

<https://doi.org/10.30857/2786-5371.2022.6.9>

УДК 615.454.1:
615.361

РОЙК О. М., НІКІТИНА О. О.

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН ТА ОПІКІВ З ШАВЛІЇ ЛІКАРСЬКОЇ ЕКСТРАКТОМ

Мета. Розробити оптимальний склад та технологію виробництва лікарського засобу на гелевій основі для лікування ран та опіків з шавлії лікарської екстрактом. Встановити фізико-хімічні та технологічні показники якості розробленого засобу.

Методика. У роботі застосовувалися теоретичні та емпіричні методи: вивчення літератури, присвяченої обраній тематиці; методи порівняльного аналізу, системний підхід, експериментальне дослідження з оцінки сумісності компонентів та вибору оптимального консерванту, статистичні методи збору та обробки інформації.

Результати. Проаналізовано український ринок лікарських препаратів для лікування ран та опіків і встановлено, що дана група ЛЗ представлена 105 препаратами різної форми випуску. В Україні, найбільшу частку займають препарати м'якої форми випуску, а розробка такої лікарської форми, яка б забезпечувала вимогам, що пред'являються до ідеального покриття, є актуальним напрямком сучасної технології ліків. однією з найперспективніших ЛФ для лікування ран та опіків є гелі, що являють собою м'які лікарські засоби (МЛЗ), які призначені для місцевого застосування. Обгрунтовано введення до складу препарату шавлії лікарської екстракту. За результатами проведених досліджень найбільш прийнятним консервантом у складі розробленого гелю обрано спирт фенілетиловий у концентрації 0,4%, що зумовлено проявом його високої антимікробної активності у даній фармацевтичній композиції, фізіологічною безпечністю, економічністю. Процес виготовлення розробленого гелю для лікування ран та опіків складається з 4 стадій, які детально описані в роботі.

Наукова новизна. На підставі проведених досліджень обгрунтовано оптимальний склад гелю від ран та опіків і розраховано такий його склад: Екстракт листя шавлії – 10%, лідокаїну гідрохлорид – 2%, Хлоргексидину диглюконат – 2%, карбомер Carborol® «Ultrez 21» – 1%; триметамол – до рН 6,0, пропіленгліколь – 5%, масло чайного дерева – 1,0 %, спирт фенілетиловий – 0,4% і вода очищена – до 100,0. Розроблено технологічну схему виробництва і проведено поетапний контроль якості розробленого гелю. За результатами мікробіологічних досліджень підтверджено доцільність та ефективність введення антимікробного консерванту спирту фенілетилового в концентрації 0,4%. На основі отриманих даних запропоновано умови зберігання ЛЗ у формі гелю від ран та опіків – при температурі 2–8 °С у тубах по 30,0 г у захищеному від світла місці, термін придатності – 2 роки.

Практична значимість. Розроблений склад ЛЗ у формі гелю для лікування ран та опіків може бути використаний для промислового виробництва та доповнити та розширити існуючий асортимент лікарських препаратів з даної проблематики.

Ключові слова: гелі; вивільнення компонентів; гелева основа; консервант; шавлії лікарської екстракт; лідокаїн; Карбомер Carborol; лікування опіків; активний допоміжний інгредієнт (АФІ); лікарський засіб (ЛЗ).

Вступ. Опік та рани є одними із найбільш поширених видів травм, які трапляються у побуті, на виробництві, а також під час воєнних дій та становлять 5% від усіх бойових поранень. При неправильному лікуванні ран та опіків можливе зараження опікової та ураженої поверхні і навіть поява гангрен. Тому проблема лікування опіків і ран, прискорення регенераційних процесів, а також запобігання вторинного інфікування рани не втратила своєї актуальності, незважаючи на існування різних підходів і методів для її вирішення [6].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) повідомляє, що більшість летальних випадків, пов'язаних з опіковими травмами, зустрічаються в країнах Південно-Східної Азії. у Великобританії опіки отримують щорічно близько 25 тис людей, із яких лише 175 тис екстрено відвідують відділення швидкої допомоги та 16 тис з них допущені до лікарні для надання

спеціалізованої медичної допомоги, із яких 300 людей вмирають від опікової травми [4]. У США щороку отримують опікові травми близько 1250 тис, з яких лише 450 тис отримують медичне лікування. Близько 5500 людей помирає внаслідок отриманих опікових травм, а також щорічно реєструється близько 1000 летальних випадків від електричних опіків, рівень смертності від яких становить до 15%. В Україні щорічно реєструється 8 тис опечених, із яких 10% складають діти. Зокрема, в 2016 році зафіксовані найвищі показники смертності від опіків – 4,55 на 100 тис населення, а у 2017 році від опіків постраждало 7605 дітей. Обличчя та руки є найбільш поширеними ділянками опікової травми, часто зустрічаються ураження дихальних шляхів, а найменш поширеними є опіки очей.

Постановка завдання. Лікування опіків та ран – це цілий комплекс спеціальних заходів, спрямованих на збереження життя потерпілих і відновлення цілісності шкірних покривів. На сьогодні опіки лікують консервативно та оперативно, застосовуючи два методи місцевого лікування, а саме, відкритий та закритий. Також комплексно використовують симптоматичну терапію, знеболення, трансплантацію, у випадку важких станів – підтримують важливі функції, корегують водно-електролітний баланс, вводять парентеральне харчування, проводять детоксикаційну терапію.

Згідно з сучасними уявленнями патогенезу ранового процесу, препарат для I-ї фази повинен виявляти виразну протимікробну дію (широкий спектр активності до розповсюджених збудників ранової інфекції), протизапальну, виразну дегідратуючу (350–450%) та знеболюючу дії. При наявності некротичних тканин для очищення рани додатково потрібно застосовувати протеолітичні ферменти. При переході з I-ї на II фазу та у II-й фазі ранового процесу м'які лікарські форми лікарські препарати повинні поряд з протимікробною і протизапальною діями виявляти репаративну дію і меншу дегідратуючу дію, ніж на I-й фазі та помірну дегідратуючу дію для застосування на II-й фазі (100–200%), що сприяло б очищенню ран, не затримуючи процеси грануляції та епітелізації. На III-й фазі лікарські препарати повинні виявляти антисептичну і репаративну дії та захищати молоді грануляційну тканину від ушкоджень за рахунок мазевої основи з низькою осмотичною активністю (40–90%) [7]. Всі компоненти лікарського препарату повинні бути сумісні між собою в одній лікарській формі і зберігати фармакологічну активність при тривалих (не менше 2 років) термінах зберігання [3].

Такі лікарські форми, які традиційно застосовуються для лікування опікових ран (мазі, гелі, аерозолі) мають вагомні недоліки: неточність дозування лікарських речовин, мінливість збереження їх концентрації через розведення рановим ексудатом і нерівномірності контакту лікарських форм з пошкодженими тканинами.

Результати дослідження. До комбінованих препаратів, які призначені у I-й та I-II-й фазах відносяться: «Інфларакс», «Мірамістин-Дарниця», «Ацербін», «Левомеколь», «Левосин», «Нітацид», «Іруксол», «Офлокаїн-Дарниця», «Банеоцин», «Альгофін», «Ебермін», «Ілон». Для лікування II-й та III-й фазах серед комбінованих препаратів представлені: «Алантан-плюс», «Мефенат», «Рятівник», «Метилурацил з мірамістином», «Вундехіл», «Пантестин-Дарниця», «Стрептонітол-Дарниця» і мазь «Живокост». Серед них з 8-ми тільки 2 препарати (25%): «Метилурацил з мірамістином» і «Пантестин-Дарниця» мають відповідний спектр фармакологічної дії (протимікробну, протизапальну, репаративну та помірну дегідратуючу) [6].

