез різного типу, піддаються небезпеці порізів та подряпин. Застосування виключно лосьйонів чи тоніків спиртових та без спиртових, настоянок, одеколонів тощо, частково вирішує проблему. Не всі перелічені та наявні рідкі засоби спроможні припиняти кровотечу швидко та ефективно, не всі можуть надати необхідний рівень захисту від викриття уражених капілярів та поновлення крововиливів (іноді доволі масштабних).

У практиці надання допомоги постраждалим теплокровним та холонокровним тваринам чимало засобів, які використовують у медичній та косметологічній чи хірургічній практиці. Особливістю застосування у ветеринарній практиці є необхідність настання швидкого ефекту при збереженні комфорту, оскільки тварині не поясниш, що такий стан чи ефект є очікуваним і варто трішки зачекати. До того ж, звірі намагаються «залізувати рани», що при застосуванні повільнозагоюючих засобів може призвести до проковтування АФІ, що застосовується мусять лише зовнішньо. Це може призводити не лише до токсичного навантаження на печінку та інші органи, що братимуть участь у біотрансформації та елімінації продуктів перетравлення та самого АФІ, а й зменшувати ефективність процесу загоєння рани у цілому. Варто зазначити, що туди куди тварина не може дотягтися язиком, вона намагається дотягтися кінцівками, що є контамінованими різними шкідливими факторами, які теж не призводитимуть до швидкого загоювання,

а облизування кінцівок також призводитиме до аналогічного циклу АФІ, що наводився вище.

Отож використання у косметології та у ветеринарії швидких засобів припікання та закупорювання ран є дуже бажаним. З цією метою використовують галуни (не всі) та окремі препарати металів, що мають припікаючу здатність.

Гарну коагулотропну здатність проявляють галуни і у першу чергу алюмомалієві (рис. 1.3). Вони діють як кровоспинний засіб, дозволяючи утворюватися тромб. Механізм їх кровоспинного ефекту ґрунтується на високій «іонній силі», яка сприяє флокуляції крові, а в'язуча здатність речовини викликає місцеве звуження судин. Таким чином, кров перетворюється негативний золь, і частинки якого можуть бути коагульовані більш ефективно іонами Al_3^+ . [6]



Рисунок 1.3 – Вигляд алюмо-калієвого галуну в кристалічній формі

Подібно до алюмокалієвих галунів мають проявляють коагуляторну здатність та припікаючий ефект і інші похідні алюмінію сульфату, однак практика їх застосування у медичній чи косметологічній практиці має значні

обмеження викликані рядом ефектів, що спроможні викликти ці засоби при хибній практиці. А в умовах екстремального застосування таких засобів можливі різного типу обставини, що сприятимуть не коректній практиці застосування, або перебільшення об'єму використання.

Всі компоненти, що и розглядали мають значну тропність до води, а відповідно можуть бути легко розподілені у водних середовищах, що може зтати доречною характеристикою при формуванні складу з невисокою вартістю основи і такої, що може не лише вироблятися а й виготовлятися у аптеках, що обладнанні за класичними стандартами виробничих аптек.

Висновок до розділу 1

Розгорнутий пошук кровоспинних засобів, що можуть використовуватися у екстремальних умовах, бути виготовленими чи виробленими в умовах малої та великої серії продемонстрував наявність дефіциту таких засобів, що робить перспективною розробку технології таких засобів для виготовлення в умовах аптеки і не лише.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Використані у роботі методи ґрунтувалися на необхідності дослідження та обробки одержаних результатів, а тому включали системний математичний аналіз, в основі якого лежали правила та порядок аналізу, що притаманний для знарядь математичної статистики.

Використання апаратних методів для дослідження властивостей окремих інгредієнтів, їх систем та сукупностей здійснювався при дотриманні вимог, що висуваються до подібних композицій. В основі таких досліджень лежали, як власні методи, так фармакопейні – зазначені у Державній Фармакопеї України другого видання, так і частково модифіковані під умови та обставини у яких проводилися дослідження, але без потурання спрощенню чи примітивізації, для одержання більш легким та нестандартним методом результатів значимість яких могла бути низькою, а результати мати низьку достовірність.

У роботі застосовувалися засоби машинної обробки результатів цифрового типу, при залученні пакетного програмного забезпечення вітчизняного та закордонного виробництва, таких компаній як Microsoft, АВВУ Adoub та інші.

Для проведення експериментальних модельних та інших досліджень використовувалося дослідницьке-аналітичне, метрологічне та інше обладнання, що відповідало вимогам до технологічного процесу, стандартам відповідності та призначенн. Всі засоби, інструменти, обладнання, скло, домоміжні матеріали відповідали національним стандартам Належних Практик.

Кожен розділ роботи наводить побіжну, або детальну (у випадку відсутності стандартної чи її модифікації) описову складову чи характеристику виконання досліджень. При необхідності наводиться посилання на аналоги методів, чи джерела походження методів як затверджених на державному рівні у форматі стандарту, так і тіакі, що проходять технічну перевірку та подані для реєстрації, як стандарту у певній

державі, співробітництво та підтримка прав інтелектуальної власності якої підтверджено в Україні.

Всі результати досліджень сортувалися, об'єднувалися або диференціювалися за категоріями ознак та перетворювалися на таблиці, діаграми чи малюнки для полегшення сприйняття та системної подачі.

2.1 Матеріали досліджень

Формат дослідних матеріалів включав у себе фактичні номінальні зразки обладнання, яке використовується в промисловому виробництві гелів та інших м'яких лікарських форм із кровоспинними компонентами. Також в якості об'єктів дослідження слугували окремі субстанції «фармацевтичної якості» та їх комбінації, що використовувалися як зразки порівняння. Метою було проведення аналізу ефективності використання окремих субстанцій при впровадженні адаптованих технологій для виготовлення в умовах аптеки.

Для формування лікарських форм використовувалися основи, які відповідали фізико-хімічним характеристикам і були зручні для створення гелів умовах екстемпорального виробництва.

Вибір пакувальних матеріалів здійснювався відповідно до характеристик отриманих зразків у ході експерименту. Критерієм були активні фармацевтичні інгредієнти у рецептурі та вимоги до збереження терапевтичних та інших властивостей готового засобу, який формується в аптечних умовах. Усі використані пакувальні матеріали відповідали Державному Стандарту України ISO 15378:2019 для первинних пакувальних матеріалів для лікарських засобів, і вони відповідали вимогам ISO 9001:2015 з урахуванням належної виробничої практики (GMP) (ISO 15378:2017, IDT).

Дослідження проводилося відповідно до Державних Стандартів України, таких як ДСТУ EN 61010-2-010:2014, ДСТУ EN ІЕС 61010-2-010:2019 та ДСТУ ISO 718:2015.

2.2 Методи досліджень

У вирішенні завдань, визначених у роботі, застосовувалися наступні методи:

Органолептичний контроль: Вивчали характеристики гелів та перевіряли терміни їх зберігання.

Метрологічний контроль: Проводили вимірювання маси з метою виявлення та визначення ваги окремих компонентів рецептури. Також здійснювали контроль можливих відхилень під час вагового дозування та формування дослідних зразків..

