

А. М. Соломенний¹, А. О. Дроздова², Л. Л. Давтян²

¹ Українська військово-медична академія

² Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Визначення фізико-механічних показників полімерної основи та оптимального способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу основи

Лікування ран та ранової інфекції залишається актуальною медичною проблемою сьогодення, особливо в умовах постійних бойових дій. Досить ефективними засобами для місцевого лікування ран є гідрогелеві пов'язки, які здатні здійснювати комплексний терапевтичний ефект і не вимагають частого заміни в процесі медикаментозного забезпечення військовослужбовців. З огляду на актуальність цієї тематики наше дослідження спрямоване на розроблення гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

Мета роботи – дослідити фізико-механічні показники полімерної основи та визначити оптимальний спосіб введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) до складу основи.

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження слугували АФІ (лідокаїну гідрохлорид, цефтриаксон, метронідазол) та допоміжні речовини. У роботі використано фізико-механічні методи дослідження.

Результати та їх обговорення. Для розробки оптимальної технології отримання полімерної маси та визначення технологічних показників нами вивчено фізико-механічні властивості. Показники зусилля на розрив та відносне видовження залежать від таких технологічних характеристик, як однорідність, рівномірність нанесення на підложку, відсутність бульбашок повітря. Що вищі фізико-механічні показники, то якісніша полімерна маса, яку наносять на підложку. Тому після отримання гомогенної маси необхідно проводити деаерацію пухирців повітря шляхом центрифугування (№№ 1-5) за 3000 об./хв протягом 5-10 хв. У ході вивчення легкості нанесення полімерної маси на підложку поліетилентерефталатну з'ясовано, що на процес сушіння впливає товщина шару. Доведено, що зразки №№ 1-5 мають рівномірний, адгезивний шар і можуть бути використані для подальших досліджень. Основними технологічними показниками є товщина шару 0,40 мм, час центрифугування 5-10 хв за 3000 об./хв, однорідність (перемішування 15 хв за 36 об./хв, якірна мішалка). Експериментально з'ясовано, що для отримання товщини шару 0,40 мм треба наносити 0,03 г зразка на 1 см² підложки. Полімери в концентрації 10 % забезпечують оптимальні технологічні показники. Для підтвердження цього було вивчено залежність в'язкості формувального розчину від концентрації / співвідношення полімерів. Доведено, що технологічні показники гомогенності, однорідності безпосередньо впливають на якість отриманого продукту. З огляду на те, що до складу модельних зразків можливе введення важкорозчинних речовин, нами проведено експеримент щодо седиментації їх у полімерному розчині. З'ясовано, що введені до розчину полімеру АФІ мають різні значення швидкості (часу) седиментації, що, ймовірно, пов'язано зі ступенем розчинності. Крім того, концентрація полімеру у формувальних розчинах також впливає на швидкість седиментації АФІ. Що вища в'язкість, то повільніше осідають частинки АФІ.

Висновки. У ході дослідження з'ясовано, що задовільні показники фізико-механічних властивостей здатні забезпечити якість технології одержання полімерної маси як основи вибору полімерного покриття для отримання гідрогелю з анестезувальною, антибактеріальною та антимікробною дією. Основними технологічними показниками було визначено товщину шару (0,40 мм), час центрифугування (5-10 хв за 3000 об./хв), однорідність (перемішування 15 хв за 36 об./хв, якірна мішалка). Отримані результати будуть використані для розроблення складу й технології одержання фармацевтичної композиції з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

Ключові слова: активний фармацевтичний інгредієнт; гідрогель; полімерна основа; фізико-механічні показники; спосіб введення

A. M. Solomennyi¹, A. O. Drozdova², L. L. Davtyan²

¹ Ukrainian Military Medical Academy

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Determination of the physical and mechanical indicators of the polymer base and the optimal method of introducing active pharmaceutical ingredients into the base composition

Treatment of wounds and wound infection remains an urgent medical problem today, especially in conditions of constant hostilities. Hydrogel bandages are quite effective means for local treatment of wounds, which are able to have a complex therapeutic effect and do not require frequent replacement in the process of medical supply to military personnel. Taking into account the relevance of this topic, our research is aimed at developing a hydrogel bandage with lidocaine hydrochloride, ceftriaxone and metronidazole.