Крім того, в даний час на фармацевтичному ринку існують антимікробні ранозагоювальні гелеві пов'язки та серветки «ОпiкУн»®, які застосовуються в якості перев'язувального засобу. Відома мазь для лікування опіків I і II ступеня і захворювань шкіри «Галодерм» на основі ланоліну (10–30%), що включає рослинне масло 10–50%, стабілізатор і агрегати протеогліканів хряща сільськогосподарських тварин в кількості від 0,01 до 2,0 мас.%. Відомо також застосування препарату «Актовегін» (Actovegin) виробництва Австрії при

лікуванні опіків. Активною речовиною є гомогенізований дериват телячої крові з низькомолекулярними пептидами і дериватами нуклеїнових кислот. Форма випуску: желе (гель) 20%, мазь 5%, розчин для ін'єкцій в ампулах. Суха вага активної речовини 40 мг в 1 мл розчину. При опіках і променевих ураженнях Актовегін-гель наносять на уражені ділянки шкіри тонким шаром. Зміну пов'язки виробляють 1 раз в тиждень, при сильній ексудації – кілька разів на добу.

Тому розробка такої лікарської форми, яка б відповідала вимогам, які пред'являються до ідеального покриття, є актуальним напрямком сучасної технології ліків [1]. Нові фармацевтичні форми для зовнішнього застосування для лікування ранового процесу, до складу яких входять лікарські речовини, які раніше застосовувалися у вигляді інших форм, можуть мати значні фармако-терапевтичні переваги. Однак необхідно відібрати оптимальний склад і технологію м'якої лікарської форми, яка б забезпечувала необхідний терапевтичний ефект, а також не викликала б подразнення, тобто повинна бути ізогідричною, ізотонічною до шкіри і слизових оболонок.

Крім того, в даний час ведеться пошук нових засобів, що володіють вираженою, а головне комплексною (протиопіковою, протизапальною) дією, що дозволяє найбільш повно усувати всі патологічні процеси і ускладнення, властиві для даного виду ураження. На наш погляд, однією з найперспективніших ЛФ для лікування ран та опіків є гелі, що являють собою м'які лікарські засоби (МЛЗ), які призначені для місцевого застосування. Дисперсійне середовище гелів має неньютонівський тип течії при вказаній температурі зберігання та високі значення реологічних характеристик [4]. Дана ЛФ містить одну або більше АФІ та ДР, та використовується для застосування на шкірі, її придатках, слизових оболонках. Саме тому ми обґрунтували складу та технології гелевої композицій для лікування ран та опіків з екстрактом листя шавлії з вираженими гідрофільно-ліпофільними властивостями [7]. Залежно від природи дисперсної фази гелі класифікують на: гідрогелі – напівпрозорі гелі, які мають низьку адгезію із рановою поверхнею, швидко поглинають ексудат та токсини, забезпечують постійну вологість та температуру, сприяють транспортуванню молекул кисню у рану; алкогелі – гелі з спиртовим дисперсійним середовищем, а також бензогелі та ацетонові гелі.

Для фармацевтичного виробництва гелів використовують різноманітний асортимент основ як структуроутворювачів і допоміжних речовин для забезпечення оптимальних реологічних властивостей та стабільності у транспортування і зберіганні. Для вибору гелевої основи важливим чинником є дисперсність активного фармацевтичного інгредієнта та його фізико-хімічні властивості. Спосіб уведення АФІ в основу, час, швидкість і порядок змішування компонентів, температурний режим є також важливими чинниками, що у подальшому також зумовлюють параметри технологічного процесу, оскільки впливають на консистенцію, реологічні властивості, однорідність, стабільність під час зберігання і фармакотерапевтичну ефективність гелю.

При розробці гелевої продукції для лікування ран та опіків необхідно звернути увагу на ексципієнти, які можуть змінювати фізико-хімічні властивості ЛЗ. Найчастіше такими речовинами є антиоксиданти та антимікробні консерванти. Консерванти повинні забезпечувати мікробіологічну чистоту ЛФ протягом усього терміну їх застосування, тобто мати надійну антимікробну активність, повинні бути сумісними з АФІ та іншими ексципієнтами. Прикладом несумісності, наслідком якої є випадання осаду та зниження антимікробної дії, може бути сумісне використання в гелі карбомеру та бензалконію хлориду. На сьогодні асортимент антимікробних консервантів, які дозволені до застосування, є досить широким, проте при розробці МЛФ виробники надають перевагу парабенам (ніпагін, ніпазол), бензойній кислоті та її солям, сорбіновій кислоті та її солям, спирту фенілетиловому. Найпоширенішими антиоксидантами, що використовують сучасні фармацевтичні виробники у МЛФ, є кислота аскорбінова та її солі, α -токоферол, динатрію едетат, бутилгідроксианізол

та бутилгідрокситолуол, натрію метабісульфіт. Додавання до гелю карбополу пропіленгліколю (до 60%) практично не змінює його структурну в'язкість, але підвищує осмотичну активність і ступінь вивільнення діючих речовин, що має певне практичне значення при використанні гелів для заживлення ран. Зміна рН гідрогелів карбополу призводить до різкої зміни структурної в'язкості.

Для надання гелям естетичного зовнішнього вигляду та аромату, до їх складу вводять барвники та ароматизатори, а до МЛЗ, які застосовують у стоматології додають підсолоджувачі смаку, зокрема, аспартам, цукрозу, сахарози кокоат, сахарин та його солі, цикламати.

На основі аналізу наукової літератури нами були вибрані гелеутворювачі, які найчастіше використовують при створенні ЛЗ м'якої форми випуску, а саме: карбомери Carbopol® «Ultrez 21» та 980, ксантанова камедь. Карбомер Carbopol® «Ultrez 21» характеризується швидким змочуванням та набуханням без необхідності перемішування, що забезпечує високу в'язкість і формує прозорі гелі та робить його надзвичайно простим та ефективним у промисловому виробництві.

Ранозагоювальні фітопрепарати за характером фармакологічної дії не поступаються, а в деяких випадках й перевищують існуючі традиційні засоби. Лікарські рослини в своєму складі містять комплекс біологічно активних сполук, співвідношення яких сприяє забезпеченню широкого спектру фармакологічної дії. Ці особливості ще більше затребуванні в лікуванні ран та опіків, яке потребує впливу на різні патологічні процеси. З метою комплексної дії нами запропоновано введення до складу гелю шавлії лікарської листа екстракт рідкий (*Salvia officinalis extract liquid leave*). Рослинна сировина – шавлії листя (*Salviae folia*) містять олію ефірну (0,5–2,5%), речовини дубильні конденсовані (4%), кислоти тритерпенові (урсолова і олеанолова), дитерпени, речовини смолисті (5–6%) і гіркі, флавоноїди, кумарин ескулетин, вітаміни: С, Е, К, групи В (фолієву кислоту В9, піридоксин В6, тіамін В1, рибофлавін В2, нікотинову кислоту В3), вітамін А і бета-каротин; мікро- та макроелементи: калій, цинк, кальцій, залізо, марганець, мідь і магній; смолисті та гіркі речовини.

На фармацевтичному ринку України представлена низька фітопрепаратів із шавлії лікарської листа, для цієї сировини зазначено, що її БАР ущільнюють епітеліальні тканини, знижують проникність клітинних мембран, зміцнюють стінки ушкоджених кровоносних судин, а також мають в'язучу, протизапальну й антисептичну дію [12].