Методи математичної статистики: Застосовували статистичні методи для обробки отриманих даних під час експерименту та пошукового вивчення.

2.2.1 Органолептичний контроль

Для проведення органолептичного контролю використовувались наступні процедури на різних етапах дослідження:

1. На етапі вивчення зразків:

- Визначення однорідності маси гелів та інших м'яких лікарських форм, що містять активні фармацевтичні інгредієнти для досліджуваної рецептури.

- Аналіз кольорових характеристик готових досліджуваних зразків для виявлення можливих неоднорідностей та інтенсивності забарвлення гелів інших м'яких лікарських форм з активними інгредієнтами та допоміжними речовинами.

- Визначення вмісту окремих включень для перевірки відповідності складу досліджуваного промислового зразка стандартам Державної Фармакопеї України.

- Контроль аромату для виявлення специфічних ознак присутності активних компонентів чи допоміжних речовин.

2. На етапі формування проміжних рецептур:

- Оцінка однорідності зразків порівняно з промисловими зразками, використовуваними як еталони.

- Перевірка однорідності маси активних фармацевтичних інгредієнтів при подрібненні або під час інсталяції на базу допоміжних інгредієнтів, які становлять основу лікарської форми.

- Відсутність сторонніх включень, що можуть виникнути через порушення технології чи взаємодії окремих інгредієнтів.

- Ароматичний контроль для виявлення неспецифічного запаху, свідчать про зміну характеристик отриманих зразків.

- Порівняння аромату з характеристиками препаратів-аналогів, які використовувалися як еталони.

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

- Перевірка однорідності готових зразків порівняно з промисловими еталонами.

- Відповідність оформлення вимогам для екстемпорально виготовлених лікарських форм.

- Ароматичний контроль для порівняння з характеристиками компонентів, що входять до експериментального рецептури.

4. На етапах збереження:

- Оцінка однорідності маси проміжних та готових зразків.

- Аналіз кольорових характеристик проміжних та готових зразків протягом визначених періодів зберігання.

- Оцінка характеристик первинної тари при короткостроковому та тривалому зберіганні (понад 10 діб).

Для проведення аналізу органолептичних характеристик досліджуваних зразків використовувалися різноманітні інструменти, такі як власні аналізатори кольору, консистенції та аромату; предметне скло; прозора та непрозора тара; шпателі та скляні палички; а також інші допоміжні матеріали.

2.2.2 Вивчення значення рН

Вивчення показників рН проводилося з метою визначення кислотного середовища для окремих зразків, а також для сумішей субстанцій та готового лікарського засобу. Визначення рН виконувалося шляхом експрес-аналізу за допомогою індикаторного паперу, якщо це було можливо для конкретного контролю. У випадках, коли безпосередній контакт із компонентом був неможливим, здійснювалися проміжні розведення окремих зразків активних інгредієнтів фармацевтичної якості та речовин, які використовувалися для формування готового засобу. Аналіз також проводився для зразків таропакувальних матеріалів для забезпечення належного терміну зберігання. Для готових зразків та, за необхідності, проміжних розчинів, застосовувалася потенціометрія з вибором електродів, що відповідали характеристикам досліджуваних компонентів або розчинів цих компонентів. Загальна методологія визначення рН відповідає вимогам Державної Фармакопеї України. [7]

2.2.3 Методи метрології

Дослідження показників маси та об'єму для компонентів є необхідною частиною процесу дозування складових. Вимірювання здійснювалося на основі вивчення основних технологічних характеристик, з урахуванням фізико-хімічних властивостей компонента, за показниками маси або об'єму.

Для визначення маси в залежності від кількості компонента використовувалися механічні або електронні терези третього та четвертого класу точності.

Вимірювання об'ємних характеристик рідких компонентів проводилося за допомогою стандартного лабораторного обладнання відповідно до ДСТУ ISO 718:2015 (ISO 718:1990, IDT) «Посуд лабораторний скляний. Термічний удар і стійкість до термічного удару. Методи випробування».

Усе лабораторне обладнання, використовуване для вимірювань маси та об'єму, на момент проведення досліджень було повірене та мало відповідні

сертифікати, що забезпечувало точні вимірювання окремих фармацевтичних інгредієнтів за масою та об'ємом, а також дозволяло вивчати метрологічні характеристики проміжних зразків на етапі одержання, а також під час і після зберігання.

2.2.4 Математична обробка одержаних результатів

Отримані результати експериментів піддавалися обробці з використанням методів об'єктивної статистики, з дотриманням норм та правил, які визначені в 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

Матеріали та методи, використані для аналізу та розробки оптимальної технологічної та апаратурної схеми виробництва шипучих порошків, дозволили досягти визначеної мети. Отримані моделі можуть бути успішно адаптовані до промислових умов після урахування необхідних параметрів виробництва. Ці параметри можуть визначатися обсягами виробництва фармацевтичної продукції та умовами проведення виробничих процесів.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЧНИХ СХЕМ ОДЕРЖАННЯ КРОВОСПИННОГО ГЕЛЮ

Виготовлення засобів для забезпечення припинення кровотечі, яке має бути сформовано у вигляді такої лікарської форми, як гель, має побудуватися на тих самих принципах та правилах, які повинні бути задіяні при формуванні гелів іншого призначення. Основна технологія повинна включати стадії формування основи гелю та диспергування у ній активних та компонентів, що виконують інші функції. Всі ці дії мають бути поєднані у одному циклі, без розриву виготовлення чи виробництва, при урахуванні фізико-хімічних та технологічних особливостей введення кожного з компонентів. Технологія що розроблялася нами не була винятком та включала наведені позиції. При розробці технології ми виходили з необхідності формування засобу характеристики якого необхідно було наближувати до відомих та зрозумілих зразків подібного типу. Також необхідно було врахувати активний склад компонентів що забезпечували, власне, кровоспинний ефект. Тому було вирішено сформувати, на підставі наявних даних про аналогічні зразки кровоспинних засобів рецептуру відтворення якої можливе в умовах екстемпоральної практики та при необхідності у великосерійній виробничій групі.

3.1 Формування складу кровоспинного гелю

У розділі один даної роботи нами було проаналізовано активні компоненти, що можуть використовуватися з метою формування лікарських форм з кровоспинним ефектом. Однак кінцевого рішення про використання певного компоненту для здійснення виготовлення активного і ефективного засобу не було. Причиною тому може слугувати специфічна номенклатура активних фармацевтичних інгредієнтів, які забезпечують кровоспинний ефект. На рисунку 1.1 наведено основні активні компоненти, які використовують у виробництві готових кровоспинних засобів.