Aim. To study the physical and mechanical parameters of the polymer base and determine the optimal method for introducing active pharmaceutical ingredients (APIs) into the base composition.

Materials and methods. The study materials were APIs (lidocaine hydrochloride, ceftriaxone, metronidazole) and excipients. Physical and mechanical research methods were used in the work.

Results and discussion. In order to develop the optimal technology for obtaining the polymer mass and determining technological indicators, we studied the indicators of physical and mechanical properties. Indicators of breaking force and relative elongation depend on such technological characteristics as homogeneity, uniformity of application on the substrate, the absence of air bubbles. It was found that the higher the physical and mechanical parameters, the higher the quality of the polymer mass applied to the substrate. Therefore, after obtaining a homogeneous mass it is necessary to deaerate air bubbles by centrifugation (No. 1-5) at 3000 rpm for 5-10 min. During the study of the ease of application of the polymer mass on the polyethylene terephthalate substrate, it was found that the drying process was affected by the thickness of the layer. It was proven that samples No. 1-5 had a uniform, adhesive layer and could be used for further research. The main technological indicators were the layer thickness of 0.40 mm, the centrifugation time of 5-10 min at 3000 rpm, homogeneity (mixing for 15 min at 36 rpm, an anchor stirrer). It was experimentally found that to obtain a layer thickness of 0.40 mm, it was necessary to apply 0.03 g of the sample per 1 cm² of the substrate. We proved that polymers in the concentration of 10 % provided the optimal technological indicators. To confirm this, the dependence of the viscosity of the forming solution on the concentration / ratio of polymers was studied. We found that the technological indicators of homogeneity and uniformity directly affected the quality of the resulting product. Taking into account the fact that it was possible to introduce poorly soluble substances into the composition of model samples we conducted an experiment on their sedimentation in a polymer solution. It was found that APIs introduced into the polymer solution had different values of the sedimentation rate (time), which was probably related to the degree of solubility. In addition, the polymer concentration in the forming solutions also affected the sedimentation rate of API. The higher the viscosity, the slower the API particles settled.

Conclusions. It has been found in the course of the study that satisfactory indicators of physical and mechanical parameters can ensure the quality of the polymer mass production technology as the base for choosing a polymer coating for obtaining a hydrogel with anesthetic, antibacterial, and antimicrobial effects. The main technological indicators determined are the layer thickness (0.40 mm), the centrifugation time (5-10 min at 3000 rpm), homogeneity (mixing for 15 min at 36 rpm, anchor stirrer). The results obtained will be used to develop the composition and the manufacturing technology for a pharmaceutical composition with lidocaine hydrochloride, ceftriaxone and metronidazole.

Key words: active pharmaceutical ingredient; hydrogel; polymer base; physical and mechanical indicators; method of administration

Вступ. Лікування ран та ранової інфекції залишається актуальною медичною проблемою сьогодення, особливо в умовах постійних бойових дій. Досить ефективними засобами для лікування ран є гідрогелеві пов'язки, які здатні покривати ранову поверхню, здійснювати комплексний терапевтичний ефект та є доволі зручні у використанні, мають антибактеріальні, протизапальні та антимікробні властивості, а також не вимагають частої заміни в процесі медикаментозного забезпечення військовослужбовців. З огляду на актуальність цієї тематики наше дослідження спрямоване на розроблення нової лікарської форми у вигляді гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

У роботах Л. Л. Давтян [1, 2] обґрунтовано створення ЛЗ пролонгованої дії (лікарські плівки – стоматологічні, дерматологічні, гінекологічні) на основі полімерного носія. Автори розглядають лікарські плівки як лікарські форми для трансдермального, букального та інтравагінального введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Основними вимогами, що висувають до основи, є гідрофільність, біосумісність із тканинами / слизовими оболонками, відсутність місцево подразнювальної, алергічної дії, осмотична активність, здатність до легкої аплікації / безболісного зняття з ранової поверхні тощо [3].

