ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН

О.П. Шматенко¹, О.В. Підлісний¹, Т.В. Приходько¹, А.М. Соломенний¹,
Р.Л. Притула², Г.Б. Семенченко¹, Н.О. Тахтаулова¹

¹Українська військово-медична академія, м. Київ

²Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ», м. Київ

Вступ. Лікування ран та ранової інфекції є важливою проблемою як для військової, так і загальнодержавної системи охорони здоров'я України. На сучасному етапі основоположним підходом до лікування гнійних ран є патогенетична спрямованість відповідно до фази ранового процесу, що включає наступні етапи: активну хірургічну обробку; додаткову обробку післяопераційної рани; раннє закриття ранового дефекту; дренажування рани; антибактеріальну терапію; усунення факторів, що уповільнюють загоєння.

Мета дослідження - аналіз сучасних технологічних підходів до створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран.

Матеріали та методи. У роботі використані національні та міжнародні літературні джерела; застосовано методи системного аналізу і бібліо-семантичного дослідження.

Результати. Узагальнено підходи Державної фармакопеї України, Європейської фармакопеї, Фармакопеї США та інтегрованих класифікацій, запропонованих рядом науковців, щодо класифікації м'яких лікарських засобів.

Визначено основні фармацевтичні фактори, що впливають на ефективність та якість м'яких лікарських засобів: фізичні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, природа та кількості основи-носія і допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу, вид лікарської форми і технологічні операції, здійснені при її виготовленні. Основи-носії є важливими складовими м'яких лікарських засобів, оскільки становлять 90 % і більше від загальної маси та впливають на активність лікарських речовин і реологічні властивості лікарської форми. Визначено, що відповідно до вимог Державної фармакопеї України, класифікація основ м'яких лікарських засобів проводиться за ознаками спорідненості до води та типу дисперсної системи. Фармакопеєю США використовується додаткова диференціація за здатністю абсорбувати воду, що обумовлює виділення чотирьох класів основ для мазей: вуглеводневих, абсорбційних, водно-зливних та водорозчинних.

Проведений аналіз результатів досліджень показав, що клінічно обґрунтованим для місцевого лікування ранового процесу є використання мазей на гідрофільних та емульсійних основах, яким притаманні дегідратуюча дія та здатність ефективно проводити активні фармацевтичні інгредієнти до ранових каналів та порожнин.

Висновки. М'яким лікарським засобом належить провідна роль в місцевому лікуванні гнійних ран, оскільки вони забезпечують досягнення оптимальної концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів в ділянці ураження, забезпечуючи високу терапевтичну ефективність та пролонговану дію з мінімальними проявами побічної дії складових компонентів. Вирішальне значення при розробці м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран мають фармацевтичні фактори: фізичні властивості лікарських речовин, природа та кількості основи-носія і допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу, вид лікарської форми і технологічні операції, здійснені при її виготовленні. На сучасному етапі доцільною є розробка комплексних препаратів для певних фаз ранового процесу, що дозволяють одночасно впливати на декілька факторів патогенезу. Визначено, що для лікування гнійних ран в першій фазі ранового процесу доцільно застосовувати м'які лікарські засоби з сильно вираженою і тривалою осмотичною активністю, у другій фазі - з помірною осмотичною активністю, у третій фазі ранового процесу лікарські засоби повинні попереджати висихання ранової поверхні, захищати і стимулювати ріст грануляцій.

Ключові слова: гнійна рана, рановий процес, м'які лікарські засоби, огляд.

Вступ. Лікування ран та ранової інфекції залишається актуальною медичною проблемою. За даними літератури, гнійно-некротичні захворювання м'яких тканин займають одне з провідних місць серед хірургічних захворювань: пацієнти хірургічного профілю з гнійно-запальними захворюваннями складають 35-45 %, а післяопераційні гнійні ускладнення виникають у 24-30 % випадків [1-3].

Особливої значущості як для військової, так і загальнодержавної системи охорони здоров'я на сучасному етапі набула бойова хірургічна травма, зважаючи на тривалість збройного конфлікту на сході України та кількість санітарних втрат серед військовослужбовців ЗС України та інших військових формувань [4]. За даними І.П. Хоменка, Я.Л. Заруцького зі співавторами, у сучасних локальних воєнних конфліктах частота ізольованих поранень сягає 60-65 %, множинних - 10-13 %, поєднаних - 20-22 %, комбінованих - 2-3 %. Значну частину (до 60 %) становлять вибухові поранення [5, 6]. При цьому інфекційні ускладнення трапляються у 25 – 35 % поранених [6].

Лікування гнійних ран є складним та багатокомпонентним процесом, основні задачі якого визначаються необхідністю впливу на провідні фактори патогенезу: швидке очищення рани; пригнічення життєдіяльності ранової мікрофлори; зменшення в рані запально-інфільтративних процесів; прискорення репаративних процесів [1-3, 7].

Принциповим підходом до лікування гнійних ран на сучасному етапі є патогенетична спрямованість відповідно до фази ранового процесу [1, 8, 9], що включає наступні етапи: активну хірургічну обробку; додаткову обробку післяопераційної рани; раннє закриття ранового дефекту; дренування рани; загальну та місцеву антибактеріальну терапію; усунення факторів, що сповільнюють загоєння [1, 2, 7-9].

Для впливу на фактори патогенезу використовують активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) з груп антисептиків, антибіотиків, ферментів, протизапальних засобів, сорбентів, речовин, що сприяють репарації та епітелізації [1-3, 7-11].

В першій половині ХХ ст. створення нових топічних лікарських засобів (ЛЗ) для лікування гнійних ран полягало в простому введенні ефективних антибактеріальних лікарських речовин до ліпофільної основи, що обумовило розробку обмеженої номенклатури мазей і лініментів (з вмістом тетрацикліну, синтоміцину, еритроміцину, доксицикліну) [12, 13], які в теперішній час мають дуже обмежений спектр показань до застосування [14]. Розробка у 80-ті роки ХХ ст. принципово нових м'яких лікарських засобів (МЛЗ) на осмотично активних гідрофільних основах дозволила забезпечити диференційований підхід до лікування з урахуванням стадії ранового процесу та здійснила, по суті, переворот у лікуванні гнійних ран [8, 10, 15].

Мета роботи – аналіз сучасних технологічних підходів до створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран.

Матеріали та методи дослідження. У роботі використані національні та міжнародні літературні джерела; застосовані методи системного аналізу і бібліо-семантичного дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення. МЛЗ відіграють важливу роль в лікуванні ран завдяки можливостям забезпечення безпосереднього впливу на провідні фактори патогенезу - збудників захворювання, некротично-запальний та репаративний процеси в рані [1, 5, 7, 16-18].

Відповідно до Державної фармакопеї України, МЛЗ для зовнішнього застосування поділяються на мазі (водо-емульсійні, гідрофільні, гідрофобні), креми (ліпофільні, гідрофільні), гелі (ліпофільні, гідрофільні), пасти, припарки, медичні та шкірні пластири, а також лініменти (мазі, креми, гелі та пасти з властивістю плавитись при температурі тіла) [19].

Рядом авторів запропоновано інтегровані класифікації МЛЗ. Так, Є.В. Гладух пропонує класифікувати МЛЗ за п'ятьма ознаками: типом отримання (безформні, формовані); характером дії (поверхнева, глибока); місцем нанесення (дерматологічні, офтальмологічні, назальні, ректальні, вагінальні, уретральні, стоматологічні); консистенцією (лініменти, власне мазі, гелі, креми, пасти, сухі мазі) та типом дисперсної системи (гомогенні, гетерогенні) [20].