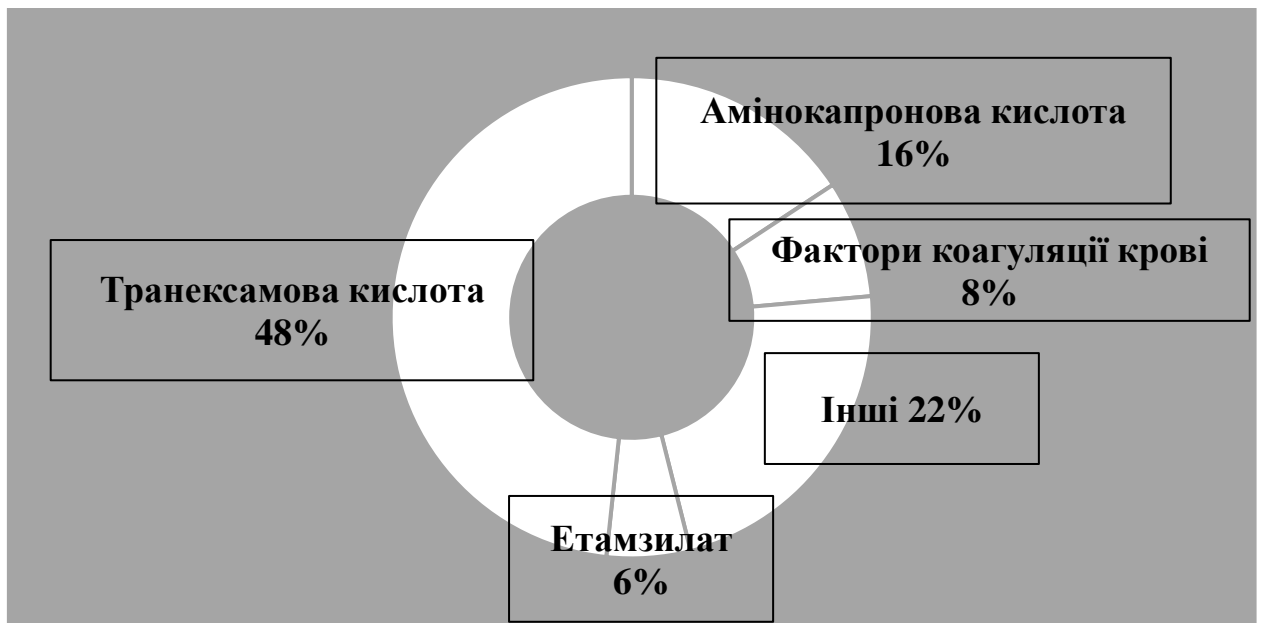


Рисунок 3.1 – популярні АФІ у ггтових ЛЗ [1]

Як видно з рисунку 1.1 засоби, що входять до популярних кровоспинних засобів, У більшості випадків є рідкісними по відношенню до тих інгредієнтів, які можуть зберігатися та бути використані в умовах аптеки. Це спонукало нас до пошуку, які відбито у розділі 1.5 даної роботи альтернативних активних інгредієнтів для забезпечення зупинки кровотечі.

Серед препаратів які нами було проаналізовано, як ми вже згадували раніше, були засоби які використовувалися не лише з метою медичною. Ми розглядали питання використання фармацевтичних інгредієнтів, що мають давню історію застосування у косметологічній дерматологічній практиках, а також у ветеринарії. Наша увага була привернута одним із активних засобів припинення кровотечі, що має дезінфікуючу, аналізуючу та кровоспинну дії. Цей препарат має назву «Super clot» та виробляється у Сполучених Штатах Америки. На жаль на вітчизняному ринку він доступний лише за передзамовленням у індивідуальному порядку, що виводить його з рангу лікарських засобів дозволених до регулярного медичного застосування. Перевагою рецептури даного препарату слугує наявність у його складі компонентів які легко доступні для одержання в умовах аптеки. Повний склад цього засобу наведено у таблиці 3.1.

Склад препарату порівняння

Основа	АФІ
Glycerin	Aluminum Sulfate
Silicon Dioxide	Ferric sulfate
	Lidocaine HCL
Консервант	
Benzethonium Chloride	

Компонентний склад препарату порівняння наведеного у таблиці 3.1 не можна вважати абсолютно оригінальним, оскільки подібні рецептури використовувалися у косметичній практиці, з поправкою на консервант, багатьма відомими виробниками кровоспинних засобів, що використовується у індивідуальній гігієнічній практиці, а також містяться у довідниковій літературі серед рецептур кровоспинних засобів індивідуального призначення, із початку 60-х років ХХ століття. Але необхідно зазначити що популярність подібних компонентів втратила своє значення після відкриття більш ефективних засобів із кращими органолептичними та фармако-технологічними характеристиками які доречно застосовувати у випадку відсутності екстремальних факторів, тобто, для припинення кровотечі внаслідок гоління, забоїн, та дрібних побутових подряпин. Також необхідно зазначити що подібні рецептури є засобами перманентного забезпечення ефекту, що є доволі специфічним в умовах мирного життя. Але у нашому випадку при екстремальних умовах вони можуть бути доволі доречними.

Тому для розробки технології кровоспинного засобу якості зразкової рецептури нами була розроблена експериментальна рецептура активного компонентного складу що містить в інгредієнти які наведені у таблиці 3.2. Ми не займалися абсолютним відтворенням рецептури відомого промислового зразка, який використовується нами у якості засобу порівняння, а додали компонент які мають подібний ефект при дотриманні обставин, що включали

в себе обов'язкову наявність компоненту у фармацевтичній практиці одержання готових лікарських засобів та засобів індивідуального призначення, які можуть бути одержані за рецептом. Тому компонентний склад набув вигляду, що наведений у таблиці 3.2

Таблиця 3.2

Активний склад засобу

Тип дії	Склад	Компоненти вибору
Кровоспинний	Алюмо-калієвий галун	Кислота амінокапронова
Знеболювальний-анальгезуючий	Лідокаїну хлорид	Анестезин / Новокаїн
Антисептичний	Етанол	Ізоаміловий спирт

Вибір активних компонентів що повинні ввійти до складу гелю мав забезпечувати максимальний кровоспинний ефект у короткі терміни тому у таблиці 3.2 наведено основний склад, що на нашу думку має найбільш активні фармацевтичні інгредієнти та альтернативні версії для одержання гелів кровоспинних. Кислота амінокапронова, анестезин, новокаїн та ізоаміловий спирт можуть також бути у складі кровоспинного засобу, однак необхідно враховувати, що швидкість настання ефекту від цих компонентів знаходиться у різних площинах. Щодо порівняння лідокаїну хлориду та анестезину з новокаїном настання ефекту відбувається у приблизно однакових межах часу, єдине необхідне врахувати, що ступінь розчинності цих компонентів різний, а розподілу їх у основі потребує детального вивчення із перевіркою технологічних властивостей, що і було нами здійснено.

Для виявлення переваг та недоліків наведених анестезуючих засобів, а саме: лідокаїну гідрохлориду, анестезину та новокаїну нами було здійснено порівняння значень розчинності У декількох найбільш популярних у фармацевтичній практиці розчинниках. Варто зазначити що гель який ми прогнозували одержати повинен забезпечувати легку доступність до інгредієнтів по його виготовленню. Але у якості альтернативної можливості

ми розглядали використання не лише легкодоступних компонентів, а й компонентів які в Україні не виробляються. До таких розчинників, що не виробляються безпосередньо в Україні можна віднести олію оливкову, яка є непоганим олійним розчинником і історично широко застосовується у фармацевтичній практиці. Одержані результати по вивченню розчинності наведених у таблиці 3.2 компонентів із анестезуючою анальгезуючою активністю наведена у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Порівняння значень розчинності анестетиків

Розчинник	Лідокаїну гідрохлорид	Новокаїн	Анестезин
Етанол 70%	Легко розчинний ¹	Легко розчинний ¹	Легко ¹
Вода очищена	Дуже легко розчинний ¹	Дуже легко розчинний ¹	Дуже мало розчинний ¹
Олія оливкова	Не розчинний ³	Не розчинний ³	Не розчинний ³
Олія абрикосова	Не розчинний ³	Не розчинний ³	Не розчинний ³
Ізоаміловий спирт	Розчинний ³	Розчинний ³	Розчинний ³

Примітка: 1 – ДФУ 2.0; 2 – ДФУ 1.0; 3 – власні дослідження.