Розробка полімерної основи. Розробляючи полімерну матрицю, обов'язково враховують такі показники, як фізико-хімічні та фізико-механічні властивості системи, створення депо для АФІ в системі, добір активаторів вивільнення та всмоктування АФІ [4]. Як полімерні матеріали нами розглянуто гідрофільні полімери. Це пов'язано з тим, що швидкість вивільнення полярних АФІ з матриці збільшується зі зростанням полярності полімеру [1], що підтверджує

перспективність використання гідрофільної матриці. У гідрофільній основі розчинність АФІ значно вища, ніж у разі використання неполярних композицій, із цим збільшуються коефіцієнт дифузії та коефіцієнт розподілу між мембраною і шкірою.

У роботах учених наведено склад композицій на основі природних і синтетичних полімерів [1, 5]. Для підвищення адгезії автором [6] запропоновано створити матрицю на основі синтетичного полівінілпіролідону (ПВП) з молекулярною масою ПВП_{12,5} та ПВП₃₆₀.

З метою створення науково-практично обґрунтованого оптимального складу із заданими фізико-хімічними й технологічними властивостями нами вирішено взяти за основу розробки полімерних композицій Л. Л. Давтян та її учнів [1, 7-12]. Тому полімерну основу одержували, поєднуючи розчини полімерів і потім додаючи пластифікатори. Розчини полімерів готували на воді очищеній. Додавання спирту етилового (до кінцевого продукту) залежало від технологічних характеристик отриманої композиції. Завдяки спирту етиловому можна регулювати в'язкість розчину полімеру й зменшити час висушування готової продукції.

Зважаючи на медико-біологічні вимоги до розробленої композиції (клеючість, біосумісність, біорозчинність), обрали природні полімери – натрію карбоксиметилцелюлозу (Na-КМЦ) та карбоксиметилцелюлозу (КМЦ). Ці полімери широко застосовують у медичній практиці як гелеутворювачі, стабілізатори тощо. Як пластифікатори використали пропіленгліколь (ПГ), гліцерин, поліетиленоксид (ПЕО-400). Вибір концентрацій як полімерів, так і пластифікаторів здійснено на основі даних експериментальних робіт Л. Л. Давтян та її учнів: для полімерів 3-10 %, для пластифікаторів 5-35 %. У роботах [1, 7-9] доведено,

що один полімер у складі композиції може забезпечити певні фізико-механічні й технологічні характеристики готового продукту, але оптимальним є використання 2-х і більше полімерів.

Мета роботи – дослідити фізико-механічні показники полімерної основи та визначити оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи, отримати гідрогель з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження слугували АФІ (лідокаїну гідрохлорид, цефтриаксон, метронідазол) та допоміжні речовини (Na-КМЦ, КМЦ, ПГ, гліцерин, ПЕО-400, спирт етиловий).

Фізико-механічні дослідження гідрогелю виконували відповідно до розроблених методичних рекомендацій [13].

Визначення міцності на розрив. Для визначення сили, здатної розірвати плівку, використовували метод розтягнення. Відрізок плівки завдовжки 3 см, вирізаний у формі лопаточки завширшки 1 см по краях та 0,5 см посередині, щільно фіксують у затискачах, один з яких статично закріплюють у штативі, а до іншого під'єднують контейнер, який повільно зі сталою швидкістю наповнюють рідиною. У момент розриву перекривають клапан системи й зважують контейнер на вагах.