Шостак Т.А. зі співавторами [21] покладено в основу диференціації МЛЗ три характеристики: вид лікарської форми (мазь, гель, крем, паста, лінімент, припарка, медичний пластр, шкірний пластр); спорідненість до води (ліпофільні, гідрофільні); тип дисперсної системи (гомогенні – мазі-розчини, мазі-сплави, мазі екстракційні, гелі однофазні; гетерогенні – суспензійні мазі, емульсійні мазі, комбіновані мазі, креми, гелі двофазні, гелі багатофазні).

Вибір складу ЛЗ, виду лікарської форми та технологічних методів проводиться на етапі фармацевтичної розробки, де і закладаються основи якості, ефективності та безпеки ЛЗ [19, 22, 23]. Основними умовами дії топічних ЛЗ є вивільнення АФІ з лікарської форми та проникнення крізь біологічні мембрани до осередку ураження [23-25]. Вивільнення АФІ є початковою та дуже важливою стадією забезпечення терапевтичної дії. Вирішальне значення на цьому етапі мають фармацевтичні фактори: фізичні властивості АФІ та допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в'язкість та інші), природа та кількості основи-носія і допоміжних речовин, що входять до складу ЛЗ, вид лікарської форми і технологічні операції, здійснені при її виготовленні [20, 21, 23, 26].

Основи-носії є важливими складовими МЛЗ, оскільки становлять 90 % і більше від загальної маси та впливають на активність АФІ й реологічні властивості лікарської форми [19, 20, 25, 26]. Класифікація основ МЛЗ, відповідно до вимог Державної фармакопеї України, гармонізованої з Європейською Фармакопеєю, проводиться за ознаками спорідненості до води (для мазей – гідрофобні, водо-емульсійні, гідрофільні; для кремів і гелів – ліпофільні та гідрофільні) та типу дисперсної системи (однофазні або багатофазні) [19, 27].

Фармакопеєю США, окрім зазначених вище ознак, використовується ще й диференціація за здатністю абсорбувати воду, це обумовлює виділення чотирьох класів основ для мазей: вуглеводневі (гідрофобні), абсорбційні (поділяють на 2 групи, в залежності від типу емульсії, яку утворюють, в/о або о/в), водно-змивні та водорозчинні [28]. Вуглеводні основи безводні, хоча можуть включати невеликі кількості водних розчинів і здатні утворювати водонепроникну плівку на поверхні шкіри. Абсорбційні основи дозволяють вводити до складу МЛЗ водні розчини АФІ. Водно-змивні основи утворені з водної фази, емульгаторів та диспергованої масляної фази, тому вони легко змиваються водою і мають здатність поглинати серозні виділення. Водорозчинні основи (гелеві) не містять гідрофобних компонентів [28, 29].

Обґрунтування вибору основи-носія при створенні МЛЗ, одночасно з вибором АФІ та їх концентрації, є одним з базових фрагментів дослідження, оскільки саме основа в найбільшому ступені впливає на швидкість та повноту вивільнення АФІ [20, 22, 25, 26, 30], а також забезпечує оптимальну консистенцію ЛЗ та його споживчі характеристики [20, 30-32].

Результати численних досліджень засвідчують, що клінічно обґрунтованим для місцевого лікування ранового процесу є використання мазей на гідрофільних та емульсійних основах, яким притаманні дегідратуюча дія та здатність ефективно проводити АФІ до ранових каналів та порожнин [22, 25, 26, 33-35].

Також низкою досліджень підтверджене зменшення побічних ефектів лікарських речовин зі збереженням терапевтичної ефективності у складі МЛЗ – мазей, кремів, гелів, а саме: мазі, крему та ліпосомального гідрогелю з вмістом повідон-йоду [12, 36-38], мазі з діоксидином [12, 15, 39], крему та мазі з сульфадіазином срібла [12, 15], мазі з мірамістином [12, 15, 39], гелів з пероксидом водню [12] та хлоргексидином [39].

Намагання одночасно вплинути на декілька факторів патогенезу обумовило розробку комплексних препаратів для певних фаз ранового процесу: так, для першої фази доведено доцільність використання комбінацій антибактеріальних засобів (батрацин і неоміцин; бензалконію хлорид і метронідазол), та їх поєднання з протеолітичними ферментами (ультралізін та мірамістин; клостридіопептидаза й хлорамфенікол); в першій та другій фазах рекомендовано застосовувати лікарські речовини-антисептики та засоби, що сприяють репарації тканин (сульфадіазин срібла і епідермальний рекомбінантний фактор росту людини; бензалконію хлорид, хлорамфенікол та декспантенол; етоній, тіотріазолін та лідокаїну гідрохлорид); для другої фази ранового процесу засвідчено ефективність антибактеріального засобу в поєднанні з анестетиком та речовиною, що прискорює епітелізацію (хлорамфенікол з метилурацилом або хлорамфенікол з тримекаїном та метилурацилом) [15, 33, 34, 40].

Доцільність введення до складу препаратів для лікування інфікованих та гнійних ран місцевих анестетиків обумовлена їх здатністю не лише зменшувати больові відчуття при запальному процесі, але й доведеною численними дослідженнями *in vitro* та *in vivo* антимікробною активністю при топічному застосуванні відносно стафілококів, стрептококів, кишкової палички та інших мікроорганізмів [41].

З метою впливу на процеси регенерації тканин в другій та третій фазах ранового процесу до складу комбінованих ЛЗ вводять лікарські речовини з анаболічною й антикатаболічною активністю, яким притаманна протизапальна дія, здатність прискорювати процеси загоєння ран, стимулювати клітинні та гуморальні фактори захисту, серед яких тривалий час використовувався виключно метилурацил [12, 13, 17, 42]. Проте дослідженнями останніх років показано доцільність застосування з цією метою тіотріазоліну [34, 43, 44], декспантенолу [33], аналогу піримідиннуклеозидів - ксимедону [45], комбінації цинкової солі гіалуронової кислоти й тіотріазоліну [46].

Також науковцями вивчається можливість використання в складі місцевих ЛЗ для лікування гнійних ран біологічно-активних сполук лікарських рослин, яким притаманні антисептичні і протизапальні властивості – екстракту ромашки [47], екстракту кори дуба та соку каланхое [48, 49], хлорофіліпту [50], лляної та кедрової олій [51].

Дослідженнями Перцева І.М. зі співавторами встановлено, що АФІ, не розчинні або мало розчинні у воді (левоміцетин, тетрациклін, стрептоцид, норсульфазол, анестезин), слабше вивільняються із гідрофобних мазевих основ порівняно з гідрофільними, при цьому ступінь вивільнення зростає зі збільшенням гідрофільності основи. Також доведено, що розчинні у воді АФІ також краще вивільняються із гідрофільних основ, ніж із гідрофобних або емульсійних типу в/о [23, 26]. Цими авторами вивчалась залежність фармакокінетичної активності АФІ зі складу суспензійних МЛЗ від ступеня їх дисперсності, що дозволило зафіксувати збільшення швидкості й повноти вивільнення левоміцетину, ароматичних амінів, сульфаніламідів та кортикостероїдів при подрібненні їх до дрібнокристалічного або мікронізованого стану [26].

На думку Bhowmik D. зі співавторами саме водно-змішні основи забезпечують найкращу абсорбцію АФІ зі складу МЛЗ крізь шкіру [29].

Важливою особливістю ЛЗ для місцевого лікування ранового процесу є те, що не лише АФІ, а й основи мають терапевтичні функції, обумовлені їх осмотичною активністю [52]. За даними досліджень Давтян Л.Л. осмотична активність МЛЗ умовно може бути розподілена на малу (до 83 %), середню (до 193 %) та виражену (від 240 % і вище) [53].