Відомо, що фармакологічну дію шавлії обумовлюють речовини, що входять до складу ефірної олії, а саме моно- і сесквітерпени, складні ефіри, ароматичні сполуки. Водночас значну цінність мають фармакологічні властивості сполук дитерпенової та поліфенольної природи. Дитерпени шавлії представлені сполуками абієтанової структури і відносяться до похідних карнозолової кислоти. Вивчення протизапальної активності карнозолової кислоти виявило здатність її інгібувати високопродуктивну NO-синтазу активованих макрофагів. NO в свою чергу медіатор різноманітних функцій, що впливає на багато клітин організму через взаємодію з різними молекулярними мішенями, виконує біологічні функції, включаючи вазодилатацію, нейротрансмісію, тканинний гомеостаз, репарацію рани, усунення запалення та цитотоксичності [13]. Встановлено, що антиоксидантна активність карнозолової кислоти вища, ніж у таких стабілізаторів, як бутилгідроксіанізол (в 2–4 рази), поліфеноли чаю (приблизно в 2 рази), токоферолі та аскорбінова кислота [14, 15]. Дитерпенові сполуки шавлії лікарської, похідні ройлеанону – ацетоксиройлеанон і оксиройлеанон, є природними антибіотиками щодо грампозитивної патогенної мікрофлори у концентрації від 4 до 35 мкг/мл. На його основі запропоновані лікарські форми для зовнішнього та місцевого застосування – мазі (0,5 та 1%-на), спиртовий та масляний розчини (0,1 та 0,25%-ний). Препарати рекомендують при захворюваннях шкіри та слизових оболонок, викликаних грампозитивними бактеріями та іншою чутливою до нього мікрофлорою: при гнійних

хірургічних (обробка мікротравм, абсцеси, флегмони, фурункули, інфіковані рани, трофічні виразки, піодермії та ін.), стоматологічних (гінгівіти, альбіолярна піоррея тощо), отоларингологічних (ангіни, фарингіти, ларингіти, риніти, отити та ін.) та гінекологічних (кольпіти, ерозії тощо) [15]. Серед поліфенольних сполук особлива фармакологічна дія притаманна похідному кофейної кислоти – розмариновій кислоті, що крім антибактеріальних і антиоксидантних властивостей має противірусну і фунгіцидну дію [16].

Тритерпеноїди шавлії лікарської представлені, здебільшого, урсоловою та олеаноловою кислотами які чинять антиоксидантну, протизапальну, гепато- протекторну, протипухлинну й антимікробну дію [17].

Масло чайного дерева (*Oleum Melaleucae Alternifoliae*) – безбарвна або світло-жовта рідина, що володіє специфічним запахом з відтінком камфори. Розчинний у етанолі, рослинних оліях, пропіленгліколі; погано розчинний у гліцерині; нерозчинний у воді. До складу олії чайного дерева входить більше 100 похідних терпенів. Найбільш ефективними антибактеріальними компонентами цієї олії є терпінен – 4-ол, α -пінен, ліналоол і α -терпінеол. Ліпофільні терпінеоли проникають через клітинну мембрану мікроорганізмів і надають токсичну дію на їх мембранну структуру і функціонування.

Лідокаїну гідрохлорид (*Lidocaine hydrochloride*). 2 – (Діетиламіно) – N – (2,6-диметилфеніл) ацетамід гідрохлорид моногідрат – кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний в етанолі (96 %). Антиаритмічний засіб класу I B, місцевий анестетик, похідне ацетаніліду. У МЛФ лідокаїну гідрохлорид міститься в концентраціях від 2% до 4%, відповідно, дозу даного АФІ у складі гелю було визначено в кількості 20 мг/г [11].

Хлоргексидину диглюконат (*Chlorhexidine bigluconate*). 1,1'-гексаметиленбіс [5-(хлорофеніл) бігуанід] диглюконат – безбарвна рідина. Антисептичний, дезінфікуючий засіб, який проявляє бактерицидну та / або бактеріостатичну дію на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми. При місцевому і зовнішньому застосуванні не абсорбується в системний кровотік і не проявляє системної дії. Дозу даного АФІ у складі гелю було визначено в кількості 20 мг/г.

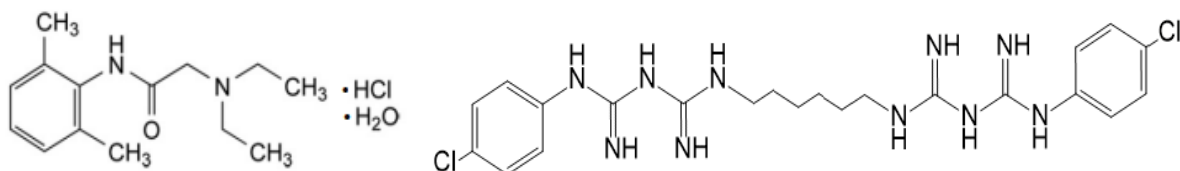


Рис. 1. Структурні формули лідокаїну та хлоргексидину

До складу всіх гелевих продуктів вводили пропіленгліколь або гліцерин у концентрації 5%, які є ефективними зволожуючими і вологоутримуючими речовинами, що допомагають підтримувати необхідний рівень зволоження та перешкоджають висиханню гелів, а також використовуються для пом'якшення шкіри.

Зразки гелевих продуктів від ран та опіків готують за загальними принципами технології МЛФ, із використанням необхідного лабораторного обладнання [8].

– гелі з карбомером 980 (зразки № 1 (0,2 %) та № 2 (0,5 %)) та карбомером Carborpol® «Ultrez 21» (зразки № 3 (0,5 %) та № 4 (1,0 %)): потрібну кількість гелеутворювача зважують, додають до води очищеної та залишають для повного набухання на 1 годину (візуальний контроль). Для досягнення рН 6,5–7,0 додають нейтралізатор – трометамол, при цьому отримують прозорі однорідні гелеві основи з необхідними споживчими характеристиками. До нейтралізованої основи додають екстракт з листя шавлії, масло чайного дерева 1,0%, лідокаїну гідрохлорид 2,0%, хлоргексидину диглюконат 2,0% та пропіленгліколь, перемішують до повної гомогенізації суміші.

– гель з ксантановою камеддю (зразок № 5 (1,0 %)): необхідну кількість ксантанової камеді заливають розрахованою кількістю води очищеної, залишають для набухання протягом 1–2 год при кімнатній температурі, періодично перемішують. Потім до однорідної основи додають екстракт з листя шавлії, масло чайного дерева 1,0%, лідокаїну гідрохлорид 2,0%, хлоргексидину диглюконат 2,0% та пропіленгліколь, перемішують до повної гомогенізації суміші.

Таблиця 1

Склади гелів з лідокаїну гідрохлоридом без консервантів

Назва компоненту	Зразки гелів				
	1	2	3	4	5
Екстракт з листя шавлії	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Масло чайного дерева	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Лідокаїну гідрохлорид	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Хлоргексидину диглюконат	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Пропіленгліколь	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Карбопол 980	0,2	0,5	-	-	-
Карбомер Carbopol «Ultrez 21»	-	-	0,5	1,0	-
Трометамол (до рН 6,0)	+	+	+	+	-
Ксантанова камедь	-	-	-	-	1,0
Вода очищена	До 100 мл	До 100 мл	До 100 мл	До 100 мл	До 100 мл

Контроль якості розробленої гелевої продукції для лікування ран та опіків проводився згідно до методів та рекомендацій наведених у ДФУ 2.0., Т. 1 розділ «М'які лікарські засоби для наскірного застосування».

Опис. Органолептично досліджували зовнішній вигляд і характерні властивості зразків гелів (забарвлення, запах, консистенцію тощо). Лікарські форми досліджувались щодо наявності / відсутності ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коагуляція, коалесценція, розшарування, тощо).