Дані наведені у таблиці 33 свідчать про те що дуже подібні за своїми характеристиками у понятті розчинення є лідокаїну гідрохлорид та Новокаїн. Тому їх можна розглядати у якості альтернативи при здійсненні виготовлення кровоспинних засобів в умовах виробничої аптеки. Однак необхідно враховувати що анестезуюча здатність цих компонентів не є рівною лідокаїн може застосовуватися при будь-яких видах анестезії для обробки поверхонь і забезпечуватиме анестезуючий ефект протягом однієї - двох годин, що може змінитися в залежності від основи, яка буде використовуватися. Новокаїн у порівнянні з лідокаїном має менші терміни надання анестезуючого ефекту, натомість, є менш токсичним при проковтуванні. Остання характеристика для нас не була визначальною оскільки лікарський засіб що розробляється

передбачає зовнішнє нанесення без потрапляння активних компонентів всередину. Таким чином нами було обрано у якості основного активного компоненту що буде забезпечити аналізуючи та знеболювальний ефект лідокаїну гідрохлорид, а у якості альтернативи може бути використаний новокаїн.

Порівняльна характеристики основних засобів що забезпечуватимуть кровоспинний ефект - це алюмо-каєвий галун та кислота амінокапронова продемонстрували подібність по відношенню до розчинників, що спостерігалася у анестезуючих засобів. Результати порівняння названих компонентів наведені у таблиці 3.4

Таблиця 3.4

Порівняння значень розчинності кровоспинних АФІ

Розчинник	Кислота амінокапронова	Калій алюміній сульфат
Етанол 70%	Розчинна ¹	Не розчинний ²
Вода очищена	Розчинна ¹	Повільно розчинний у 30 частинах ²
Олія оливкова	Не розчинна ¹	Не розчинний ²
Олія абрикосова	Не розчинна ¹	Не розчинний ²
Ізоаміловий спирт	Розчинна ¹	Не розчинний ²

Примітка: 1 – Компедіум [9]; 2 – ДФ СРСР

Вивчення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів які відповідають за кровоспинний ефект продемонструвала, що кислота амінокапронова є доволі легко розчинною у більшості відомих розчинників що застосовуються у фармацевтичній практиці. Алюма калієві галуни мають проблеми із розчинністю у всіх видах розчинників які використовуються у фармацевтичній практиці, що пов'язана з їх повільною спроможністю розчинятися. Однак порівнюючи можливість до припинення кровотечі яку можуть викликати обидва компоненти, які розглядалися у якості засобів протидії кровотечам можна відзначити, що галуни мають перевагу над

кислотою амінокапроною у швидкості настання ефекту. Власне припікаючий ефект від алюмокалієвих галунів є перманентним. Кислота ж амінокапронова вимагає системного застосування, а її ефект може бути відстрокованим. Тому при всіх недоліках алюмо-калієвих галунів у нашому випадку вони були обрані у якості засобу кровоспинного припікаючого.

Для визначення концентрації кожного з цих компонентів що передбачалося ввести до складу активної рецептури кровоспинного засобу було досліджено аналогічні зразки засобів що використовуються як із кровоспинною метою так і з метою місцевої анестезії. Одержані результати відбилися на кінцевій рецептурі активного фармацевтичного складу, що у подальшому передбачалося ввести до складу гелевої основи. Одержана рецептура наведена у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Склад АФІ

Компонент	Рецептура 1	Альтернатива
Алюмо-каієвий галун	10%	
Лідокаїну гідрохлорид	1%	
Новокаїну гідрохлорид		1%

За результатами проведених пошукових робіт було підібрано склад активних фармацевтичних інгредієнтів що забезпечуватимуть кровоспинний ефект та знеболювання при нанесенні на уражені ділянки шкіри. Всі обрані компоненти є водорозчинними, що дає можливість використовувати у якості основи гелю широку номенклатуру компонентів з аналогічними характеристиками по відношенню до води. Варто врахувати також, що сталість рівні вологості, та відсутність ймовірності накопичення надлишкової вологи у,

навіть, відкритому упакуванні буде забезпечуватися низькою гігроскопічністю основного кровоспинного компонента алюмокалієвого галуна.

Забезпечити терапію уражених ділянок при невеликих крововтратах та незначних площах ураження можна завдяки тим компонентам що ми вже навели у таблиці 3.5. Але повноцінне надання допомоги до речі не здійснювати з компонентами що будуть забезпечувати пом'якшення та зволоження сухої, можливо некротичної тканини, спричинятиме відторгнення нежиттєздатних тканин та забезпечувати часткову абсорбцію раньового ексудату. З цією метою було вирішено ввести до складу компоненти що входять до авторського пропису розчину Рінгера і включатимуть у свій склад: натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, натрій гідрокарбонат. Всі компоненти легко поєднуються з речовинами наведеними у таблиці 3 5 і не мають взаємодії з ними. В той самий час можуть забезпечувати позитивний ефект на роньову поверхню. Таким чином рецептура що ми розглядали у якості активного фармацевтичного складу набула вигляду який наведено у таблиці 3.6

Таблиця 3.6

Активний склад на 100,0 г

Компонент	Кількість
Алюмо-каієвий галун	10,0 г
Лідокаїну гідрохлорид / Новокаїну гідрохлорид	1,0 г
Натрію хлорид	0,9 г
Калію хлорид	0,02 г
Кальцію хлорид	0,02 г
Натрій гідрокарбонат	0,02 г

Рецептуру, що наведена у таблиці 3.6 ми використовували для подальших розробок рецептур гелю, виготовлення яких може бути доступним для аптек із асептичним блоком чи окремою лінією для виготовлення стерильних лікарських засобів

3.2 Вибір компонентів основи

З'ясування основних компонентів що будуть входити до складу основ гелю нами було розпочато з вирішення проблеми розчинності активних компонентів, які будуть забезпечувати кровоспинний та анестезуючі ефект. Первинно було з'ясовано що всі з обраних компонентів є водорозчинними, тому було вирішено підбирати компоненти гелеутворення які будуть легко розподілятися чи розчинятися у воді. Для дослідження використовувалися зразки похідних метилцелюлози, аеросил та желатина медична. Останній компонент незважаючи на його легку контамінованість був найдоступнішим для малої серії, тобто виготовлення в умовах аптеки. Однак зважаючи на необхідність забезпечити не лише кровоспинний ефект а й Забезпечення чистоти ураженої поверхні використання желатину не виглядало перспективним. Тому подальше дослідження було вирішено здійснювати з похідними целюлози та силікатами.