На думку науковців, у першій фазі ранового процесу при значному виділенні ексудату раціональним є застосування мазей, що мають дуже сильну дегідратуючу дію - мазей на поліетиленоксидних основах [22, 25, 26, 30, 31, 52]. Дослідження, проведені Безрукавим Є.А. [46], Григорян А.Ю. зі співавторами [40], Яремчук А.А. [33], Слюсар О.І. [54] засвідчили незаперечну перевагу ПЕО-400 як дегідратуючого агенту у складі мазевих основ.

В.В. Верніковським, спираючись на результати вивчення осмотичної активності 11 мазевих основ, запропоновано їх розподіл на 4 групи: 1) основи з максимальною осмотичною активністю – сплави ПЕО-400, ПЕО-1500, ПЕО-115 в різних співвідношеннях; 2) основи з вираженою осмотичною активністю – гідрогелі ПЕО та пропіленгліколю або карбополу; 3) основи з помірною осмотичною активністю - гідрогелі карбополу та натрію альгінату; 4) основи з незначною осмотичною активністю – гідрогелі хітозану [55].

Слід зазначити, що сильно виражена осмотична активність поліетиленоксидних основ унеможлиблює їх використання в другій та третій фазах ранового процесу, оскільки їх складові при контакті з раною односпрямовано адсорбують як рановий ексудат, так і внутрішньоклітинну рідину грануляційної тканини, що обумовлює її зневоднення та в подальшому загибель [25, 30, 34, 54, 56].

З метою перешкоджання надмірного зневоднення грануляційної тканини ран до складу мазевих основ доцільно включати осмотично активні речовини з різною молекулярною масою, а також гідрофільні неводні розчинники з низькою молекулярною масою, наприклад пропіленгліколь, молекули яких здатні проникати крізь біологічні мембрани, зв'язувати внутрішньоклітинну воду та запобігати зневодненню тканин під впливом ПЕО [34, 56].

Деякими авторами надається перевага застосуванню кремів та гелів помірно осмотичної активності, що містять комплекс АФІ різнонаправленої дії, для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу [54, 57].

У другій та третій фазах ранового процесу доцільно застосовувати МЛЗ, що сприятимуть перебігу репаративних процесів в рані та забезпечать комфортні умови для

уражених тканин. Таким вимогам, на думку Гладуха Є.В. та Безрукавого Є.А., відповідають мазі на двох видах комбінованих основ - в'язко-пластичні емульсії І роду, що містять гідрофільні розчинники, та в'язко-пластичні гелі, утворені гідрофільними ПАР і вищими жирними спиртами, до складу яких входять гідрофільні розчинники і осмотично активні полімери [56]. При цьому підбір компонентів олійної фази дозволяє додатково посилювати процеси регенерації тканин ранового дефекту шляхом введення до складу МЛЗ рослинних олій - кукурудзяної [35] чи рицинової [54], які мають окрім необхідних технологічних характеристик, ще й репаративні та протизапальні властивості.

Для виробництва сучасних МЛЗ для лікування ран використовують полікомпонентні мазеві основи, які містять речовини з різними фізико-хімічними властивостями, що потребує застосування різних допоміжних речовин для формування заданих лікувальних властивостей та споживчих характеристики [58, 59].

За функціональним призначенням допоміжні речовини, що входять до складу МЛЗ, Гладух Є.В. рекомендує поділяти на: речовини, що підвищують температуру плавлення і в'язкість основ; гідрофобні та гідрофільні розчинники; емульгатори типу о/в та в/о; гелеутворювачі; антимікробні консерванти; антиоксиданти; солюбілізатори; віддушки та дезодорувальні речовини; регулятори рН [20].

При цьому деякі допоміжні речовини можуть одночасно виконувати кілька функцій або змінювати призначення залежно від якісного складу лікарської форми та особливостей її технології. Все вищенаведене обумовлює важливість раціонального вибору допоміжних речовин з метою забезпечення високої терапевтичної активності та мінімізації побічних ефектів МЛЗ [25, 26, 32, 58].

Висновки

1. МЛЗ належить провідна роль в місцевому лікуванні гнійних ран, оскільки вони забезпечують досягнення оптимальної концентрації АФІ в ділянці ураження, забезпечуючи високу терапевтичну ефективність та пролонговану дію з мінімальними проявами побічної дії складових компонентів.

2. На сучасному етапі доцільною є розробка комплексних препаратів для певних фаз ранового процесу, що дозволяють одночасно впливати на декілька факторів патогенезу: для першої фази обґрунтованим є використання комбінацій антибактеріальних засобів, антисептиків та їх поєднання з протеолітичними ферментами; для другої фази – антибактеріальних засобів у поєднанні з анестетиком та речовиною, що прискорює епітелізацію; для третьої фази - речовин з протизапальною та репаративною дією.

3. Визначено, що для лікування гнійних ран в першій фазі ранового процесу доцільно застосовувати МЛЗ з сильно вираженою і тривалою осмотичною активністю, у другій фазі - з помірною осмотичною активністю, у третій фазі ранового процесу МЛЗ повинні попереджати висихання ранової поверхні, захищати і стимулювати ріст грануляцій.

4. Вирішальне значення про розробці МЛЗ для лікування гнійних ран мають фармацевтичні фактори: фізичні властивості АФІ та допоміжних речовин, природа та кількості основи-носія і допоміжних речовин, що входять до складу ЛЗ, вид лікарської форми і технологічні операції, здійснені при її виготовленні.

Перспективи подальших досліджень – розробка комплексних препаратів для певних фаз ранового процесу, що дозволяють одночасно впливати на декілька факторів патогенезу.

Література

1. Шабловская Т. А., Панченков Д. Н. Современные подходы к комплексному лечению гнойно-некротических заболеваний мягких тканей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013. Т. VI, № 4. С. 498-507.
2. Шапринський В. О., Скальський С. С., Паламарчук С. В., Шапринський Є. В. Сучасні підходи до лікування гнійних ран. Невирішені проблеми. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2015. № 3. С. 70-73.