Визначення забарвлення і запаху. Зовнішній вигляд, забарвлення та запах визначали, переглядаючи мазки гелю, нанесені на предметне скельце шаром завтовшки 2–4 мм.

Визначення однорідності. Дослідження проводили за методикою, наведеною в монографії ДФУ 2.0., Т. 3 «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках». По чотири проби досліджуваного зразка масою 20–30 мг, 57 поміщали між двома предметними скельцями, притискаючи їх для утворення зон діаметром 2 см. Отримані проби розглядали на відстані 30 см від очей. Зразок гелю вважали однорідним, якщо в усіх чотирьох пробах не виявлялися видимі частинки, включення та ознаки фізичної нестабільності (розшарування). Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, всі з яких повинні витримувати даний тест.

Визначення рН водних розчинів гелів. Значення рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ, 2.0., Т. 1, п. 2.2.3), з використанням потенціометра. Всі вимірювання проводились при кімнатній температурі. Прилад калібрували з використанням стандартних буферних розчинів. Виготовляли 10% водні розчини модельних зразків гелів: 5,0 г гелю поміщали в конічну колбу місткістю 100 мл, додавали 45 мл води Р, перемішували до повного розчинення гелю.

Визначення густини. Здійснювали пікнометрично, використовуючи скляний пікнометр № 50 ($V \approx 64 \text{ cm}^3$) (ДФУ 2.0., Т. 1, п. 2.2.5).

Для ідентифікації та кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду та хлоргексидину диглюконату в гелевій продукції використовували хімічну ідентифікацію та метод ВЕРХ із використанням діодно-матричного детектора. Отримані результати кількісного визначення

лідокіаїну гідрохлориду у досліджуваних серіях гелю були близькими між собою. Враховуючи вимоги ДФУ щодо допустимих меж відхилення кількісного вмісту АФІ ($\pm 10\%$) у гелі, кількісним критерієм якості розробленого гелю за показником «Кількісний вміст лідокаїну гідрохлориду» було запропоновано інтервал від 18,00 до 22,00 мг в одному грамі гелю. Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок про те, що всі результати знаходяться в межах запропонованого кількісного критерію якості.

Для визначення спирту фенілетилового (консерванту) рекомендуємо застосовувати метод газової хроматографії, використовуючи газовий хроматограф «Agilent 6890N / 5973inert» (Agilent Technologies, США), із мас-спектрометричним детектором. З метою забезпечення вивільнення консерванту з гелю у випробовуваний розчин та розділення його з іншими АФІ та ексципієнтами були підібрані оптимальні умови пробопідготовки та хроматографування. Ідентифікацію спирту фенілетилового проводили шляхом порівняння мас-спектру при часі утримування відповідного піку на хроматограмі випробовуваного розчину (13,967 хв), отриманій в умовах кількісного визначення, з мас-спектром спирту фенілетилового з бібліотеки мас-спектрів NIST02. Враховуючи результати кількісного визначення консерванту у гелі, а також вимоги ДФУ щодо рекомендованих меж відхилення кількісного вмісту ($\pm 10\%$), запропоновано критерій вмісту спирту фенілетилового від 3,6 мг до 4,4 мг в 1 грамі гелю.

Визначення реологічних властивостей. Вивчення структурно-механічних (реологічних) параметрів виконували згідно вимог ДФУ 2.0., Т. 1, п. 2.2.10. Дослідження реологічних показників розробленого гелю проводили на ротаційному віскозиметрі «Rheomat – 30» (фірми Contraves AG, Швейцарія) із використання адаптера ротаційного типу з коаксіальними циліндрами, який оснащений спеціальною проточною коміркою. Прилад прогрівали впродовж 20 хв до заданої температури, потім поміщали наважку гелю у камеру (зовнішній циліндр). Після вмикання приладу внутрішній циліндр починав обертання з малих швидкостей деформації, включаючи послідовно наступні швидкості зсуву. Дослідження проводили при різних температурах в інтервалі швидкостей зсуву від 0 до 452 с – 1. Температуру вимірювали лабораторним термометром з ціною поділки 0,1 °С.

Результати проведених досліджень свідчать, що при виготовленні експериментальних зразків № 1, 3, 5 утворюються рідкі або в'язкі рідини, які є нестабільними та не відповідають технологічним вимогам до гелів, а також візуально спостерігається випотівання води, наявність осаду та розшарування.

Зразки № 2, 4 являють собою стабільні однорідні гелі, однак, відрізняються в'язкістю і не всі відповідають задовільним сенсорним властивостям (легкість нанесення, швидкість і ступінь всмоктування, стан шкіри після нанесення, тощо). Тому, для подальших досліджень були вибрані зразки № 2, 4, які мають оптимальну в'язкість та придатні для нанесення 90 на шкіру. Склади гелів не відповідали вимогам – мають недостатньо в'язку консистенцію (зразок № 3). Зразки гелів № 2, 4 зберігалися у прохолодному місці при температурі 2–8 °С, та при кімнатній температурі протягом 3 міс. Гелеві зразки № 2 та № 4, які зберігались при температурі 2–8 °С на основі органолептичних показників виявились стабільними протягом даного терміну зберігання.

При виборі оптимального складу гелевої продукції для лікування ран та опіків важливим є вивчення здатності АФІ вивільнятися із гелевої основи. З цією метою досліджували вивільнення лідокаїну гідрохлориду з різних складів гелів. Ступінь вивільнення лідокаїну гідрохлориду із модельних зразків гелів визначали за ступенем дифузії через напівпроникну мембрану. Кількісний вміст лідокаїну гідрохлориду визначали у 25 мл отриманого діалізату методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області (за методом стандарту), визначаючи оптичну густину розчинів при 263 ± 2 нм. Електронні спектри поглинання лідокаїну гідрохлориду усіх зразків гелів характеризуються наявністю

максимуму поглинання при 263 нм. Встановлено, що найбільш повне вивільнення лідокаїну гідрохлориду спостерігалось із гелю на основі карбомеру Carbopol «Ultrez 21».

Додавання лідокаїну гідрохлориду в кількості 2,0% та екстракту з листя шавлії, масло чайного дерева до гелевої основи з 0,5% концентрацією карбомеру 980 (зразок № 2) знижувало показники структурної в'язкості, а при збільшенні концентрації карбомеру 980 основа ставала неоднорідною, з'являлись згустки та розшарування.

Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву наведено на рис. 2. Розроблені гелі є неньютонівськими рідинами та мають пластичний тип текучості з нижньою межею плину. При постійно заданій швидкості зсуву в'язкість аналізованих зразків повільно зменшується, а при припиненні дії зовнішнього чинника на матеріал, навпаки, збільшується аж до повного або часткового відновлення в'язкості до початкового значення. На рис. 2 видно, що обидва зразки характеризуються наявністю верхньої та нижньої кривої течії, які не збігаються між собою та утворюють «петлю гістерезису», що свідчить про наявність тиксотропних властивостей.