Формування гелевої основи у більшості випадків передбачає застосування гелеутворювачів, які дуже рідко використовуються у моноформаті. Тобто залучивши для виготовлення гелю лише аеросил чи лише похідне карбокси целюлози можна досягти утворення гелевої основи ступінь стабільності, якої буде визначатися рештою компонентів, що буде введена до складу гелю. Корекція складу гелю і його основи здійснювалися нами виходячи з фізико-хімічних властивостей та технологічних характеристик активних фармацевтичних інгредієнтів, що стали основними активними компонентами рецептури наведеними у таблиці 3.6.

Для початку Ми вирішили з'ясувати можливість утворення самостійного гелю з окремих компонентів аеросилу та натрій карбоксиметилцелюлози і гідроксіетил целюлози, як одного з найдоступніших похідних целюлози, що використовується для формування гелів на водній основі.

Гелеутворююча здатність натрій карбоксиметилцелюлози (НКМЦ) та гідроксіетилцелюлози (ГЕЦ) залежить від кількох факторів, таких як

концентрація полімеру, його ступінь заміщення та інші умови формулювання. Однак в цілому можна провести деяке порівняння їх здатності утворювати гелі.

Гелеутворююча здатність НКМЦ може бути помірною, зокрема при підвищенні концентрації але додавання іонів металів, зокрема натрію, може покращити гелеутворення, що у нашому випадку буде спричинено, наприклад натрію хлоридом.

ГЕЦ володіє доброю гелеутворюючою здатністю, особливо при збільшенні концентрації полімеру. Такі дії можуть, у певній мірі, ускладнити, за рахунок подовження термінів формування, та збільшення витрат, процес одержання готового засобу.

Якщо розглядати зовнішні фактори, такі як рН середовища та наявність іонів металів, то вони також можуть впливати на гелеутворення обох полімерів-гелеутворювачів.

Для обох полімерів ступінь заміщення може впливати на їх гелеутворюючі властивості. Вищий ступінь заміщення може покращити гелеутворення. Враховуючи ці фактори, вибір між НКМЦ та ГЕЦ для конкретного застосування буде залежати від конкретних вимог формулювання та властивостей, які потрібно отримати в кінцевому продукті.

У досліді ми виявили, що більшстійкі гелі утворюються при поєднанні гелеутворювачів у співвідношенні 1,5:1,0 НКМЦ: ГЕЦ

Значно відмінний за походженням є аеросил, він є нанорозмірною форма кремнієвого діоксиду (SiO_2), а відповідно має природне неорганічне, на відміну від похідних целюлози, походження. Аеросил володіє здатністю утворювати тривимірні мережі чи тенета в розчинах або суспензіях, що призводить до утворення гелів. Це зазвичай відбувається за участю поверхневих зарядів та взаємодій між частинками.

Похідні целюлози, зазвичай, надають гелю м'яку та еластичну текстуру. У аеросилу, залежно від типу та концентрації, може формуватися гель з легкою та кремоподібною текстурою. Однак всі ці характеристики проявляються у вільних систем, не насичених АФІ.

Проведені власні дослідження продемонстрували що використання у якості гелеутворювача аеросилу призводить до важкої ідентифікації розчинення активних фармацевтичних інгредієнтів що повинні входити до складу гелю. Тому для забезпечення не лише якісних органолептичних характеристик, а й можливості здійснювати нескладний аналіз готової форми в умовах аптеки було вирішено використовувати поєднання похідних целюлози для формування готового лікарського засобу. За таких обставин загальна рецептура гелю набула вигляду, що наведено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.6

Склад гелю на 100,0 г

Компонент	Кількість
Алюмо-калієвий галун	10,0 г
Лідокаїну гідрохлорид / Новокаїну гідрохлорид	1,0 г
Натрію хлорид	0,9 г
Калію хлорид	0,02 г
Кальцію хлорид	0,02 г
Натрій гідрокарбонат	0,02 г
НКМЦ	9,0 г
ГЕЦ	6,0 г
Гліцерин	9,0 г
Вода для ін'єкцій	До 100,0 г

Для наведеної рецептури були розроблені технологічна схема, для забезпечення виготовлення в умовах виробничої аптеки та версія для промислових умов виробництва. Особливістю такої технології було виготовлення гелю у асептичних умовах, що обумовлене умовами застосування та місцем його використання, а саме відкритою ранною.

3.3 Технологічна схема виготовлення гелю

Виробництво гелів в умовах аптеки представляє собою складний процес, який вимагає докладної організації всіх етапів виробництва. Процес виготовлення гелів можна узагальнити наступним чином:

1. Підготовчі роботи:

- Планування лікарської форми.
- Розрахунок і виготовлення необхідної кількості інгредієнтів.
- Формування суміші компонентів або напівфабрикатів.

2. Розрахунковий етап:

- Розрахунок кількості інгредієнтів для виготовлення нестандартної кількості або застосування повної кількості для формування напівфабрикатів та готового засобу.

3. Формування суміші:

- Змішування компонентів або напівфабрикатів.
- Введення активних фармацевтичних інгредієнтів.

4. Дозування та пакування:

- Дозування гелю у первинне пакування для відпуску.

5. Контроль та оформлення:

- Контроль якості готового препарату.
- Оформлення препарату до відпуску.

Графічний алгоритм, представлений на рисунку 3.2, надає візуальне відображення окремих етапів та загального комплексу заходів по виготовленню гелю. Технологічна схема складена відповідно до результатів експериментів, власних досліджень і нормативно-технічних документів, що регулюють виготовлення стерильних лікарських засобів в аптеках. Технологічні операції повинні відповідати аптечній практиці в Україні, а відпускати можна лише ті ліки, які пройшли детальний контроль і є стабільними та придатними до використання та відпуску. Спеціалісти, які займаються виготовленням лікарських форм, повинні мати відповідну

кваліфікацію та практичні навички для забезпечення якості та терапевтичного ефекту препарату. Врахування правильного поєднання інгредієнтів та послідовності введення активних фармацевтичних інгредієнтів є ключовим для формування стабільного засобу з належною якістю.