Міцність гідрогелю виявляли методом визначення навантаження на одиницю площі, що необхідна для занурення стрижня відомої площі поперечного перерізу в досліджуваний гелеподібний продукт на певну глибину. Стрижень з відомим поперечним перерізом фіксують у штативі в напрямній трубці. Під стрижень поміщають кріогель так, щоб його нижня частина тільки торкалась поверхні. Масу стрижня збільшують за допомогою вантажів відомої маси доти, доки він не почне проникати в гель. Після проникнення стрижня в кріогель на глибину 1,5 см дослідження завершують. Механічну міцність гелю розраховують за формулою (1):

$$F = \frac{m \times 10}{S_{\text{ст}}}, \quad (1)$$

де F – механічна міцність кріогелю, кН/мм²;

m – загальна маса використаних вантажів та стрижня, г;

$S_{\text{ст}}$ – площа поперечного перерізу стрижня, мм².

Відносне видовження. Фізико-механічний показник зусилля на розривання безпосередньо пов'язаний з такою характеристикою еластичності, як відносне видовження. Його визначали за різницею довжин зразків плівок до і після визначення показника зусилля на розривання за формулою (2):

$$E = \frac{L_1 - L_0}{L_0} 100 \%, \quad (2)$$

де: E – відносне видовження, %;

L_1 – довжина після розривання, мм;

L_0 – початкова довжина зразка, мм.

Сила адгезії. Гідрогель (зріз завтовшки 1 мм) наносять на підложку (скло) і визначають роботу відриву

плівки від поверхні. Скальпелем роблять паралельні надрізи до отримання решітки з 25 квадратів з відстанню між лініями надрізу 1 мм. Силу адгезії визначають за кількістю зчеплених із підложкою квадратів, які не осипаються протягом прорізання і тертя тупою стороною скальпеля після висихання плівки. Повне відлущування плівки від підложки спостерігали візуально.

Еластичність (здатність повертатись до вихідних розміру та форми після пружної деформації, викликаної відносно невеликим навантаженням) характеризує міцність гелю (сила, яка викликає його руйнування).

Вимірювання товщини системи здійснювали за допомогою товщиноміру КИ (ДЕСТ 6507-78) з точністю до 10 мкм.

Результати та їх обговорення. У ході попередніх досліджень [10, 11, 14] було обґрунтовано вибір основи полімерного покриття для отримання гідрогелю з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом. На цьому етапі нашого дослідження вивчено фізико-механічні показники полімерної основи, адже для розробки лікарського засобу для апікаційної терапії обов'язковою умовою є аналіз фізико-механічних властивостей основи.

З'ясовано, що такі технологічні фактори, як однорідність змішування, відсутність бульбашок повітря (якість деаерації) суттєво впливають на їхні фізико-механічні параметри. Так, бульбашки повітря, неоднорідність товщини шару сприяють зменшенню показника зусилля на розрив за рахунок збільшення розриву полімерної маси за мінімального навантаження. Отже, задовільні показники фізико-механічних властивостей здатні забезпечити якість технології отримання полімерної маси.

З метою розробки оптимальної технології отримання полімерної маси та визначення технологічних показників – однорідність змішування (тривалість змішування), якість деаерації (тривалість центрифугування), товщина шару – нами вивчено показники фізико-механічних властивостей, зокрема зусилля на розрив та відносне видовження. Для цього було змодельовано серії полімерної маси з урахуванням вищенаведених технологічних факторів. У табл. 1 наведено показники фізико-механічних властивостей полімерної основи залежно від технологічних факторів:

- модельні зразки №№ 1-5 – час центрифугування 5-10 хв за 3000 об./хв, однорідність (перемішування 15 хв за 36 об./хв, якірна мішалка), товщина шару 0,40 мм;
- модельні зразки №№ 6 і 7 – час центрифугування 15-20 хв за 3000 об./хв, однорідність (перемішування 15 хв за 50 об./хв, якірна мішалка), товщина шару 0,50 мм;
- модельні зразки №№ 8-10 – час центрифугування 5-10 хв за 3000 об./хв, однорідність (перемішування 15 хв за 36 об./хв, якірна мішалка); товщина шару 0,35 мм.