3. Esposito S., Noviello S., Leone S. The epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infection. *Cur. Opin. Infect. Dis.* 2016. Vol. 2. P. 109-115.
4. Булах О.Ю. Дослідження санітарних втрат Збройних Сил України та напрямків оптимізації медичного забезпечення в ході АТО. *Збірник наук. праць НВМКЦ «ГВКГ»*. 2015. Вип. 22. С.15-25.
5. Заруцький Я. Л., Ткаченко А. Є. Особливості надання хірургічної допомоги під час АТО. *Військова медицина України*. 2015. Т. 15, № 1. С. 35-40.
6. Военно-польова хірургія / за ред. Я. Л. Заруцького, В. Я. Білого. Київ : Фенікс, 2018. 552 с.
7. Rolstadt B., Ovington L. Principles of wound management. *Acute and Chronic Wounds: Current Management Concepts*. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby/Elsevier, 2007. P. 391-425.
8. Третьяков А. А., Петров С.В., Неверов А.Н., Щетинин А.Ф. Лечение гнойных ран. *Новости хирургии*. 2015. Т. 23, № 6. С. 680-687.
9. Привольнев В. В., Каракулина Е. В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия*. 2011. Т. 13, № 3. С. 214-222.
10. Нурмаков Д. А. Лечение гнойных ран (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2016. Т. 1, № 3. С. 134-137.
11. Оболенский В. Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. *РМЖ «Хирургия»*. 2013. № 5. С. 282-289.
12. Привольнев В. В., Зубарева Н. А., Каракулина Е. В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017. Т. 19, № 2. С. 131-138.
13. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. Москва : Новая волна, 2013. 1216 с.
14. Привольнев В. В., Пасхалова Ю. С., Родин А. В., Митиш В. А. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка*. 2016. Т. 3, № 1. С. 19-24.
15. Привольнев В. В. Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка*. 2015. Т. 2, № 1. С. 13-18.
16. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии : руководство для врачей. Москва : ГОЭТАР-Медиа. 2007. С. 46-77.
17. Ивануса С. Я., Зубарев П. Н., Рисман Б. В., Литвинов О. А. Современные принципы лечения гнойных ран : учебное пособие для слушателей факультета подготовки врачей и ординаторов по специальности «Хирургия». Санкт-Петербург : «Онли-Пресс», 2017. 36 с.
18. Обзор местных медикаментозных средств, применяемых в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Б.Г. Стеценко и др. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. Проф. Б. М. Костюченка*. 2018. Т. 5, № 1. С. 10-15.
19. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
20. Гладух Є. В. М'які лікарські засоби. В книзі Технологія ліків промислового виробництва. Ч. 2 / В. І. Чуєшов та ін. Харків : НФаУ «Оригінал», 2013. С. 205-262.
21. Шостак Т. А., Білоус С. Б., Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г. Порівняльний аналіз фармакопей провідних країн світу щодо класифікації м'яких лікарських засобів. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. №3-4. С. 136-139.
22. Яковлева Л. В., Ткачева О. В., Бутко Ч. О., Ларяновська Ю. Б. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран : метод. рекомендації. Харків : Вид-во НФаУ, 2013. 52 с.
23. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / За ред. проф. І. М. Перцева. Вінниця : Нова книга, 2007. 728 с.
24. Біофармація : підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. IV рівня акредитац. / О.І. Тихонов та ін.; за ред. О.І. Тихонова. Харків : НФаУ «Золоті сторінки», 2010. 238 с.
25. Білоус С. Б., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Актуальні питання фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування. *Фармацевтичний журнал*. 2010. № 2. С. 16-26.
26. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / Под ред. проф. И. М. Перцева. Харьков : НФаУ : «Золотые страницы», 2003. 288 с.
27. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasburg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 2014. 3656 p.
28. The United States Pharmacopoeia. 37th ed., The National Formulary 32, 2014. 5230 p.
29. Recent advances in novel topical drug delivery system / Bhowmik D. et al. *The Pharma innovation*. 2012. Vol. 1, № 9. P. 12-31.

30. Кочергин Н. Г., Петрунин Д. Д. Современный взгляд на проблему выбора лекарственной формы средств наружной терапии. *Український журнал дерматологи, венерології, косметології*. 2012. Т. 47, № 4. С. 59-67.
31. Семкина О. А. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, линиментов, кремов) (обзор) / О. А. Семкина и др. *Хим.-фармац. журн.* 2005. Т. 39, № 8. С. 45-48.
32. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посібн. для студ. вищ. фармац. навч. закладів / авт.-укладачі І. М. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. 598 с.
33. Яремчук А. А. (2013). Технология получения и стандартизация комбинированной мази с бензалкония хлоридом, левомицетином и декспантенолом : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.01. Витебск, 2013. 23 с.
34. Переваги складу та активності нової комбінованої мазі з етонієм у лікуванні ранового процесу / Л. Б. Іванчик, та ін. *Врачебное дело*. 2019. №1-2. С. 126-133.
35. Безрукавий Є. А. Розробка складу, технології та дослідження мазі для застосування на стадії репарації ран : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01. Харків, 2007. 21 с.
36. Родин А. В., Привольнев В. В., Савкин В. А. Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга. *Абдоминальная хирургия. Стационарозамещающие технологии*. 2017. Т. 67-68, № 3-4. С. 43-48.
37. Polyvinyl pirrolidone-iodine liposome hydrogel improves epithelization by combining moisture and antiseptics. A new concept in wound therapy / P. M. Vogt et al. *Wound Repair Regen*. 2001. Vol. 9, № 2. P. 116-122.
38. Морфофункциональные аспекты регенерации ран при лечении йодсодержащими мазями / И. А. Чекмарева и др. *Хирургия*. 2014. № 1. С. 54-58.
39. Эффективность иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран / Б. С. Суковатых и др. *Новости хирургии*. 2015. Т. 23, № 2. С. 138-144.
40. Григорян А. Ю., Мишина Е. С., Горохова А. С. Местное лечение гнойных ран медикаментозной комбинацией на основе полиэтиленоксида. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017. № 2 (ч. 1). С. 20-23.
41. Jonson S. M., Saint John B. E., Dine A. P. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surgical Infections*. 2008. Vol. 9, № 2. P. 205-213.
42. Лечение гнойных ран с применением многокомпонентных мазей на основе энтеросгеля / А. Ю. Григорьян и др. *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация*. 2011. Т. 111, № 16. Вып. 15. С. 205-211.
43. Мазур И. А., Волошин Н. А., Чекман И. С. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. Запорожье, ЗГМУ. 2005. 160 с.
44. Гринь И. В., Миронченко С. И., Гринь В. В. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на заживление термического ожога у крыс. *Междунар. студ. научный вестник*. 2014. № 2. URL: <https://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=11847>.
45. Измайлов С. Г., Жариков А. Ю., Бесчастнов В. В., Ботяков А. А. Экспериментальное обоснование применения мазей на водорастворимой основе, содержащих ксимедон, в лечении гнойных ран мягких тканей. *Материалы IV Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием*. г. Ярославль, 14-15 мая 2007. Ярославль, 2007. С. 119-121.
46. Безрукавий Є. А. Розробка складу, технології та дослідження мазі для застосування на стадії репарації ран : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01. Харків, 2007. 21 с.
47. Ахмед Имад Махмуд. Разработка составов, технологии и исследования мазей с эритромицином эстолатом для лечения местных гнойно-воспалительных процессов : автореф. дис. ... канд. фарм. наук. 15.00.01. Курск, 2003. 21 с.
48. Спосіб одержання засобу з протизапальною, мембраностабілізуючою та антимікробною активністю: пат. на корисну модель №53420 Україна. №U201002924; заявл. 15.03.10; опубл. 11.10.2010. Бюл. 19. 4 с.
49. Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Буряк М. В. Вибір та обґрунтування складу нової мазі на основі густого екстракту кори дуба. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 47-49.
50. Дикий І. Л. Мікробіологічне обґрунтування придатності хлорофіліпту для створення м'якої лікарської форми антиінфекційного призначення. *Вісник фармації*. 2005. № 4. С. 73-76.

51. Физико-химические показатели кедрового и льняного масел и создание лекарственных форм на их основе / Т. А. Байтукалов и др. *Вестник РУДН, серия Медицина. Специальность Фармация*. 2004. № 4. С. 253-256.
52. Перцев И. М., Беркало Н. Н., Гуторов С. А., Постольник В. В. Значение осмотических свойств мазей при их использовании в медицинской практике. *Вісник фармації*. 2002. Т. 30, № 2. С. 7.
53. Давтян Л. Л. Вивчення осмотичних властивостей модельних основ залежно від носія. *Фармацевтичний журнал*. 2003. № 3. С. 74-77.
54. Слюсар О. И. Разработка составов и технологии мягких лекарственных форм ранозаживляющего действия с левомицетином и метилурацилом : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01. Москва, 2002. 23 с.
55. Верниковский В. В. Биофармацевтические исследования по разработке ранозаживляющих мазей с протеолитическими ферментами. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск: Фармакология*. 2006. С. 31-33.
56. Безрукавий Є. А., Гладух Є. В. Вивчення осмотичної активності мазевих основ для третьої фази ранового процесу. *Фармац. журн*. 2006. № 2. С. 70-73.
57. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 69-73.
58. Хишова О. М., Бычковская Т. В., Яремчук А. А. Вспомогательные вещества в производстве мазей. *Вісник фармації*. 2009. Вип. 46, № 4. С. 97-104.
59. Гладух Є. В., Безрукавий Є. А., Шмирьова Ю. В. Розробка технології виробництва м'якої лікарської форми для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2011. Т. 17, № 6. С. 48-52.

