

КАПИТЕЛ 11 / CHAPTER 11 ¹¹DEVELOPMENT OF A NEW DOSAGE FORM WITH POTENTIAL
ANTIBURN EFFECT ON THE MODEL OF THERMAL INJURIES IN RATS

DOI: 10.30890/2709-2313.2025-40-02-010

Вступ.

Актуальність теми дослідження обумовлена поширеністю опікових ушкоджень, які становлять одну з провідних причин травматизму як в побуті, так і на виробництві. Опіки є наслідком впливу термічних, хімічних, електричних або радіаційних факторів, що спричиняють значні структурні та функціональні порушення тканин. Їхнє лікування ускладнюється високим ризиком інфекційних ускладнень, формуванням патологічних рубців і тривалим відновленням уражених шкірних покривів [1].

На сучасному етапі розвитку медицини важливим завданням є вдосконалення підходів до місцевої терапії опікових ран, яка має забезпечити стимуляцію регенерації тканин, зменшення запальних процесів і прискорення загоєння. Наявні терапевтичні засоби часто характеризуються обмеженою доступністю через високу вартість, а також можливістю виникнення побічних реакцій, що зумовлює необхідність розробки нових ефективних препаратів.

Особливу перспективу в цьому напрямі становить використання лікарської рослинної сировини як джерела біологічно-активних речовин із регенераторними, протизапальними та антимікробними властивостями. Природне походження таких компонентів забезпечує їх високу біосумісність, знижує ризик побічних ефектів і сприяє створенню доступних та екологічно безпечних лікарських засобів [2, 3, 4, 5].

Метою роботи є вивчення лікарських рослин як перспективних об'єктів для розробки м'якої лікарської форми, спрямованої на полегшення симптомів опікових ушкоджень та оцінка протиопікової активності з використанням моделі рани IIb ступеня міжлопаткової ділянки у щурів.

¹¹ *Authors: Borysiuk Iryna, Valivodz Iryna, Molodan Yulia**Number of characters: 16029**Author's sheets: 0,40*



Методи дослідження. Для реалізації поставлених завдань у роботі було розроблено склад м'якої лікарської форми для місцевого лікування опіків. Результати експериментальних досліджень піддано статистичній обробці, а запропоновані методики контролю якості підтверджено як прийнятні на основі валідаційних досліджень відповідно до вимог ДФУ. Дослідження *in vivo* проведено із застосуванням моделі рани ІІб ступеня міжлопатковій ділянці у щурів.

11.1. Аналіз фармацевтичного ринку препаратів для лікування опіків

На сьогоднішній день на фармацевтичному ринку України налічується більше 54 лікарських засобів різних форм випуску, які застосовуються для МЛО. При цьому більшість препаратів, які призначаються при МЛО, представлені МЛФ – близько 78%, з яких лідирують мазі та креми (за Б. В. Фонсом, Т. А. Грошовим, 2019) [1].

Лікарські засоби для лікування опіків представлені на ринку України 12 країнами (рис. 1): Німеччиною (24 %), Польщею (13,5%), Швейцарією (13,3%), Австрією (8,4%), Хорватією (7,1%), Угорщина (6,6%), Йорданія (6,2%), Велика Британія (4,7%), Словенія (2,6%), Боснія і Герцеговина (2,5%), Естонія (2,2%) (рис. 1).

Більшість препаратів на вітчизняному ринку представлені МЛФ – 67%, рідкими ЛФ (розчини для зовнішнього застосування, емульсії та настоянки) – 23% ринку, розпилюваними ЛФ (аерозолі та спреї) – 7%, твердими формами випуску (порошки) - 2 % (рис. 2).

Серед м'яких лікарських форм домінують мазі – 53,5%, на другому місці – креми (23,3%), на третьому – гелі – 12,3%, на четвертому – лініменти – 10,9% (рис. 3) [2, 3, 7, 8].

Використання біоактивних речовин і лікарських рослин при лікуванні опіків відкриває нові перспективи для підвищення ефективності лікування. Подальші дослідження в цій галузі можуть призвести до розробки нових рослинних ліків,



Рис. 1 - Структуризація фармацевтичного ринку України в залежності від країни-постачальника



Рис 2 - Форми ЛЗ вітчизняного виробництва в терапії опікових уражень

які допоможуть швидше й ефективніше загоювати опіки. Застосування таких продуктів може позитивно вплинути на якість життя пацієнта та знизити ризик ускладнень при лікуванні опіків.



Рис. 3 - Розподіл м'яких лікарських форм

11.2. Обґрунтування вибору об'єкта дослідження з використанням методів *in silico*

Під час дослідження було проведено аналіз наукових джерел, який дозволив виділити траву деревію звичайного *Achillea millefolium* L. як один із перспективних об'єктів для створення нових лікарських форм для лікування опікових уражень.

Achillea millefolium L. - багаторічна трава родини Айстрові (Asteraceae). Висота варіює з 20 до 120 см. Кореневище повзуче, з тонким додатковим корінням. Стебло прямостояче, вгорі гіллясте, рідко вкрите волосками, в основі частково здерев'яніле. Листки перисто-лопатові, ланцетні. Квітки зібрані в суцвіття-щитки, що складаються з невеликих базальних кошиків (5-7 мм завдовжки, 3-5 мм завширшки), яйцеподібні або іноді кулясті. Плоди сім'янка. Це світлолюбна рослина, цвіте з червня по жовтень.