У розробці зазначеної лікарської форми основним фізико-механічним показником є відносне видовження

Таблиця 1
Фізико-механічні властивості полімерної основи
(P 95 %; $t = 2,78$; \bar{X} ; $n = 5$)

№ з/п зразка	Серія	Зусилля на розрив, кгс/см ²	Відносне видовження, %
1	060219	80,4 ± 0,8	90,2 ± 0,1
2	130219	80,6 ± 0,3	90,4 ± 0,2
3	060319	81,1 ± 0,3	91,3 ± 0,1
4	280319	81,2 ± 0,2	91,1 ± 0,1
5	040419	81,1 ± 0,3	91,4 ± 0,3
6	060219	71,2 ± 0,3	82,5 ± 0,2
7	130219	70,4 ± 0,2	81,8 ± 0,1
8	060219	79,1 ± 0,2	87,3 ± 0,3
9	130219	79,4 ± 0,1	89,4 ± 0,1
10	280319	79,3 ± 0,1	88,3 ± 0,1

та зусилля на розрив. Це зумовлено тим, що клейка маса, яку наносять на підложку, повинна мати еластичність.

Еластичність маси забезпечує нанесення препарату не тільки на підложку, але й на поверхню рани. Крім того, завдяки еластичності маси препарат можна наносити на підложку, яка є як еластичним матеріалом, так і целофаном.

Показники фізико-механічних властивостей (зусилля на розрив та відносне видовження) залежать від таких технологічних характеристик, як однорідність, рівномірність нанесення на підложку, відсутність бульбашок повітря. Останні зменшують число показників фізико-механічних характеристик за рахунок утворення пор у масі, що призводить до зміни відносного видовження та зусилля на розрив. Що вищі показники, наведені в табл. 1, то якісніша полімерна маса, яку наносять на підложку. Тому після отримання гомогенної маси треба проводити деаерацію пухирців повітря шляхом центрифугування (№№ 1-5) за 3000 об./хв протягом 5-10 хв.

У подальшому нами вивчено легкість нанесення полімерної маси на підложку поліетилентерефталату (табл. 2).

Результати даних табл. 2 свідчать, що на процес сушіння впливає товщина шару. Доведено, що зразки №№ 1-5 мають рівномірний, адгезивний шар і можуть бути використані для подальших досліджень. Основними технологічними показниками є товщина шару 0,40 мм, час центрифугування 5-10 хв за 3000 об./хв, однорідність (перемішування 15 хв за 36 об./хв, якірна мішалка). Експериментально з'ясовано, що для отримання товщини шару 0,40 мм необхідне нанесення 0,03 г зразка на 1 см² підложки.

Досить важливим є визначення такого показника, як в'язкість розчину, що впливає на формування полімерної основи.

Концентрація полімеру у формувальних розчинах є важливим технологічним показником, який може впливати як на в'язкість розчинів, швидкість гелутворення, швидкість седиментації твердих частинок тощо, так і на фізико-механічні показники готового продукту. Для забезпечення технологічної якості отриманого готового продукту треба визначити оптимальний показник в'язкості розчину.

Нами доведено, що полімери в концентрації 10 % забезпечують оптимальні технологічні показники. Для підтвердження цього експерименту було вивчено залежність в'язкості формувального розчину від концентрації / співвідношення напівполімерів (рис.). Номери модельних зразків відповідають номерам зразків, що їх наведено в нашому дослідженні [10].

З метою вивчення впливу в'язкості розчинів на процес формування гідрогелю на основі попереднього експерименту обрано концентрацію полімерів від 3 до 10 % у різних співвідношеннях концентрацій.