References

1. Shablovskaya T. A., Panchenkov D. N. (2013). Sovremennyye podkhody k kompleksnomu lecheniyu gnoyno-nekroticheskikh zabolevaniy myagkikh tkaney [Modern approaches to the complex treatment of purulent-necrotic soft tissue diseases]. *Vestnyk eksperimental'noy ta klinichnoy khirurhiyi – Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. VI (4), 498-507 [in Russian].
2. Shaprinsky V. O., Skalsky S. S., Palamarchuk S. V., Shaprinsky Ye. V. (2015). Suchasni pidkhody do vykorystannya hniynykh ran. Nevirisheni problemy [Modern approaches to the use of purulent wounds. Unresolved issues]. *Shpytal'na khirurhiya. Zhurnal imeni L.YA. Koval'chuka – Hospital surgery. Magazine named after L.Ya. Kovalchuk*. 3, 70-73 [in Ukrainian].
3. Esposito S., Noviello S., Leone S. (2016). *The epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infection*. Cur. Opin. Infect. Dis. 2, 109-115.
4. Bulakh O. Yu. (2015). Doslidzhennya sanitarnykh vtrat Zbroynykh Syl Ukrayiny ta napryamkiv optymizatsiyi medychnoho zabezpechennya v khodi ATO [Research of sanitary losses of the Armed Forces of Ukraine and directions of optimization of medical support during anti-terrorist operation]. *Zbirnyk naukovykh prats' NVMKTS «HVKH» - Collection of scientific works of NVMKC "GVKG"*. 22, 15-25 [in Ukrainian].
5. Zarutsky Ya. L., Tkachenko A. Ye. (2015). Osoblyvosti nadannya khirurhichnoy dopomohy pid chas ATO [Features of surgical care during anti-terrorist operation]. *Viys'kova medytsyna Ukrayiny – Military medicine of Ukraine*. 15 (1), 35-40 [in Ukrainian].
6. Zarutsky Ya. L., Bilyy V. Ya. (Ed.). (2018). *Voyenno-pol'ova khirurhiya [Military field surgery]*. Kyiv : Phoenix [in Ukrainian].
7. Rolstadt B., Ovington L. (2007). *Principles of wound management. Acute and Chronic Wounds: Current Management Concepts*. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby/Elsevier. 391-425.
8. Tret'yakov A. A., Petrov S. V., Neverov A. N., Shchetinin A. F. (2015). Lecheniye gnoynykh ran [Treatment of purulent wounds]. *Novosti khirurgii – Surgery News*. 23 (6), 680-687 [in Russian].
9. Privol'nev V. V., Karakulina Ye. V. (2011). Osnovnyye printsipy mestnogo lecheniya ran i ranevoy infektsii [Basic principles of local treatment of wounds and wound infections]. *Klinicheskaya mikrobiologicheskaya antimikrobnaya khimioterapiya – Clinical Microbiological Antimicrobial Chemotherapy*. 13 (3), 214-222 [in Russian].
10. Nurmakov D. A. (2016). Lecheniye gnoynykh ran (obzor literatury) [Treatment of purulent wounds (literature review)]. *Vestnik KazNMU – Bulletin of KazNMU*. 1 (3), 134-137 [in Russian].
11. Obolenskiy V. N. (2013). Khronicheskaya rana: obzor sovremennykh metodov lecheniya [Chronic wound: a review of modern methods of treatment]. *RMZH «Khirurgiya» – Breast cancer «Surgery»*. 5, 282-289 [in Russian].
12. Privol'nev V. V., Zubareva N. A., Karakulina Ye. V. (2017). Mestnoye lecheniye ranevoy infektsii: antiseptiki ili antibiotiki? [Local treatment of wound infection: antiseptics or antibiotics?]. *Klinicheskaya «UKRAINIAN JOURNAL OF MILITARY MEDICINE» (1.2020, Vol. 1)* ***** 57

mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya – Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 19 (2), 131-138 [in Russian].

13. Mashkovsky M. D. (2013). *Lekarstvennyye sredstva [Drugs]*. 16th ed. Moscow : New [in Russian].

14. Privol'nev V. V., Paskhalova Yu. S., Rodin A. V., Mitish V. A. (2016). Mestnoye lecheniye ran i ranevoy infektsii po rezul'tatam anonimnogo anketirovaniya khirurgov Rossii [Local treatment of wounds and wound infections according to the results of an anonymous survey of Russian surgeons]. *Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal im. prof. B.M. Kostyuchenka – Wounds and wound infections. Magazine them. prof. B.M. Kostyuchenka*. 3 (1), 19-24 [in Russian].

15. Privol'nev V. V. (2015). Vybore preparata dlya mestnogo lecheniya infitsirovannykh ran [The choice of drug for local treatment of infected wounds]. *Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal im. prof. B.M. Kostyuchenka – Wounds and wound infections. Magazine them. prof. B.M. Kostyuchenka*. 2 (1), 13-18 [in Russian].

16. Gostishchev V. K. (2007). *Infektsii v khirurgii : rukovodstvo dlya vrachey [Infections in surgery: a guide for doctors]*. Moscow: GOETAR-Media [in Russian].

17. Ivanusa S. Ya., Zubarev P. N., Risan B. V., Litvinov O. A. (2017). *Sovremennyye printsipy lecheniya gnoynnykh ran : uchebnoye posobiye dlya slushateley fakul'teta podgotovki vrachey i ordinatov po spetsial'nosti «Khirurgiya» [Modern principles of treatment of purulent wounds: a manual for students of the faculty of training doctors and residents in the specialty «Surgery»]*. St. Petersburg: Online Press [in Russian].

18. Stetsenko B. G., Risan B. V., Diveev V. A., Siryakov M. V., Ivanov G. G. (2018). Obzor mestnykh medykamentoznykh sredstv, pryменяemykh v lechenii hnoyno-nekroticheskikh oslozhneniy sindroma dyabetycheskoy stopy [Review of local drugs used in the treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome]. *Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal im. prof. B.M. Kostyuchenka – Wounds and wound infections. Magazine them. prof. B.M. Kostyuchenka*. 5 (1), 10-15 [in Russian].

19. *Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny: v 3 t. [State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 vols.]*. (2015). Kharkiv : DP «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Drug Quality» [in Ukrainian].

20. Gladuh E. V. (2013). *M'yaki likars'ki zasoby. V knyzi Tekhnologiya likiv promyslovoho vyrobnytstva [Soft medicines. In the book Technology of industrial drugs]*. Kharkiv : NFau «Oryhinal» [in Ukrainian].

21. Shostak T. A., Bilous S. B., Gudzh N. I., Kalynyuk T. H. (2014). Porivnyal'nyy analiz farmakopey providnykh krayin svitu shchodo klasyfikatsiyi m'yakikh likars'kykh zasobiv [Comparative analysis of pharmacopoeias of the world's leading countries for the classification of soft drugs]. *Klinichna farmatsiya, farmakoterapiya ta medychna standartyzatsiya – Clinical pharmacy, pharmacotherapy and medical standardization*. 3-4, 136-139 [in Ukrainian].

22. Yakovleva L. V., Tkacheva O. V., Butko Ch. O., Laryanovs'ka Yu. B. (2013). *Eksperymental'ne vyvchennya novykh preparativ dlya mistsevoho likuvannya ran [Experimental study of new drugs for local treatment of wounds: a method. recommendations]*. Kharkiv : NUPh Publishing House [in Ukrainian].

23. Pertseva I. M. (Ed.) (2007). *Farmatsevtichni ta medyko-biologichni aspekty likiv [Pharmaceutical and medical and biological aspects of drugs]*. Vinnytsya : Nova knyha. [in Ukrainian].