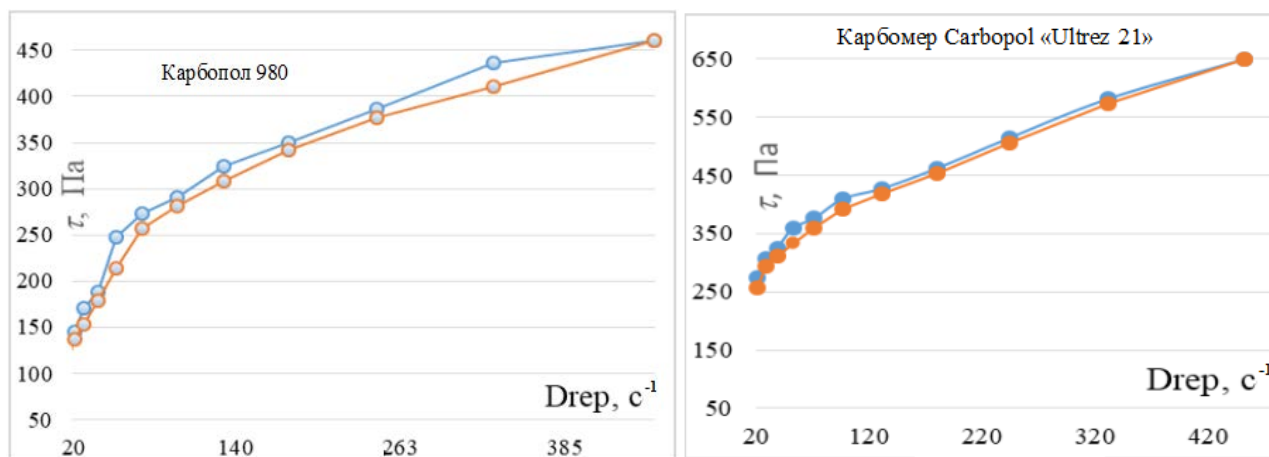


Рис. 2. Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву при 20 °С

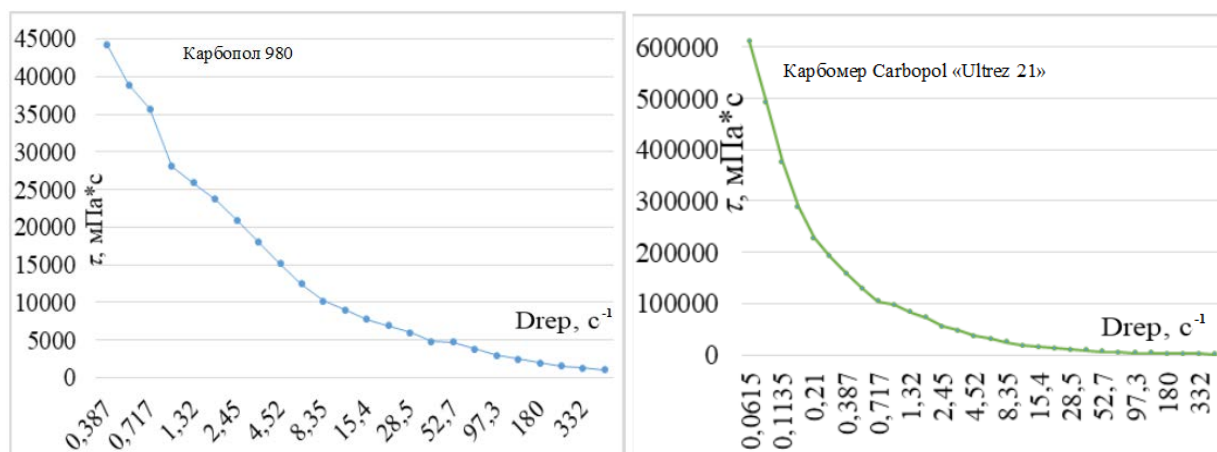


Рис. 3. Залежності динамічної в'язкості від швидкості зсуву гелю при 20 °С

Залежності динамічної в'язкості від швидкості зсуву гелю (рис. 3) відображають зниження структурної в'язкості під час зростання швидкості зсуву, що є закономірними для структурованих дисперсних систем на основі даних гелеутворювачів. Це в свою чергу забезпечує необхідні параметри технологічного процесу гелів та є кращими у зразка № 4 на основі карбомер Carbopol® «Ultrez 21» – 1%, що свідчить про те, що розроблений нами гель є структурованою дисперсною системою, та має задовільні структурно-механічні властивості.

За результатами експериментальних досліджень обрано зразок № 4, який має задовільні реологічні, а також органолептичні властивості, та до складу якого входить: лідокаїну гідрохлорид – 2%, хлоргексидину диглюконат – 2%, екстракт з листя шавлії – 10%, масло чайного дерева – 1,0; карбомер Carbopol «Ultrez 21» – 1%; трометамол – до pH 6,0, пропіленгліколь – 5% і вода очищена – до 100,0.

Важливе значення при оцінці якості гелевої продукції для лікування ран та опіків має мікробіологічний контроль, адже потрапляння у склад МЛФ мікроорганізмів (грампозитивних бактерій – *S. aureus*; грамнегативних культур – *E. coli*, *P. aeruginosa*; культури пліснявих та дріжджоподібних грибів роду *C. albicans* та *A. brasiliensis*) у процесі виробництва, зберігання чи використання може призвести до втрати стабільності продукту (розшарування, утворення цвілі) чи до зниження терапевтичної ефективності без наявних візуальних змін. Застосування таких лікарських препаратів є небезпечним, оскільки це, може призвести до зниження чи втрати терапевтичного ефекту ЛЗ, або до виникнення побічних реакцій чи нових захворювань. З цією метою виникає необхідність застосування антимікробних консервантів [9].

Встановлено, що консерванти, які входили до складу досліджуваних гелевих продуктів для лікування ран та опіків, у відповідних концентраціях та в умовах високого мікробного навантаження 10^5 – 10^6 КУО/мл були ефективними проти як грампозитивних та грамнегативних бактерій, так і проти дріжджоподібних грибів. Після 14-ти діб зберігання *C. albicans* у гелях з різними консервантами не було виявлено. Винятком став гель без консерванту (зразок № 1), у якому рівень дріжджових грибів знижувався впродовж всього періоду експерименту: на 2 добу зниження логарифму вихідного мікробного навантаження (lg) становило 0,35, на 7 добу спостереження – 1,7, на 14 добу – 2,81, на 28 добу – 4,19, що не відповідає вимогам ДФУ. Найефективнішими щодо *C. albicans* були зразки № 7 та 8, які містили бензалконію хлорид. У них на 2-гу добу експерименту росту грибів не виявляли, що вказує на високий рівень антигрибкової активності даних консервантів у складі гелю. Найменш ефективним був консервант у зразку № 5 (спирт фенілетиловий 0,25 %), оскільки на 2-гу добу зниження логарифму вихідного мікробного навантаження становило 2,7, і лише на 14-ту добу росту грибів не було виявлено. Консерванти ніпагін / ніпазол (0,2 %) та «Cosgard» (0,4 %) у зразках № 2 та № 4 проявили однакову дію проти *C. albicans*, росту не спостерігали починаючи із 7-ї доби експерименту.

Аналізуючи отримані результати антимікробних властивостей зразків гелевої продукції для лікування ран та опіків щодо *P. aeruginosa*, слід відзначити, що спирт фенілетиловий у концентрації 0,25% (зразок № 5) виявився найбільш ефективними: після 2-х діб культивування у них життєздатних клітин не спостерігали. У зразку гелю без консерванту (зразок № 1) рівень життєздатних клітин *P. aeruginosa* впродовж дослідження поступово знижувався – на 2-гу добу експерименту значення логарифму вихідного мікробного навантаження становило – 1,0, на 7-му – 3,74. При подальшому зберіганні цього гелю життєздатних клітин у даному зразку не виявлено. Консерванти ніпагін / ніпазол (0,2 та 0,4 %), «Cosgard» (0,4 %) у зразках № 2, 3, 4 відповідно, проявили однакову ефективність – росту не спостерігали, починаючи з 7-ої доби.