Згідно з літературними даними [15] в'язкість полімерної композиції, яка не перевищує 80 Па·с, є оптимальною для виготовлення гідрогелю. Високі показники в'язкості свідчать про студнеподібну консистенцію

Таблиця 2

Технологічні параметри нанесення полімерної маси

Технологічні параметри процесу	Характеристика маси
зразки №№ 1-5	
Нанесення за кімнатної температури (15-25 °C)	Маса наноситься добре, рівномірно
Висушування за кімнатної температури (15-25 °C) протягом 24 год	Сушіння рівномірне. Адгезія достатня
Висушування за температури (50-60 °C) протягом 2 год	Сушіння рівномірне. Адгезія достатня
зразки №№ 6 і 7	
Нанесення за кімнатної температури (15-25 °C)	Маса наноситься добре, рівномірно
Висушування за кімнатної температури (15-25 °C) протягом 24 год	Нерівномірне сушіння. Є адгезія маси
Висушування за температури (50-60 °C) протягом 2 год	Сушіння рівномірне. Адгезія достатня
зразки №№ 8-10	
Нанесення за кімнатної температури (15-25 °C)	Маса наноситься добре, рівномірно
Висушування за кімнатної температури (15-25 °C) протягом 24 год	Сушіння рівномірне. Адгезія достатня
Висушування за температури (50-60 °C) протягом 2 год	Сушіння рівномірне. Адгезія достатня

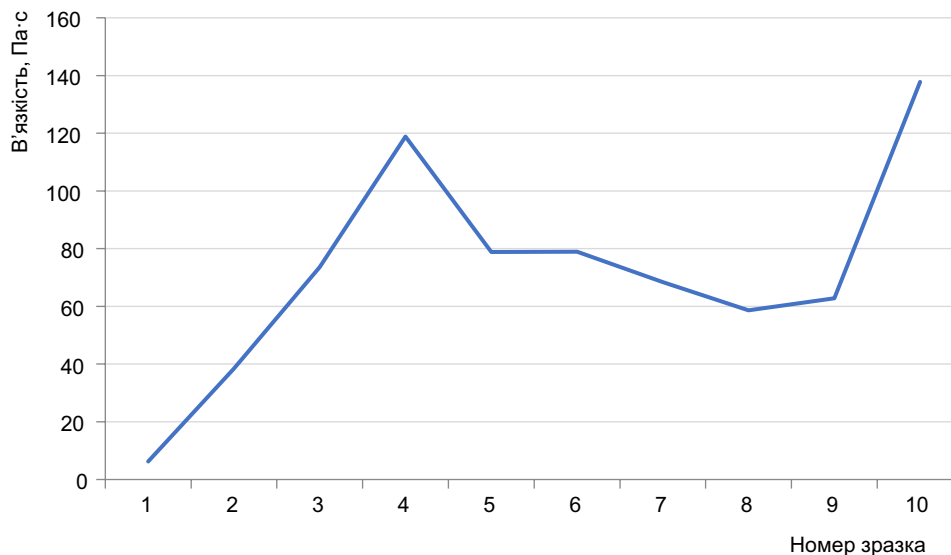


Рис. Графічна залежність в'язкості формувального розчину від концентрації / співвідношення напівполімерів (номери зразків відповідають номерам у нашому дослідженні [10])

полімерного розчину, що утруднює процес формування розчину.

Нами з'ясовано, що технологічні показники гомогенності, однорідності безпосередньо впливають на якість отриманого продукту. З огляду на те, що до складу модельних зразків можливе введення важкорозчинних речовин, проведено експеримент щодо седиментації їх у полімерному розчині.

Рішення щодо проведення цього експерименту зумовлено тим, що за рівномірної седиментації можна отримати гомогенну, однорідну масу, яка відповідає вимогам до технологічної якості. За нерівномірної седиментації важкорозчинних речовин до полімерної маси їх треба вводити у формі розчину.

Час седиментації оцінювали візуально за секундоміром. До складу основи метронідазол введено в кількості 1 %. Така концентрація відповідає концентрації метронідазолу у складі відповідних препаратів, які є на фармацевтичному ринку. Результати експериментальних досліджень наведено в табл. 3.