24. Tykhonov O. I. (Ed.) (2010). *Biofarmatsiya [Biopharmacy]*. Kharkiv: NFAU «Golden Pages» [in Ukrainian].

25. Bilous S. B., Kalynyuk T. H., Gudzh N. I. (2010). Aktual'ni pytannya farmatsevtichnoyi rozrobky m'yakikh likars'kykh zasobiv dlya zovnishn'oho zastosuvannya [Topical issues of pharmaceutical development of soft drugs for external use]. *Farmatsevtichnyy zhurnal – Pharmaceutical Magazine*. 2, 16-26 [in Ukrainian].

26. Pertsev I. M. (Ed.) (2003). *Farmatsevticheskiye i biologicheskiye aspekty mazey [Pharmaceutical and biological aspects of ointments]* [in Russian].

27. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 2014. 3656 p.

28. The United States Pharmacopoeia. 37th ed., The National Formulary 32, 2014. 5230 p.

29. Bhowmik D., Gopinath H., Pragati Kumar B., Duraivel S., Sampath Kumar K. (2012). Recent advances in novel topical drug delivery system. *The Pharma innovation*. 1 (9), 12-31.

30. Kochergin N. G., Petrunin D. D. (2012). Sovremennyy vzglyad na problemu vybora lekarstvennoy formy sredstv naruzhnoy terapii [A modern look at the problem of choosing the dosage form of external therapy]. *Ukrayins'kyy zhurnal dermatolohy, venerolohiyi, kosmetolohiyi – Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 47 (4), 59-67 [in Russian].

31. Semkina O. A., Dzhabakhyan M. A., Levchuk T. A. (2005). Vspomogatel'nyye veshchestva, ispol'zuyemye v tekhnologii myagkikh lekarstvennykh form (mazey, linimentov, kremov) (obzor) [Excipients used in the technology of soft dosage forms (ointments, liniments, creams) (review)] *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal – Chemical Pharmaceutical Magazine*. 39 (8), 45-48 [in Russian].

32. Pertsev I. M. (2010). *Dopomizhni rehovyny v tekhnolohiyi likiv: vplyv na tekhnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky i terapevtichnu efektyvnist' [Excipients in drug technology: impact on technological, consumer, economic characteristics and therapeutic efficacy]*. Kharkiv: Golden Pages [in Ukrainian].

33. Yaremchuk A. A. (2013). Tekhnologiya polucheniya i standartizatsiya kombinirovannoy mazi s benzalkoniya khloridom, levomitsetinom i dekspantenolom [The technology for production and standardization of a combined ointment with benzalkonium chloride, chloramphenicol and dexpanthenol]. Extended abstract of candidate's thesis. Vytebsk [in Russian].
34. Ivanvants L. B., Dorovoz S. M., Herbina N. A., Kalko K. O., Strobl V. V. (2019). Perevahy skladu ta aktyvnosti novoyi kombinovanoi mazi z etoniyem u likuvanni ranovoho protsesu [Advantages of the composition and activity of a new combined ointment with ethonium in the treatment of the wound process] *Vrachebnoe delo – Medical practice*. 1-2, 126-133 [in Ukrainian].
35. Bezrukavyy Ye. A. (2007). Rozrobka skladu, tekhnolohiyi ta doslidzhennya mazi dlya zastosuvannya na stadiyi reparatsiyi ran [Development of composition, technology and research of ointments for use at the stage of wound repair]. Extended abstract of candidate's thesis. Kharkiv [in Ukrainian].
36. Rodyn A. V., Pryvol'nev V. V., Savkyn V. A. (2017). Prymenenye povydonyoda dlya lecheniya y profylaktyky ranevykh ynfektsiy v praktyke vracha-khyrurha [The use of povidone-iodine for the treatment and prevention of wound infections in the practice of a surgeon]. *Abdominal'naya khirurgiya. Statsionarozameshchayushchiye tekhnologii – Abdominal surgery. Stationary Technology*. 67-68 (3-4), 43-48 [in Russian].
37. Vogt P., Hauser J., Rossbach O., Bosse B., Fleischer W. (2001). Polyvinyl pirrolidone-iodine liposome hydrogel improves epithelization by combining moisture and antiseptics. A new concept in wound therapy. *Wound Repair Regen*. 9 (2), 116-122.
38. Chekmareva I. A., Blatun L. A., Terekhova R. P., Zakharova O. A., Kochergin E. V. (2014). Morfofunktsional'nye aspekty reheneratsiy ran pry lecheniy yodsoderzhashchymy mazyamy [Morphofunctional aspects of wound regeneration in the treatment of iodine-containing ointments] *Khyrurhyia – Surgery*. 1, 54-58 [in Russian].
39. Sukovatykh B. S., Grigoryan A. Yu., Bezhin A. I., Panktusheva T. A., Abramova S. A. (2015). Effektivnost' immobilizirovannoy formy khlorgeksidina v lechenii gnoynykh ran [The effectiveness of the immobilized form of chlorhexidine in the treatment of purulent wounds] *Novosti khirurgii – Surgery News*. 23 (2), 138-144 [in Russian].
40. Grigoryan A. Yu., Mishina Ye. S., Gorokhova A. S. (2017). Mestnoye lecheniye gnoynykh ran medikamentoznoy kombinatsiyey na osnove polietilenoksida [Local treatment of purulent wounds with a drug combination based on polyethylene oxide]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy – International Journal of Applied and Basic Research*. 2 (1), 20-23 [in Russian].
41. Jonson S. M., Saint John B. E., Dine A. P. (2008). Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surgical Infections*. 9 (2), 205-213.
42. Grigoryan A. Yu., Bezhin A. I., Pankrusheva T. A., Ivanov A. V., Zhilyaeva L. V., Zhilyayeva (2011). Lecheniye gnoynykh ran s primeneniym mnogokomponentnykh mazey na osnove enterosgelya [Treatment of purulent wounds with the use of multicomponent ointments based on enterosgel] *Nauchnyye vedomosti BelGU. Seriya Meditsina. Farmatsiya – Scientific reports of BelSU. Series Medicine. Pharmacy*. 111 (16), 205-211 [in Russian].
43. Mazur I. A., Voloshin N. A., Chekman I. S. (2005). *Tiotriazolin: farmakologicheskiye aspekty i klinicheskoye primeneniye [Thiotriazolin: pharmacological aspects and clinical application]*. Zaporozhye, ZSMU [in Russian].
44. Grin I. V., Mironchenko S. I., Grin V. V. (2014). *Vliyaniye mazi tiotriazolina s nanochastitsami serebra na zazhivleniye termicheskogo ozhoga u krys [Influence of thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on the healing of thermal burns in rats]*. International Student Scientific Herald. Retrieved from <https://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=11847> [in Russian].
45. Izmaylov S. G., Zharikov A. Yu., Beschastnov V. V., Botyakov A. A. (2007). Eksperimental'noye obosnovaniye primeneniya mazey na vodorastvorimoy osnove, soderzhashchikh ksimedon, v lechenii gnoynykh ran myagkikh tkaney [Experimental substantiation of the use of water-soluble ointments containing xymedon in the treatment of purulent wounds of soft tissues]. Materials of the IV All-Russian Conference of General Surgeons with international participation. (pp. 119-121). Yaroslavl' [in Russian].
46. Sleeveless Ye. A. (2007). Rozrobka skladu, tekhnolohiyi ta doslidzhennya mazi dlya zastosuvannya na stadiyi reparatsiyi ran [Development of composition, technology and research of ointments for use at the stage of wound repair]. Extended abstract of candidate's thesis. Kharkiv [in Ukrainian].
47. Akhmed Imad Makhmud. (2003). Razrabotka sostavov, tekhnologii i issledovaniya mazey s eritromitsinom estolatom dlya lecheniya mestnykh gnoyno-vospalitel'nykh protsessov [The development of compositions, technologies and studies of ointments with erythromycin estolate for the treatment of local purulent-inflammatory processes]. Extended abstract of candidate's thesis. Kursk [in Russian].