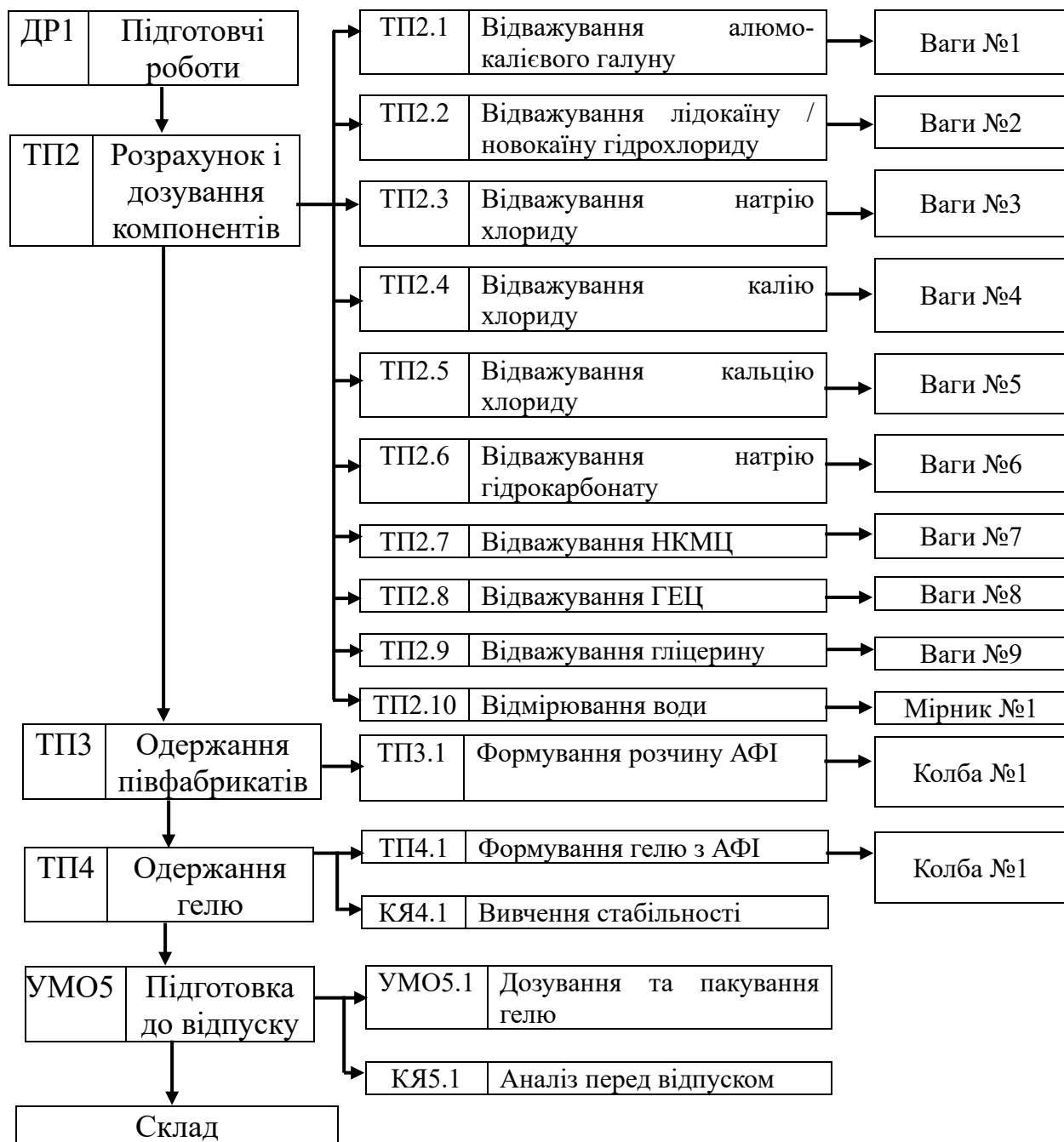


Рисунок 3.2 – Технологічна схема для виготовлення кровоспинного гелю

На етапі ДР1 - Підготовчі роботи передбачається виконання операцій з підготовки приміщення для виготовлення лікарських форм. Цей етап включає такі операції:

1. Загальна обробка поверхонь:

- Проведення загальної обробки всіх поверхонь у приміщенні.
- Дотримання розпорядку проведення прибирання відповідно до встановлених норм та процедур для виробничих та невиробничих приміщень.

2. Підготовка приміщення:

- Забезпечення належного порядку та чистоти в робочому просторі.
- Забезпечення відповідних санітарно-гігієнічних умов у приміщенні для виробництва лікарських форм.

3. Дотримання стандартів:

- Дотримання стандартів та внутрішніх норм щодо прибирання та санітарії виробничого приміщення.

Ці операції мають на меті створення безпечного та гігієнічного середовища для виготовлення лікарських форм, а також забезпечення дотримання встановлених стандартів та внутрішніх нормативів.

Підготовка приміщень базується на виконанні вимог, визначених у наказах Міністерства охорони здоров'я України, зокрема:

1. №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/соціальної захисту населення.»

2. №1614 від 18.04.2023 року:

- «Санітарно-протиепідемічні вимоги до новозбудованих, реставрованих і реконструйованих закладів охорони здоров'я.»

3. № 275 від 15.05.2006 року:

- «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів.»

Ці накази визначають правила та норми для використання ультрафіолетового бактерицидного випромінювання, вимоги до нових, реконструйованих і реставрованих медичних закладів та інструкції з санітарно-протиепідемічного режиму для аптечних закладів. Вони визначають стандарти і процедури для забезпечення безпеки та санітарії в медичних приміщеннях.

Процес виготовлення будь-якої лікарської форми починається з етапу розрахунків та вимірювання маси або об'єму компонентів, які утворюватимуть готовий препарат. Метрологічні операції, пов'язані з активними та допоміжними компонентами, відбуваються без істотних відмінностей. Однак в разі вимірювання компонентів з унікальними характеристиками, пов'язаними з їх високою ефективністю або особливими фізико-хімічними властивостями, необхідно забезпечити оптимальне відмінювання в межах, встановлених стандартами для цих компонентів.

В технологічній схемі етапу *ТП 2 - Обрахунки та дозування компонентів* може бути кілька стадій виконання операцій. Інструкції стосуються виготовлення 100,0 г гелю, тому етап розрахунків не розглядається окремо. При необхідності розрахунків кількостей компонентів використовується пропорційний перерахунок відповідно до значень, вказаних у таблиці 3.5 даної роботи. Для вимірювання враховуються фізико-хімічні властивості компонентів, і використовуються додаткові матеріали для мінімізації втрат та збереження терапевтичної ефективності.

На етапі ТП 2.1 - Відважування галуну рекомендується використовувати ручні терези типу ТР-20 з граничним навантаженням до 20,0 г. Процес відважування розпочинається з розміщення терезів на робочому місці фармацевта, яке захищене захисним покриттям. Відважування може відбуватися безпосередньо у чаші терезів після обробки їх робочої поверхні, забезпечуючи чистоту та врівноваженість терез перед початком роботи. Активний компонент відважується обережно, уникнувши втрат, і

переміщується на паперову капсулу, де забезпечується відсутність втрат інгредієнта. Терези обробляються згідно з вимогами.

На стадіях від ТП2.2 до ТП 2.9 здійснюється відважування на відповідних терезах з підбором наборів різноважок. На етапі ТП2.2 присвяченому відважуванню одного з активних компонентів, який має яскраву фармакологічну дію – анестезуючий, відволікаючий та анальгізуючий ефект. Як лідокаїн, так і новокаїн належать до групи сильнодіючих речовин, збереження яких здійснюється у специфічний спосіб, однак без відведення для них специфічних місць зберігання. Відважування таких компонентів здійснюється на окремих терезах призначених саме для цієї групи, однак з урахуванням фізико-хімічних властивостей.

На стадіях ТП 2.3 – 2.6 відважування може бути здійснено на терезах типу ТР-1 при умові, що виготовлятиметься до 100,0 г гелю. Необхідно враховувати, що відважування необхідно здійснювати швидко, не зволікаючи та не полишаючи речовини на тривалий час. Причиною неможливості відкладання процесу виготовлення знаходиться у площині властивостей як самих компонентів – у наслідок гігроскопічності, так і з причини виготовлення лікарської форми у асептичних умовах. Тому всі інгредієнти, що відважуються повинні бути якості «Для ін'єкцій», а для їх відважування повинні використовуватися стерильні терези. Обладнання та матеріали також повинні бути стерильними.