З аналізу даних табл. 3 видно, що введені до розчину полімеру АФІ мають різні значення швидкості (часу) седиментації, що, ймовірно, пов'язано зі ступенем розчинності.

Крім того, концентрація полімеру у формувальних розчинах також впливає на швидкість седиментації АФІ. Що вища в'язкість, то повільніше осідають частинки АФІ.

Результати дослідження дозволяють висувати про оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи – у формі розчину.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. З'ясовано, що задовільні показники фізико-механічних властивостей здатні забезпечити якість технології отримання полімерної маси як основи вибору полімерного покриття для отримання гідрогелю з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

Таблиця 3

Вплив в'язкості модельних зразків на швидкість седиментації введених АФІ

Номер модельного зразка (відповідають номерам табл. 1)	Початок візуальної седиментації введених АФІ, хв
	метронідазол 1 % на масу
1	7
2	15
3	32
4	76
5	35
6	36
7	30
1	2
8	25
9	28
10	96

2. Доведено, що основними технологічними показниками є товщина шару 0,40 мм, час центрифугування 5-10 хв за 3000 об./хв, однорідність (перемішування 15 хв за 36 об./хв, якірна мішалка). Експериментально доведено, що для отримання товщини шару 0,40 мм треба нанести 0,03 г зразка на 1 см² підложки.

3. Концентрація полімеру у формувальних розчинах впливає на швидкість седиментації АФІ. Що вища в'язкість, то повільніше осідають частинки АФІ. Отже, за результатами дослідження можна зробити висновок, що оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи – у формі розчину.

4. Отримані результати будуть використані для розроблення складу й технології одержання фармацевтичної композиції з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії / під ред. проф. Р. С. Коритнюк. Київ : Основа, 2005. 90 с.
2. Давтян Л. Л., Голод А. С. Використання полімерів для створення нових лікарських засобів у формі плівок. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 5. С. 51–57.
3. Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1, Iss. 4. P. 37–39.
4. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури) / О. П. Шматенко та ін. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1, № 1. С. 50-63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.
5. Давтян Л. Л., Корытнюк А. Я., Дзюбан Н. Ф., Бирюкова С. В. Антимікробна активність лікарських плівок «Трикален» в залежності от времени высвобождения методом in vitro. *Вісник фармації*. 2001. № 3 (27). С. 155.
6. Ратушний С. В. Наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом : дис. канд. фармацевт. наук : 15.00.01. Київ, 2015. 177 с.
7. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Застосування полімерів у технології лікарських плівок. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2013. Вип. 22 (4). С. 369–376.
8. Давтян Л. Л., Воронкіна А. С. Оптимізація способу введення діючих речовин до основи лікарських плівок залежно від деяких перемінних факторів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1. С. 79–82.
9. Козіко В. О., Власенко І. О., Давтян Л. Л. Оптимізація технологічного процесу лікарських плівок по показнику в'язкості. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2007. Вип. 16, кн. 1. С. 606–611.
10. Rationale for Choosing the Basis for Early Coverage / O. Shmatenko et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2021. Vol. 12, Iss. 1. P. 103–108. DOI: <https://doi.org/10.51847/g1CIUwBeV3>.
11. Solomennyi A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines. *Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph*. Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 553–567. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.
12. Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 130–136.
13. Mundy L. M., Sahn D. F., Gilmore M. Relationships between Enterococcal Virulence and Antimicrobial Resistance. *Clin. Microb. Rev.* 2000. № 13. P. 513–522. DOI: 10.1128/CMR.13.4.513.
14. Solomennyi A. M. Mathematical substantiation of the technology of creating a pharmaceutical composition in the form of cryogel. *Pharmacophore*. 2021. Vol. 12, № 5. P. 98–105. DOI: <https://doi.org/10.51847/tIEfQhySJf>.
15. Гладух Е. В., Грубник И. М., Кухтенко Г. П. Влияние солюбилизатора ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло на структурно-механические свойства гелей карбопола. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. № 3 (25). С. 288–295.