48. Sposib oderzhannya zasobu z protyzapal'noyu, membranostabilizuyuchoyu ta antymikrobnoyu aktyvnistyu [The method of obtaining a tool with anti-inflammatory, membrane stabilizing and antimicrobial activity]. Utility model patent №53420 Ukraine. №U201002924.

49. Khokhlenkova N. V., Yarnikh T. G., Buryak M. V. (2012). Vibir ta obgruntuvannya skladu novoї mazi na osnovi gustogo yekstraktu kori duba [Vibir and obruntuvannya warehouse new ointments on the basis of a dense extract of measles oak]. *Farmatsevtichnii chasopis – Pharmaceutical Chronicle*. 4, 47-49 [in Ukrainian].

50. Dyky I. L. (2005). Mikrobiolohichne obgruntuvannya prydatnosti khlorofilipu dlya stvorennia m'yakoyi likars'koyi formy antyinfektsiynoho pryznachennia [Microbiological substantiation of suitability of chlorophyll for creation of a soft dosage form for anti-infective purpose]. *Visnyk farmatsiyi – News Pharmacy*. 4, 73-76. [in Ukrainian].

51. Baitukalov T. A., Theological O. A., Glushchenko N. N., Orekhova O. I., Olkhovskaya I. P. (2004). Fiziko-khimicheskiye pokazateli kedrovogo i l'nyanogo masel i sozdaniye lekarstvennykh form na ikh osnove [Physico-chemical indicators of cedar and linseed oils and the creation of dosage forms based on them] *Vestnik RUDN, seriya Meditsina. Spetsial'nost' Farmatsiya – RUDN University Bulletin, series Medicine. Specialty Pharmacy*. 4, 253-256 [in Russian].

52. Pertsev I. M., Berkalo N. N., Gutorov S. A., Postol'nik V. V. (2002). Znachenije osmoticheskikh svoystv mazy pri ikh ispol'zovanii v meditsinskoy praktike [The value of the osmotic properties of ointments when used in medical practice] *Visnyk farmatsiyi – Bulletin of Pharmacy*. 30 (2), 7 [in Russian].

53. Davtyan L. L. (2003). Vyvchennia osmotychnykh vlastyvostey model'nykh osnov zalezno vid nosiya [Study of osmotic properties of model bases depending on the carrier] *Farmatsevtichnyi zhurnal – Pharmaceutical journal*. 3, 74-77 [in Ukrainian].

54. Slyusar O. I. (2002). Razrabotka sostavov i tekhnologii myagkikh lekarstvennykh form ranozazhivlyayushchego deystviya s levomitsetinom i metiluratsilom [Development of compositions and technologies of soft dosage forms of wound-healing action with chloramphenicol and methyluracil]. Extended abstract of candidate's thesis. Moscow [in Russian].

55. Vernikovskiy V. V. (2006). Biofarmatsevticheskiye issledovaniya po razrabotke ranoochishchayushchikh mazy s proteoliticheskimi fermentami [Biopharmaceutical studies on the development of early-purifying ointments with proteolytic enzymes]. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy region. Yestestvennyye nauki. Spetsvypusk: Farmakologiya – University News. North Caucasus region. Natural Sciences. Special Issue: Pharmacology*. 31-33 [in Russian].

56. Bezrukavyy Ye. A., Hladukh Ye. V. (2006). Vyvchennia osmotychnoyi aktyvnosti mazyvykh osnov dlya tret'oyi fazy ranovoho protsesu [Study of osmotic activity of ointment bases for the third phase of the wound process]. *Farmatsevtichnyi zhurnal – Pharmaceutical Journal*. 2, 70-73 [in Ukrainian].

57. Tarasenko V. O., Davtyan L. L. (2018). Doslidzhennia fizyko-khimichnykh pokaznykiv kremu kompleksnoyi diyi dlya likuvannya ranovoho protsesu poranennykh viys'kovosluzhbovtiv [Investigation of physicochemical parameters of the complex action cream for the treatment of the wound process of wounded servicemen]. *Aktual'ni pytannya farmatsevtichnoyi i medychnoyi nauky ta praktyky – Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*. 11 (1(26)), 69-73 [in Ukrainian].

58. Khishova O. M., Bychkovskaya T. V., Yaremchuk A. A. (2009). Vspomogatel'nyye veshchestva v proizvodstve mazy [Excipients in the production of ointments]. *Visnyk farmatsiyi – Bulletin of Pharmacy*. 46 (4), 97-104 [in Russian].

59. Hladukh Ye. V., Bezrukavyy Ye. A., Shmyr'ova Yu. V. (2011). Rozrobka tekhnolohiyi vyrobnytstva m'yakoyi likars'koyi formy dlya likuvannya ran u druhiy ta tretiy fazakh ranovoho protsesu [Development of technology for the production of soft dosage forms for the treatment of wounds in the second and third phases of the wound process]. *Ukrayins'kyi biofarmatsevtichnyi zhurnal – Ukrainian Biopharmaceutical Journal*. 17 (6), 48-52 [in Ukrainian].

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН

А.П. Шматенко¹, А.В. Подлесный¹, Т.В. Приходько¹, А.Н. Соломенный¹,
Р.Л. Притула², Г.Б. Семенченко¹, Н.А. Тахтаулова¹

¹Українська військово-медична академія, г. Київ

²Національний військово-медичний клінічний центр, г. Київ

Введение. Лечение ран и раневой инфекции является важной проблемой как для военной, так и общегосударственной системы здравоохранения Украины. На современном этапе основным подходом в лечении гнойных ран является патогенетическая направленность в соответствии с фазой раневого

процесса и включает следующие этапы: активную хирургическую обработку; дополнительную обработку послеоперационной раны; раннее закрытие раневого дефекта; дренирование раны; антибактериальную терапию; устранение факторов, замедляющих заживление. С целью воздействия на факторы патогенеза используют активные фармацевтические ингредиенты из групп антисептиков, антибиотиков, ферментов, противовоспалительных средств, сорбентов, веществ, которые способствуют репарации и эпителизации. Ведущая роль при местном лечении принадлежит мягким лекарственным средствам - мазям, кремам и гелям, обеспечивающим в участке поражения высокую терапевтическую эффективность лекарственных веществ с антисептической, антибактериальной, противовоспалительной и репаративной активностью при минимальных проявлениях побочного действия.

Цель исследования – анализ современных технологических подходов к созданию мягких лекарственных средств для лечения гнойных ран.

Материалы и методы. В работе использованы национальные и международные литературные источники; использованы методы системного анализа и библио-семантического исследования.

Результаты. Обобщены подходы Государственной фармакопеи Украины, Европейской фармакопеи, Фармакопеи США и интегрированных классификаций, предложенных рядом ученых, по классификации мягких лекарственных средств.

Определены основные фармацевтические факторы, влияющие на эффективность и качество мягких лекарственных средств: физические свойства лекарственных и вспомогательных веществ, природа и количества основы-носителя и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного средства, вид лекарственной формы и технологические операции, осуществляемые при ее приготовлении.

Основы-носители являются важными составляющими мягких лекарственных средств, вследствие того, что составляют 90 % и более от общей массы, а также влияют на активность лекарственных веществ и реологические свойства лекарственной формы. Определено, что в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины, классификация основ мягких лекарственных средств проводится по признакам родства к воде и типу дисперсной системы. Фармакопеей США используется дополнительная дифференциация относительно способности поглощать воду, что обуславливает выделение четырех классов мазевых основ: углеводородных, абсорбционных, водно-смывных и водорастворимых.