Компоненти гелеутворення, що відважуються на стадіях ТП2.7-2.8 у наслідок значної рухливості повинні відважуватися з залученням таких саме вимог до чистоти, що й інші, але зі значною обережністю, для запобігання розпорошення.

На етапі ТП2.9 здійснюється відважування гліцерину. Гліцерин, на відміну від інших компонентів, що відмірюються за масою, не є твердою порошкоподібною речовиною, гліцерин – є в'язкою текучою прозорою масою. Відважування цього компоненту потребує застосування технічних терезів аптечних, такого типу як ТТ-200.

Відважування гліцерину потребує використання стерильної об'ємної тари, що зможе вмістити необхідний об'єм речовини. До таких видів тари можуть належати скляні чи фарфорові підставки, які можуть піддаватися стерилізації фізичними чинниками. Попередньо відбувається тарування однаковими підставками різних чаш терезів, при необхідності використовується стерильний складріт для врівноважування терезів. Відважування здійснюється обережно, оскільки гліцерин має значну питому вагу.

Відмірювання води для ін'єкцій, що здійснюється на стадії ТП2.10 потребує використання двох типів вимірювального обладнання, власне мірника, яким може слугувати мірний циліндр, піпетка, мірний пальчик чи бюреткова система. Особливістю буде те, що відмірювання води відбувається для приготування двох напівфабрикатів – АФІ та гелю. Другий тип мірного обладнання, що потребуватиметься – це мірна колба у якій відбуватиметься приготування, оскільки первинне доведення маси може здійснюватися і за об'ємом, але на останніх етапах необхідно використовуватись немірне обладнання, а доведення маси до потрібного значення може здійснюватися за показниками маси.

При наявності у аптечці належного класу терезів електронних, що можуть піддаватися стерилізації доступним методом, може відбуватися відмірювання за масою всіх компонентів на таких терезах при попередньому таруванню. Їх застосування відмінить необхідність щоразу застосовувати наважки, та перейматися неврівноваженістю терезів, оскільки такі терези повинні бути сертифіковані та повірені.

Виробництво гелю включає декілька етапів, які можна розділити на групи з урахуванням формування окремих сумішей та об'єму готового гелю, який потім дозується, оформлюється та випускається.

На етапі ТП 3 - Одержання півфабрикатів, відбувається створення двох основних компонентів загального об'єму гелю. У схемі, представленій на рисунку 3.2 нашої роботи, спочатку проводиться процес формування

напівфабрикату активних фармацевтичних інгредієнтів, за яким слідує формування гелю. Фактично ці процеси відбуваються практично одночасно, за винятком того, що процес гелеутворення вимагає більше часу порівняно з формуванням розчину активних інгредієнтів. На практиці, виготовлення гелю як основи для лікарської форми розпочинається раніше, а потім вводяться активні інгредієнти. Однак порядок технологічного процесу визначає, що спочатку завершуються ті процеси, які починаються раніше, тому в технологічній схемі виготовлення напівфабрикату з активними фармацевтичними інгредієнтами зазначається першими.

Виготовлення напівфабрикату – розчину АФІ відбувається у асептичній кімнаті чи блоці. Все обладнання та матеріали піддаються попередній обробці до застосування. Використовують виключно стерильні та свіже оброблені матеріали та знаряддя. У колбі відповідної ємності розчиняють компоненти у порядку їх розчинності. Найскладніше розчиняється алюмокалієвий галун, тому його розчиняють у більшій кількості води для ін'єкцій. Решту АФІ розчиняють у готовому концентраті, або у невеликій кількості води (при умові виготовлення значних кількостей лікарської форми). У подальшому, при розчиненні нарізно розчини змішують і формують загальний напівфабрикат АФІ, що використовують у подальшому для формування гелю.

На стадії *ТП4 - Одержання гелю* здійснюється формування загальної маси гелю при використанні решти компонентів, що до того не були використані. До таких компонентів належать гелеутворювачі, гліцерин та решта не використаної води. Для формування гелю відбувається виготовлення розчину гелеутворювачів. Процес тривалий, а тому повинен розпочиналися приблизно одночасно із розчиненням важкорозчинних АФІ. У схемі зазначено що повне формування здійснюється у колбі розчиненими АФІ, але технологічно таке рішення неможливе для виконання, тому гель без АФІ утворюють у підставці, що відповідає вимогам до об'єму. Крім того завжди використовують лише стерильні тара та матеріали.

Готовий розчин гелеутворювачів поєднують з гліцерином та розчином АФІ. При потребі доводять масу водою до потрібних значень.

Готовий гель, що утворився обов'язково піддають контролю на прозорість, і решту органолептичних характеристик, визначаючи його однорідність та відповідність. Вивчається рівень рН готового засобу.

Готовий гель тестують на стабільність протягом проміжків часу, що обумовлені методом, який у експрес-форматі може бути застосований в рівному об'єму у аптеці та на підприємствах масових виробників. При наявності термостата у аптеці, може бути здійснено додатковий контроль, що є доцільним при значних об'ємах виготовлення, що наближено до малої чи великої серії.

Після одержання позитивних результатів перевірки готову лікарську форму передають на дозування (при виготовлення не однієї дози), фасування та оформлення до відпуску.

Після завершення технологічних стадій, відбувається етап, на якому формується напівфабрикат, що набув фінального вигляду. Ці дії виконуються на етапі УМО 5 - Підготовка до відпуску. На цій стадії проводиться дозування гелю, починаючи на попередньому етапі, де вивчають показники маси готового напівфабрикату. Дані дії вважаються менш висококваліфікованими і можуть виконуватися не лише фахівцями з фармацевтичною освітою, а й персоналом з достатнім досвідом та вміннями у подібних маніпуляціях.

Для відповідності фізико-хімічним характеристикам активних і компонентів основи гелю вибирається відповідна тара, яка може бути баночкою із широким горлом і кришкою, обладнаною мембраною з полімерних матеріалів. Також може використовуватися туба, оснащена тубонаповнювачами та засобами герметизації туб. Іншою альтернативою є контейнер із ручною конструкцією, що дозволяє пацієнтові витягати готовий гель без залишків. Важливо, щоб рівень рН у такій тарі був нейтральним.

Кожну окрему дозу масою 100,0 г пакують у відповідну тару. Оформлення етикеток відбувається згідно з чинним законодавством та включає етикетки «Стерильно» та «Зовнішнє» із вказівкою інформації про склад, спосіб застосування і дані про пацієнта. Додатково можуть додаватися запобіжні етикетки «Берегти від дітей» і «Зберігати у темному прохолодному місці», якщо це не вказано на базовій етикеті.

На етапі КЯ 5.1 - Аналіз перед відпуском проводиться оцінка всіх показників якості для окремих компонентів та готового продукту, включаючи масу та відповідність оформленню.

Оформлений та перевірений засіб зберігають у прохолодному місці, без можливості контамінації. При необхідності піддають додатковому мікробіологічному контролю, при виготовленні великої серії, у напівпромислові об'ємах.