За результатами проведених досліджень найбільш прийнятним консервантом у складі розробленого гелю обрано спирт фенілетиловий у концентрації 0,4%, що зумовлено проявом його високої антимікробної активності у даній фармацевтичній композиції, фізіологічною безпечністю, економічністю, а також можливістю його використання як ароматизатора.

Процес виготовлення розробленого гелю для лікування ран та опіків складається з стадії допоміжних робіт; стадій виготовлення ЛЗ; стадій пакування, маркування і відвантаження на склад готової продукції [12]. Склад розробленого гелю наведемо у табличному вигляді (табл. 2).

Таблиця 2

Склад розробленого гелю від ран та опіків, г

Компонент гелю від ран та опіків	Вміст у ЛФ
Екстракт з листя шавлії	10,0
Пропіленгліколь	5,0
Лідокаїну гідрохлорид	2,0
Хлоргексидину диглюконат	2,0
Масло чайного дерева	1,0
Карбомер Carbopol «Ultrez 21»	1,0
Трометамол до pH 6,0–6,5	+
Спирт фенілетилловий	0,4
Вода очищена	До 100,0 мл

Послідовність введення компонентів розробленого гелю визначають відповідно до розроблених умов приготування гелю, що має важливий вплив на ефективність ЛЗ. Швидкість розчинення, диспергування та гомогенізації визначають при дослідженні фармако-технологічних показників гелю. Для отримання розробленого гелю від ран та опіків використовують лабораторне обладнання, що застосовується у виробництві МЛФ. Нами розроблено технологічну схему виробництва гелю, яка включає 9 стадій, із яких 6 стадій основного технологічного процесу та 3 стадії пакування.

Стадія 1. Підготовка сировини. АФІ та ДР для виготовлення гелю (лідокаїну гідрохлорид, екстракт з листя шавлії, масло чайного дерева, Carbopol® «Ultrez 21», трометамол, спирт фенілетилловий, пропіленгліколь, вода очищена) після проходження вхідного контролю доправляють на дільницю. На ситі проводять просіювання Carbopol® «Ultrez 21» в необхідній кількості на серію. Потім сипкі речовини послідовно відважують за допомогою ваг, а рідкі відмірюють з використанням мірника. Відміряну та відважену сировину передають на стадії виробництва за допомогою транспортних візків.

Стадія 2. Приготування розчину лідокаїну гідрохлориду та хлоргексидину диглюконату. Із стадії 1 беруть необхідну кількість води очищеної і завантажують у реактор. Також у реактор завантажують попередньо відважену кількість лідокаїну гідрохлориду із стадії 1. Інгредієнти у реакторі перемішують мішалкою протягом встановленого часу до повного розчинення та утворення прозорого розчину. Проводять візуальний контроль. В окремій ємності готують необхідний об'єм розчину хлоргексидину диглюконат, який додають до утвореної гелевої суміші.

Стадія 3. Приготування нейтралізатора. Із стадії 1 відбирають потрібну кількість води очищеної та вносять у реактор, завантажують попередньо відважену кількість трометамолу. Компоненти у реакторі перемішують мішалкою протягом визначеного часу до повного розчинення та утворення прозорого розчину. Проводять візуальний контроль, при цьому розчин повинен бути прозорим і не мати нерозчинених часток.

Стадія 4. Отримання гелевої основи. У реактор до попередньо відміряної кількості води очищеної на стадії 1 завантажують попередньо просіяний та відважений на стадії 1 Carbopol® «Ultrez 21», перемішують та залишають для набрякання. Через 1 год утворену основу перемішують до однорідності та додають розчин лідокаїну гідрохлориду, який отримано на стадії 2, нейтралізують розчином трометамолу, який отримано на стадії 3. Контролюють pH утвореної основи pH-метром. Гелева основа повинна бути однорідною та не мати злиплених грудок.

Стадія 5. Одержання гелю. У реактор до попередньо приготовленої гелевої основи на стадії 4 послідовно вводять із стадії 1 відміряні екстракт з листя шавлії, масло чайного дерева

та пропіленгліколь, у якому попередньо розчиняють спирт фенілетиловий, вмикають мішалку і перемішують протягом визначеного часу до отримання однорідної маси.

Стадія 6. Гомогенізація гелю. Гомогенізацію гелю проводять з одночасним вакуумуванням для уникнення процесу аерації у гелі протягом визначеного часу при включеній мішалці. Гель – однорідна маса з білою опалесценцією з характерним квітковим запахом.

Стадія 7. Фасування гелю в туби. Отриманий гель перекачують у бункер тубонаповнювального автомату, за допомогою якого визначену масу гелю фасують в туби. Номер серії та термін придатності наносять тисненням на хвостовик туби. Проводять контроль точності дозування, правильності маркування (серія, термін придатності), комплектності та цілісності упаковки.

Стадія 8. Пакування туб у пачки та коробки. Туби з інструкцією до застосування упаковують у індивідуальні упаковки на автоматі для пакування туб в пачки. Вручну на столі для пакування проводять упаковку туб в індивідуальних упаковках в групові коробки, на які наклеюють групові етикетки. Проводять контроль маркування (номер серії, термін придатності), комплектності та цілісності упаковки, кількість індивідуальних упаковок з тубами у груповій коробці. Групові коробки з готовою продукцією складають на піддони та відправляють на склад готової продукції.

Результати дослідження умов зберігання розробленого гелю від ран та опіків засвідчують, що зберігали при температурі 2–8 °С, відповідають вимогам, що наведені у проекті МКЯ. Зразки гелів, які зберігалися впродовж 18 місяців при кімнатній температурі у захищеному від світла місці, не відповідають вимогам, запропонованим в проекті МКЯ для розробленого гелю, що свідчить про нестабільність гелю під час зберігання при кімнатній температурі. Таким чином, вивчено стабільність розробленого гелю, а також встановлено термін і умови його зберігання та доведено, що він є стабільним при зберіганні за температури 2–8 °С у тубах по 30,0 г впродовж 24 місяців.

Вивчення мікробіологічної чистоти розрахованого гелю для ран та опіків проводилось згідно методики, яку наведено у ДФУ 2.0., 2.6.12., 2.6.13. З метою вивчення МБЧ визначали кількість бактерій та грибів, а також присутність патогенних і умовнопатогенних мікроорганізмів: *S. aureus*, *P. aeruginosa*. Відповідно до критеріїв прийнятності МБЧ готових нестерильних ЛЗ для місцевого застосування визначається загальне число життєздатних непатогенних мікроорганізмів, а також відсутність бактерій в 1 г (*P. aeruginosa*, *S. aureus*). В 1,0 г препарату допускається наявність не більше 100 КУО аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і 10 КУО дріжджових та плісневих грибів (ТУМС). Не допускається наявність бактерій *P. aeruginosa* і *S. aureus*. Визначення МБЧ проводили після виготовлення гелю, а також в процесі його зберігання (у тубах при 2–8 °С).

Попередні результати показали, що в умовах визначення МБЧ на Сабуродекстрозному агарі (гриби *C. albicans*, *A. brasiliensis*) та на живильному соєвоказеїновому агарі (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*) в розведенні 1:10 зразки не виявляють пригнічуваної дії на життєздатність аеробних мікроорганізмів, 172 дріжджових та плісневих грибів.

Отримані результати засвідчують, що у розробленому гелі для ран та опіків не виявлено бактерій *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* та *S. aureus* в 1 г зразка. Встановлено, що загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) становить не більше 10¹ КУО в 1 г зразка, загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) становить не більше 10² КУО в 1 г зразка, що відповідає вимогам ДФУ щодо мікробіологічної чистоти. Результати перевірки на МБЧ доводять, що обраний консервант (спирт фенілетиловий в концентрації 0,4 %) забезпечує мікробіологічну чистоту розробленого гелю при зберіганні у холодильнику (2–8 °С) протягом 27 місяців.