REFERENCES

1. Korytniuk, R. S. (Eds.). (2005). *Tekhnolohiia ta biofarmatsevychni aspekty likars'kykh plivok antymikrobnoi dii*. Kyiv: Osнова.
2. Davtian, L. L., Holod, A. S. (2013). *Pharmaceutical journal*, 5, 51–57.
3. Tarasenko, V. O., Davtian, L. L., Solomennyi, A. M., Pidlisniy, O. V. (2020). Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*, 1 (4), 37–39.
4. Shmatenko, O. P., Pidlisniy, O. V., Prykhodko, T. V., Solomennyi, A. M., Prytula, R. L., Semenchenko, H. B., Takhtaulova, N. O. (2020). *Ukrainskyi zhurnal viiskovoi medytsyny*, 1 (1), 50-63. doi: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.
5. Davtian, L. L., Korytniuk, A. Ya., Dziuban, N. F., Biriukova, S. V. (2001). *Visnyk farmatsii*, 3 (27), 155.
6. Ratushnyi, S. V. (2015). *Naukova rozrobka skladu ta tekhnolohii likarskoho preparatu u formi transdermalnoi terapevtychnoi systemy z merkazolilom*. Candidate's thesis. Kyiv.
7. Vlasenko, I. O., Davtian, L. L. (2013). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka*, 22 (4), 1369-376.
8. Davtian, L. L., Voronkina, A. S. (2018). *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 11 (1), 79–82.
9. Koziko, V. O., Vlasenko, I. O., Davtian, L. L. (2007). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka*, 16 (book 1), 606–611.
10. Shmatenko, O., Kazmirchuk, A., Solomennyi, A., Syrota, P., Plieshkova, O., Davtian, L. (2021). Rationale for Choosing the Basis for Early Coverage. *Archives of Pharmacy Practice*, 12 (1), 103–108. doi: <https://doi.org/10.51847/g1CIUwBeV3>.
11. Solomennyi, A. M., Koval, A. S. (2020). Gel-making substances in technology of medicines. In *Conceptual options for the development of medical science and education : collective monograph*. (pp. 553–567). Riga: Baltija Publishing. doi: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.
12. Tarasenko, V., Solomennyi, A., Pidlisniy, A., Koval, A., Vaschuk, V., Shmatenko, A. et al. (2020). Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application. *Archives of Pharmacy Practice*, 11 (2), 130–136.
13. Mundy, L. M., Sahn, D. F., Gilmore, M. (2000). Relationships between Enterococcal Virulence and Antimicrobial Resistance. *Clin. Microb. Rev.*, 13, 513–522. doi: 10.1128/CMR.13.4.513.
14. Solomennyi, A. M. (2021). Mathematical substantiation of the technology of creating a pharmaceutical composition in the form of cryogel. *Pharmacophore*, 12 (5), 98-105. doi: <https://doi.org/10.51847/tIEfQhySJf>.
15. Gladukh, E. V., Hrubnyk, I. M., Kukhtenko, H. P. (2017). *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 3 (25), 288–295.

Відомості про авторів:

Соломенний А. М., кандидат фармацевт. наук, доцент кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія. E-mail: solomennyu@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-8321>

Дроздова А. О., докторка фармацевт. наук, доцентка кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. E-mail: drozdova82@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>

Давтян Л. Л., докторка фармацевт. наук, професорка, завідувачка кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. E-mail: ldavtian@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>

Information about authors:

Solomennyi A. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy. E-mail: solomennyu@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-8321>

Drozdova A. O. Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, associate professor of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine. E-mail: @ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>

Davtyan L. L., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine. E-mail: ldavtian@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>

Надійшла до редакції 27.01.2023 р.