Промислове виробництво за нашою рецептурою відрізняється масштабами та об'ємом обладнання, що застосовується. Загальна технологічна схема буде подібною, за винятком виключення ролі людини чи її мінімізації у роботі виробничої лінії.

Висновки до розділу 3

Таким чином спираючись на фізико-хімічні, фармакологічні та технологічні особливості було сформовано технологію , а на її основі технологічну схему виготовлення кровоспинного гелю при використанні доступних компонентів.

ВИСНОВКИ

- Нами було проведено пошук зразків рецептур та готових засобів, які використовуються з кровоспинною метою та виявлено обмежену номенклатуру засобів для зовнішнього застосування, серед яких були відсутні гелі;
- Спираючись на технологічні особливості гелів та фізико-хімічні характеристики активних фармацевтичних інгредієнтів була розроблена технологія виготовлення кровоспинного гелю;
- За результатами власних експериментальних даних було сформовано логічний та відтворюваний на практиці технологічний алгоритм по виготовлення кровоспинного засобу у формі гелю, що було сформовано у технологічну схему.

Література

1. Васьковська Г.П., Полова Ж.М., Савченко Д.С., Шумейко М.В., Половинка В.О. Перспектива розробки гелю кровоспинного для застосування у медицині екстремальних станів. // Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023.- 250-252 С.
2. Herman TF, Bordoni B. Wound Classification. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554456/>
3. <https://www.anzcor.org/home/first-aid-management-of-injuries/guideline-9-1-1-first-aid-for-management-of-bleeding/>
4. Henry T. Beaman, Ellen Shepherd, Joshua Satalin, Sarah Blair, Harry Ramcharran, Serenella Serinelli, Lorenzo Gitto, Katheryn Shi Dong, David Fikhman, Gary Nieman, Steven G. Schauer, Mary Beth B. Monroe, Hemostatic shape memory polymer foams with improved survival in a lethal traumatic hemorrhage model, *Acta Biomaterialia*, Volume 137, 2022, Pages 112-123, ISSN 1742-7061, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.10.005>.
5. Hirota Y, Tsugawa N, Nakagawa K, Suhara Y, Tanaka K, Uchino Y, Takeuchi A, Sawada N, Kamao M, Wada A, Okitsu T, Okano T. Menadione (vitamin K3) is a catabolic product of oral phylloquinone (vitamin K1) in the intestine and a circulating precursor of tissue menaquinone-4 (vitamin K2) in rats. *J Biol Chem*. 2013 Nov 15;288(46):33071-80. doi: 10.1074/jbc.M113.477356. Epub 2013 Sep 30. PMID: 24085302; PMCID: PMC3829156.
6. N. Dubasi, R. Varala, H.B. Bollikolla, V. Kotra, Applications of Alum ($KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$) in Organic Synthesis and as Catalysis: A Quinquennial Update (2017-2022). *J. Chem. Rev.*, 2023, 5(3), 263-280.
7. 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.

8. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 1. – Х. : PIPEГ, 2007. – 520 с.

9. <https://compendium.com.ua/uk/akt/65/3325/acidum-aminocaproicum/>

10. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertolletti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells*. 2022 Oct 13;11(20):3214. doi: 10.3390/cells11203214. PMID: 36291080; PMCID: PMC9600347.

11. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review. *West J Emerg Med*. 2015 Jan;16(1):11-7. doi: 10.5811/westjem.2014.12.22933. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25671002; PMCID: PMC4307693.

12. Barsam SJ, Patel JP, Roberts LN, Kavarthapu V, Patel RK, Green B, Arya R. The impact of body weight on rivaroxaban pharmacokinetics. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1:180–187.

13. Ruiz Ortiz M, Muñiz J, Raña Míguez P, Roldán I, Marín F, Asunción Esteve-Pastor M, Cequier A, Martínez-Sellés M, Bertomeu V, Anguita M. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the fantasia Registry. *Europace*. 2018; 20:1577–1583.

14. Sanghai S, Wong C, Wang Z, Clive P, Tran W, Waring M, Goldberg R, Hayward R, Saczynski JS, McManus DD. Rates of potentially inappropriate dosing of direct-acting oral anticoagulants and associations with geriatric conditions among older patients with atrial fibrillation: the SAGE-AF study. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9:e014108. DOI: [10.1161/JAHA.119.014108](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014108).

15. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, Baker WL. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med*. 2019; 132:1078–1083.

16. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369:799–808.
17. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, Goldsmith D. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74:2204–2215.
18. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, Streiff MB, Garcia DA, Liebman HA, Belani CP, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380:720–728.
19. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382:1599–1607.
20. Scott C, Litin, Dennis A, Gastineau, Current Concepts in Anticoagulant Therapy, Mayo Clinic Proceedings, Volume 70, Issue 3, 1995, Pages 266-272, <https://doi.org/10.4065/70.3.266>.
21. Botrel, T., Cunat, S., Helms, J. et al. Extracranial anticoagulant related bleedings admitted to intensive care units: a French multicenter retrospective study. *Crit Care* 27, 312 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04605-4>

ДОДАТКИ



Рисунок А.1 - Сертифікат учасниці конференції

TABLETKI.UA Каталог

🔥 Бронюйте товари в аптеках, економте до 30%

Каталог товарів Ліки та профілактичні засоби

Кровоспинні засоби

91 РЕЗУЛЬТАТ ПО ЗАПИТУ

ТОРГОВА НАЗВА

ФОРМА ВИПУСКУ

<input type="checkbox"/>	екстракт	(4)
<input type="checkbox"/>	капсули	(1)
<input type="checkbox"/>	пластина	(2)
<input type="checkbox"/>	порошок	(10)
<input type="checkbox"/>	речовина	(2)
<input type="checkbox"/>	розчин	(56)
<input type="checkbox"/>	таблетки	(16)

Рисунок Б.1 – Асортимент кровоспинних засобів

THE SUMMARY

Daily active interaction with the environment for people and other living beings often does not pass without consequences. The smallest obstacles can harm a person's health, among which one of the most common is injury. A purely mechanical wound can lead to minor hemorrhages, which, if precautions are not taken, can flow into more serious problems related to infection and the development of undesirable consequences.

The goal of our work was to develop the technology of a hemostatic agent in the form of a gel, which can be used both independently and in surgical practice or when providing first aid.

The achievement of the set goal was ensured by the fulfillment of three main tasks: conducting a search in scientific pharmaceutical and medical sources for recipes of ready-made products used for hemostatic purposes; development of the technology for the production of hemostatic gel in the conditions of small and large series; development of a technological scheme for the production of a hemostatic agent in the form of a gel.

During the research, we searched for samples of recipes and ready-made products used for hemostatic purposes and found a limited range of products for external use, among which there were no gels. Based on the technological features of gels and the physicochemical characteristics of active pharmaceutical ingredients, the technology for the production of hemostatic gel was developed;

Conclusion: According to the results of own experimental data, a logical and practically reproducible technological algorithm for the production of a hemostatic agent in the form of a gel was formed, which was formed into a technological scheme.

Keywords: gel; bleeding; medicine technology; Pharmacy.