Висновки. Проаналізовано наукову літературу за обраним напрямком дослідження. Проаналізовано асортимент ЛЗ для лікування ран та опіків на українському фармацевтичному

ринку та встановлено, що дана група ЛЗ представлена 105 препаратами різної форми випуску. В Україні, найбільшу частку займають препарати м'якої форми випуску. На підставі проведених досліджень обґрунтовано оптимальний склад гелю від ран та опіків та розроблений наступний склад засобу: Екстракт з листя шавлії – 10%, пропіленгліколь – 5%, лідокаїну гідрохлорид – 2%, хлоргексидину диглюконат – 2%, карбомер Carbopol® «Ultrez 21» – 1%; масло чайного дерева – 1,0%, трометамол – до рН 6.0, спирт фенілетиловий – 0,4% і вода очищена – до 100,0. Розроблено технологічну схему виробництва і проведено по-стадійний контроль якості розробленого гелю. За результатами мікробіологічних досліджень підтверджено доцільність та ефективність введення антимікробного консерванта спирту фенілетилового в концентрації 0,4%.

На основі отриманих даних запропоновано умови зберігання гелю від ран та опіків – при температурі 2–8 °С у тубах по 30,0 г у захищеному від світла місці, термін придатності – 2 роки.

References

Література

1. Bavykina, M. L., Vyshnevs'ka, L. I. (2016). Doslidzhennia antymikrobnoi aktyvnosti konservativ z metoiu rozrobky vahinal'noho heliu [Study of the antimicrobial activity of preservatives for the purpose of developing a vaginal gel]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia iakosti v farmatsii* = *Management, economics and quality assurance in pharmacy*, 1: 8–13 [in Ukrainian].
2. Varankina, O. O. (2015). Pidbir umov ekstrahuvannia biolohichno aktyvnykh rechovyn z koreniv ta korenevysch [Selection of conditions for extraction of biologically active substances from roots and rhizomes]. *Sbornyk materyalov III Mezhdunarodnoj nauchno-praktycheskoj konferentsyy «Khymiya, Byo- y Nanotekhnolohyy, ekolohiya y ekonomyka v pyschevoj y kosmetycheskoj promyshlennosti»* = *Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Conference "Chemistry, Bio- and Nanotechnology, Ecology and Economics in the Food and Cosmetic Industry"* (15–16.10.2015). Kharkiv: Vydavnytstvo KhNADU. P. 233–235 [in Ukrainian].
3. Gudzy, N. I., Shanaida, M. I., Darmogray, R. E. (2020). Shavliya likarska (*Salvia officinalis* L.): prospects for vicarious syrup as a gerel of herbal preparations in antioxidant and antimicrobial activity [Medicinal sage (*Salvia officinalis* L.): prospects for the use of raw materials as a source of herbal preparations with antioxidant and antimicrobial action]. *News of pharmacy*, 2 (100): 11–19 [in Ukrainian].
4. Vons, B. V., Chubka, M. B. (2017). Dotsil'nist' stvorennia novoho likars'koho zasobu dlia mistsevoho likuvannia opikiv [The expediency of creating a new medicinal product for the local treatment of burns]. *V nauk.-prakt. konf. shkoly molodykh naukotsiv PAT «Farmak»*. *Nauka ta suchasne farmatsevtichne vyrobnytstvo* = *V scientific-practical conf. school of young scientists PJSC Farmak. Science and modern pharmaceutical production* (19.10.2017), Kyiv, P. 17–18 [in Ukrainian].
5. Vons, B. V., Chubka, M. B., Hroshovyj, T. A. (2019). Porivnial'ne doslidzhennia asortymentu likars'kykh zasobiv dlia mistsevoho likuvannia opikiv, zareiestrovanykh na
1. Бавикіна М. Л., Вишнеvs'ка Л. І. Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки вагінального гелю. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2016. № 1. С. 8–13.
2. Варанкіна О. О. Підбір умов екстрагування біологічно активних речовин з коренів та кореневищ. *Сборник материалов III Международной научно-практической конференции «Химия, Био- и Нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности»* (15–16.10.2015). Харьков: Издательство ХНАДУ, 2015. С. 233–235.
3. Гудзь Н. І., Шанайда М. І., Дармограй Р. Є. Шавлія лікарська (*Salvia officinalis* L.): перспективи використання сировини як джерела рослинних препаратів антиоксидантної та антимікробної дії. *News of pharmacy*. 2020. № 2 (100). С. 11–19.
4. Вонс Б. В., Чубка М. Б. Доцільність створення нового лікарського засобу для місцевого лікування опіків. *В наук.-практ. конф. школи молодих науковців ПАТ «Фармак»*. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво* (19.10.2017). Київ, 2017. С. 17–18.
5. Вонс Б. В., Чубка М. Б., Грошовий Т. А. Порівняльне дослідження асортименту лікарських засобів для місцевого лікування

- farmatsevychnomu rynku Ukrainy ta Frantsii [A comparative study of the range of medicines for the local treatment of burns, registered on the pharmaceutical market of Ukraine and France]. *VII mizhnar. nauk.-prakt. dystantsijna konf. = VII International science and practice remote conf.* (21.03.2019). Malyj, V. V. et al. (eds.). Kharkiv: NFaU. P. 240 [in Ukrainian].
6. Horlachova, V. I., Vyshnevs'ka, L. I. (2016). Doslidzhennia efektyvnosti antymikrobnnykh konservativ z metoiu udoskonalennia skladu likars'koho kosmetychnoho zasobu protyzapal'noi dii [Study of the effectiveness of antimicrobial preservatives with the aim of improving the composition of the anti-inflammatory medicinal cosmetic product]. *Biofarmatsevychnyj zhurnal = Biopharmaceutical journal*, 1 (42): 16–20 [in Ukrainian].
7. Kran, O. S., Bashura, O. H., Baranova, I. I. (2015). Stvorennia kombinovanoho heliu dlia likuvannia ran u druhij fazi ranovoho protsesu [Creation of a combined gel for the treatment of wounds in the second phase of the wound process]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia iakosti v farmatsii = Management, economics and quality assurance in pharmacy*, 4: 33–41 [in Ukrainian].
8. Pavliuk, B. V., Lukashiv, O. Ya, Pokryshko, O. V., Chubka, M. B. (2019). Doslidzhennia antymikrobnoi aktyvnosti konservativ z metoiu rozrobky skladu kombinovanoho heliu dlia mistsevoho likuvannia opikiv [Study of the antimicrobial activity of preservatives in order to develop the composition of a combined gel for the local treatment of burns]. *Farmatsevychnyj chasopys = Pharmaceutical journal*, 3: 35–42 [in Ukrainian].
9. Pelekh, I. R., Bilous, S. B. (2018). Suchasni pidkhody do zastosuvannia emul'hatoriv ta konservativ u skladi dermatologichnykh likars'kykh zasobiv [Modern approaches to the use of emulsifiers and preservatives in the composition of dermatological medicines]. *Farmatsevychnyj chasopys = Pharmaceutical journal*, 3: 52–57 [in Ukrainian].
10. Shram, N. A., Moschits, V. F., Dmytrievs'kyj, D. I. (2017). Doslidzhennia stabil'nosti ta vyznachennia umov zberihannia i terminu prydatnosti mazi «Estan» [Study of stability and determination of storage conditions and shelf life of "Estan" ointment]. *Farmatsevychnyj chasopys = Pharmaceutical journal*, 2: 59–63 [in Ukrainian].
11. Farmakopeia Ukrainy [Pharmacopoeia of Ukraine] (2015). 2nd ed. Vol. 1. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrains'kyj naukovyj farmakopejnyj tsentr iakosti likars'kykh zasobiv». 1128 p. [in Ukrainian].
12. Aizenman, B. E., Derbentseva, N. A., Zelepukha, S. I. et al. (1982). Salvin – antibiotic prepared from garden sage. *Mikrobiol. zh.*, 44(3): 69–72.
13. Santos-Gomes, P. S., Fernandes-Ferreira, M. (2001). Organ and seasondependent variation in the essential oil opikiv, zareestrovanih na farmatsevychnomu rynku Ukrainy ta Frantsii. *VII mizhnar. nauk.-prakt. dystantsijna konf.* (21.03.2019). Malyj V. V. ta in. (redkol.). Kharkiv: NFaU, 2019. S. 240.
6. Горлачова В. І., Вишнеvs'ка Л. І. Дослідження ефективності антимікробних консервантів з метою удосконалення складу лікарського косметичного засобу протизапальної дії. *Біофармацевтичний журнал*. 2016. № 1 (42). С. 16–20.
7. Кран О. С., Башура О. Г., Баранова І. І. Створення комбінованого гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 4. С. 33–41.
8. Павлюк Б. В., Лукашів О. Я, Покришко О. В., Чубка М. Б. Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки складу комбінованого гелю для місцевого лікування опіків. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 35–42.
9. Пелех І. Р., Білоус С. Б. Сучасні підходи до застосування емульгаторів та консервантів у складі дерматологічних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С. 52–57.
10. Шрам Н. А., Мошціц В. Ф., Дмитрієвський Д. І. Дослідження стабільності та визначення умов зберігання і терміну придатності мазі «Естан». *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 59–63.
11. Фармакопея України. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
12. Aizenman B. E., Derbentseva N. A., Zelepukha S. I. et al. Salvin – antibiotic prepared from garden sage. *Mikrobiol. zh.* 1982. Vol. 44. № 3. P. 69–72.
13. Santos-Gomes P. S., Fernandes-Ferreira M. Organ and seasondependent variation in the essential oil composition of *Salvia officinalis* L.