Проведенный анализ результатов исследований показал, что клинически обоснованным для местного лечения раневого процесса является использование мазей на гидрофильных и эмульсионных основах, которым присущи дегидратирующее действие и способность эффективно проводить активные фармацевтические ингредиенты в раневые каналы и полости.

Выводы. Мягким лекарственным средствам принадлежит ведущая роль в местном лечении гнойных ран вследствие возможности достижения оптимальной концентрации активных фармацевтических ингредиентов в зоне поражения, обеспечивая высокую терапевтическую эффективность и пролонгированное действие при минимальных проявлениях побочного действия составляющих компонентов. Решающее значение при разработке мягких лекарственных средств для лечения гнойных ран имеют фармацевтические факторы: физические свойства лекарственных веществ, природа и количества основы-носителя и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного средства, вид лекарственной формы и технологические операции, осуществляемые при ее приготовлении. На современном этапе целесообразным является разработка комплексных препаратов для определенных фаз раневого процесса, позволяющие одновременно влиять на несколько факторов патогенеза. Определено, что для лечения гнойных ран в первой фазе раневого процесса следует использовать мягкие лекарственные средства с сильно выраженной и длительной осмотической активностью, во второй фазе - с умеренной осмотической активностью, в третьей фазе раневого процесса лекарственные средства должны предупреждать высыхание раневой поверхности, защищать и стимулировать рост грануляций.

Ключевые слова: гнойная рана, раневой процесс, мягкие лекарственные средства, обзор.

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF CREATING SOFT DOSAGE FORMS FOR THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS

O.P. Shmatenko¹, O.V. Pidlisny¹, T.V. Prykhodko¹, A.M. Solomenniy¹,
R.L. Pritula², G.B. Semchenko¹, N.O. Takhtaulova¹

¹Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

²National Military Medical Clinical Center, Kyiv

Introduction. Treatment of wounds and wound infection is an important issue for the military medicine system and the national health care system of Ukraine. At the present stage the main approaches in the purulent

wounds treatment are the pathogenetic orientation in accordance with the phase of the wound process. It includes: debridement, additional treatment of the postoperative wound, early closure of the wound defect, wound drainage, antibacterial therapy, elimination of the factors that slow down healing. The leading role in topical treatment belongs to soft dosage forms – ointments, creams, gels, which provide high therapeutic efficacy antiseptic, antibiotics, anti-inflammatory and reparative drugs in the affected area with minimal side effects.

Purpose of the study - analysis of modern technological aspects of creating soft dosage forms for the treatment of purulent wounds.

Materials and methods: national and international scientific literature used in the work; methods of systematic analysis and biblical semantic research applied in the work.

Results. The approaches of the State Pharmacopoeia of Ukraine, the European Pharmacopoeia, the US Pharmacopoeia and the integrated classifications proposed by a number of scientists to the classification of soft dosage forms are summarized.

The main pharmaceutical factors influencing the efficacy and quality of soft dosage forms are determined: physical properties of active pharmaceutical ingredients and excipients, nature and amount of base-carrier and excipients that are part of the drug, type of dosage form and technological operations carried out during its manufacture.

Bases-carriers are important components of soft dosage forms, as they account for 90% or more of the total weight and affect the activity of the pharmaceutical ingredients and the rheological properties of the dosage form. It is determined that in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine, the classification of the bases of soft drugs is carried out on the basis of affinity for water and the type of dispersed system. The US Pharmacopoeia uses additional differentiation by the ability to absorb water, which leads to the allocation of four classes of bases for ointments: hydrocarbon, absorbent, water-washable and water-soluble.

The analysis of research results showed that clinically justified for the local treatment of the wound process is the use of ointments based on hydrophilic and emulsion bases, which are characterized by dehydrating action and the ability to effectively conduct active pharmaceutical ingredients to wound canals and cavities.

Conclusions. Soft dosage forms have a leading role in the local treatment of purulent wounds, as they ensure the achievement of the optimal concentration of active pharmaceutical ingredients in the affected area, providing high therapeutic efficacy and prolonged action with minimal side effects of the components. Pharmaceutical factors are crucial for the development of soft dosage forms for the treatment of purulent wounds: the physical properties of drugs, the nature and amount of base-carrier and excipients that are part of the drug, the type of dosage form and technological operations performed in its manufacture. At the present stage, it is advisable to develop complex drugs for certain phases of the wound process, which can simultaneously affect several factors of pathogenesis. It is determined that for the treatment of purulent wounds in the first phase of the wound process it is advisable to use soft dosage forms with strong and prolonged osmotic activity, in the second phase - with moderate osmotic activity, in the third phase of the wound process dosage forms should prevent drying of the wound surface, protect and stimulate growth of granulations.

Keywords: purulent wound, wound process, soft dosage forms, review.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Відомості про авторів:

Шматенко О.П., ^{A, D, E, F} полковник медичної служби, доктор фармацевтичних наук, професор, Заслужений працівник фармації України, начальник кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна.

Підлісний О.В., ^{C, D, E, F} майор медичної служби, ад'юнкт кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна.

Приходько Т.В., ^{A, B, C, D, F} підполковник медичної служби, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна.

Соломенний А.М., ^{A, B, C, D, E} підполковник медичної служби, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна.

Припула Р.Л., ^{C, D, F} полковник медичної служби, кандидат фармацевтичних наук, доцент, Начальник фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ», м. Київ, Україна.

Семенченко Г.Б., ^{C, D, F} працівник Збройних Сил України, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна.

Тахтаулова Н.О., ^{A, B, F} працівник Збройних Сил України, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Шматенко А.П., полковник медицинской службы, доктор фармацевтических наук, профессор, Заслуженный работник фармации Украины, начальник кафедры военной фармации Украинской военно-медицинской академии., г. Киев, Украина.

Подлесный А.В., майор медицинской службы, адъюнкт кафедры военной фармации Украинской военно-медицинской академии., г. Киев, Украина.

Приходько Т.В., подполковник медицинской службы, кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры военной фармации Украинской военно-медицинской академии., Г. Киев, Украина. ORCID ID: 0000-0001-9679-8878.

Соломенный А.М., подполковник медицинской службы, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры военной фармации Украинской военно-медицинской академии., г. Киев, Украина. ORCID ID: 0000-0002-9562-8321.

Приюта Р.Л., полковник медицинской службы, кандидат фармацевтических наук, доцент, начальник фармацевтического центра Национального военно-медицинского клинического центра «ГВКГ», г. Киев, Украина.

Семенченко Г.Б., работник Вооруженных Сил Украины, кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры военной фармации Украинской военно-медицинской академии., г. Киев, Украина.

Тахтаулова Н.А., работник Вооруженных Сил Украины, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры военной фармации Украинской военно-медицинской академии., г. Киев, Украина.

Information about the authors:

Shmatenko O.P., COL MS, PhD, DSc, Prof., Honored Worker of Pharmacy of Ukraine, Head of the Department of Military Pharmacy of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-6145-460X.

Pidlisnyi O.V., MAJ MS, Adjunct Professor of the Department of Military Pharmacy of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-8204-8830.

Prykhodko T.V., LtC MS, PhD, Assoc. Prof., Associate Professor of the Department of Military Pharmacy of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-9679-8878.

Solomenny A.M., LtC MS, PhD, Associate Professor of the Department of Military Pharmacy of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-9562-8321.

Prytula R.L., COL MS, PhD, Assoc. Prof., Head of the Pharmaceutical Center of the National Military Medical Clinical Center "GVKG", Kyiv, Ukraine.

Semenchenko G.B., employee of the Armed Forces of Ukraine, PhD, Assoc. Prof., Associate Professor of the Department of Military Pharmacy of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

Takhtaulova N.O., employee of the Armed Forces of Ukraine, PhD, Associate Professor of Military Pharmacy of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.