composition of *Salvia officinalis* L. cultivated at two different sites. *J. Agr. Food.*, 49(6): 2908–2916.

14. Masterova, I., Misicova, E., Sirotkova, L. et al. (1996). Royleanony v koreni *Salvia officinalis* L. domacej proveniencie a ich antimicrobna aktivita. *Ceska. Slov. Farm.*, 45(5): 242–245.

15. Offord, E. A., Gautier, J.-Ch., Avanti, O. et al. (2002). Photoprotective potential of lycopene, p-carotene, vitamin E, vitamin C and carnosic acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts. *Free Radical Biol. and Med.*, 32(12): 1293–1313.

16. Schwarz, K., Ternes, W. (1992). Antioxidative constituents of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* L. Determination of phenolic diterpenes with antioxidative activity amongst tocochromanols using HPLC. *Z. Lebensmit.*, 195(2): 95–98.

17. Wolf-Bors, Ch. M., Stettmaier, K., Lu, Y., Foo, L. Y. (2004). Antioxidant mechanisms of polyphenolic caffeic acid oligomers, constituents of *Salvia officinalis*. *Biol. Res.*, 37(2): 1099–1104.

cultivated at two different sites. *J. Agr. Food.* 2001. Vol. 49. № 6. P. 2908–2916.

14. Masterova I., Misicova E., Sirotkova L. et al. Royleanony v koreni *Salvia officinalis* L. domacej proveniencie a ich antimicrobna aktivita. *Ceska. Slov. Farm.* 1996. Vol. 45. No. 5. P. 242–245.

15. Offord E. A., Gautier J.-Ch., Avanti O. et al. Photoprotective potential of lycopene, p-carotene, vitamin E, vitamin C and carnosic acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts. *Free Radical Biol. and Med.* 2002. Vol. 32. № 12. P. 1293–1313.

16. Schwarz K., Ternes W. Antioxidative constituents of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* L. Determination of phenolic diterpenes with antioxidative activity amongst tocochromanols using HPLC. *Z. Lebensmit.* 1992. Vol. 195. № 2. P. 95–98.

17. Wolf-Bors Ch. M., Stettmaier K., Lu Y., Foo L. Y. Antioxidant mechanisms of polyphenolic caffeic acid oligomers, constituents of *Salvia officinalis*. *Biol. Res.* 2004. Vol. 37. № 2. P. 1099–1104.

ROIK OLENA

Candidate of Pharmaceutical Sciences,
Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National
University of Technologies and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-5988-6577>
Scopus Author ID: 57216831699
Researcher ID: AAR-6065-2020
E-mail: alena_08@ukr.net

NIKITINA OLHA

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National
University of Technologies and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-6994-4294>
E-mail: nikitinap1046@gmail.com

ROIK O. M., NIKITINA O. O.

Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine

JUSTIFICATION OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE GEL FOR THE TREATMENT OF WOUNDS AND BURNS WITH SAGE MEDICINAL EXTRACT

The purpose is to develop an optimal composition and technology for the production of a gel-based drug for the treatment of wounds and burns with Sage medicinal extract. Establish physico-chemical and technological characteristics of the properties of the developed agent.

Methodology. Theoretical and empirical methods used in the work are the study of literature on the chosen topic; methods of comparative analysis, systematic approach, experimental research, synthesis, statistical methods for collecting and processing information.

Results. The Ukrainian market of drugs for the treatment of wounds and burns was analyzed and it was found that this group of drugs is represented by 105 drugs of various forms of release. In Ukraine, the largest share is occupied by soft-release drugs, and the development of such a dosage form that would meet the requirements for an ideal coating is an actual direction in modern drug technology. The substantiation of the introduction of sage medicinal extract has been carried out. One of the most promising forms for the treatment of wounds and burns are gels, which are soft drugs, which are intended for topical application. According to the results of the studies, phenylethyl alcohol at a concentration of 0.4% was chosen as the most

acceptable preservative in the composition of the developed gel, which is due to the manifestation of its high antimicrobial activity in this pharmaceutical composition, physiological safety, economy, and the possibility of its use as a flavoring agent. The manufacturing process of the developed gel for the treatment of wounds and burns consists of the stage of auxiliary work; stages of drug manufacturing; stages of packaging, labeling and shipment to the warehouse of finished products.

Scientific novelty. Based on the studies, the optimal composition of the gel for wounds and burns was substantiated and its composition was calculated as follows: Extract from sage leaves – 10%, tea tree oil 1.0%, lidocaine hydrochloride – 2%, Chlorhexidine digluconate – 2%, carbomer Carbopol® «Ultrez 21» – 1%; trometamol – up to pH 6.0, propylene glycol – 5%, phenylethyl alcohol – 0.4% and purified water – up to 100.0. A technological scheme of production has been developed and a stage-by-stage quality control of the developed gel has been carried out. According to the results of microbiological studies, the expediency and effectiveness of the introduction of the antimicrobial preservative phenylethyl alcohol at a concentration of 0.4% was confirmed. On the basis of the data obtained, the conditions for storing the gel from wounds and burns are proposed – at a temperature of 2–8 °C in tubes of 30.0 g in a place protected from light, the shelf life is 2 years.

Practical significance. The composition of the gel for the treatment of wounds and burns is calculated and can be used for industrial production and it can complement the existing range of drugs on this issue.

Keywords: gels; release agents; gel base; preservative; sage leaf extract; Sage medicinal extract; lidocaine; Carbomer Carbopol; burn treatment; active auxiliary ingredient (API); drug.