Хімічний склад. Листя деревію містить ефірну олію (близько 0,85%, серед яких найбільше: проазулену (до 30 %), L-камфора, цинеол (до 10 %), ефіри, бетапінен, L-лімонен та туйон каріофіллена), дубильні речовини (до 3%), поліфеноли (4,12% - 5,10%) і флавоноїдні комплекси, такі як апігенін, лютеолін-7-глікозид, рутин, лютеолін і гіперозид кверцетину (0,17% - 0,38%). До них належать. Крім



того, в ньому міститься 3,5-4,2 % дубильних речовин (галова кислота, галокатехін, катехін та епікатехін), феноли, що окиснюють (2,1-3,0 %), та гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, кавова, ферулова та п-кумарова) (0,75-1,16 %). Вміст вітаміну К варіюється від 0,38 до 0,45 %, а органічних кислот (еквівалент яблучної кислоти) - від 3,2 %. Аскорбінова кислота також присутня в концентрації 0,21%.

Фармакологічні властивості та застосування. Фармакологічні властивості та застосування Препарати на основі трави деревію мають виражену гемостатичну дію та ефективні за різних видів кровотеч, включно з кровотечами в кишківнику, легенях, носі, геморої, матці, яснах і ранах. У народній медицині рослину використовують як регулятор обміну речовин, що нормалізує функції організму в разі головного болю, безсоння, істеричних станів і нудоти. Її також використовують для лікування туберкульозу легень, малярії, діареї, нічного нетримання сечі, нормалізації менструального циклу та гінекологічних розладів.

Для прогнозування біологічної активності нами були обрані такі компоненти: риб'ячого жиру - ейкозапентаєнова (Eicosapentaenoic acid), докозагексаєнова (Docosahexaenoic acid) кислоти, обліпихової олії – пальмітинова кислота (Palmitic acid) та β - ситостерин (Beta-sitosterin) та м'ятної олії - ментол (Menthol) та ментон (Menthone), деякі показники активностей найбільш специфічних представлені в таблиці (табл. 1).

За результатами проведеного дослідження оптимальним є наступний рецептурний пропис:

Rp.: Extracti Achillea millefolium 40% 4 ml

Olei Jecoris 15,0

Olei Hippophae 3,0

Olivem 0,75

Olei Menthae 10 gtt.

M.f. linimentum

Da. Signa. Наносити під стерильну пов'язку на уражені ділянки шкіри.

Для оцінки якості лініментів використовують письмовий, сенсорний, фізичний і транспортний контроль. Допустиме відхилення маси не повинно перевищувати 5% (табл. 2).



**Таблиця 1 - Прогнозування біологічної активності за допомогою
програмного забезпечення SwissADME**

Компонент	Розчинність у	Біодоступність	Токсичність	Взаємодія з рецепторами	Механізм дії	Проникнення	Потенційна активація біологічних мішеней
Eicosapentaenoic acid (EPA)	Низька	Висока	Низька	Активація PPAR- α , PPAR- γ	Протизапальна, регенеративна	Хороше	Підтримка відновлення тканин, протизапальна
Docosahexaenoic acid (DHA)	Низька	Висока	Низька	Активація PPAR- α , PPAR- γ	Протизапальна, нейропротекторна	Хороше	Захист нервових клітин, антиоксидантні ефекти
Palmitic acid	Низька	Низька	Помірна	Прямий вплив на рецептори	Утворення мембран, підтримка клітинних структур	Низьке	Можливе спричинення інсулінової резистентності
Beta-sitosterin	Середня	Середня	Низька	Активація анти-канцерогенних механізмів	Антиканцерогенні, протизапальні	Помірне	Зменшення росту ракових клітин, регуляція гормонів
Menthol	Висока	Висока	Низька	Активація холодкових рецепторів	Протизапальна, знеболювальна	Хороше	Полегшення болю, зменшення свербіжу
Menthone							Покращення кровообігу, зменшення болю

На основі таблиці, виявлено, що отриманий зразок лініменту відповідає зазначеним вимогам ДФУ[9, 10].



Таблиця 2 - Основні показники органолептичного контролю лініментів

Параметри	Вимоги до якості
Зовнішній вигляд	Однорідна консистенція, достатня кількість рідини, характерна в'язкість
Колір	Помаранчевий або жовтувато-помаранчевий відтінок
Наявність включень	Відсутність або повне включень рідини та відшарування, можлива невелика кількість білих твердих частинок від емульгатору
Запах	Без сторонніх запахів, окрім м'ятного запаху

11.3. Оцінка протиопікової активності за допомогою моделі термічного опіку у щурів *in vivo*

Усім тваринам після попереднього видалення волосся моделювалась опікова рана ІІб ступеня в міжбрівній ділянці. Під наркозом медичним ефіром до шкіри тварин прикладали скляну пробірку з водою, нагрітою до 95 °С. Тривалість опромінення становила 20-25 секунд. Лікування починали наступного дня після нанесення опікової рани відповідно до плану експерименту. Процес лікування опікових ран проводили відкритим способом.

Протягом дослідження оцінювали загальний стан тварин, реєстрували зміни маси тіла, а також зовнішній вигляд, наявність і характер струпів, швидкість епітелізації ран і час їх повного загоєння.

Для досягнення цілей дослідження тварини були розподілені на дві групи:

Група І (контроль): після опіку щурів поміщали в стерильний бокс і проводили стандартне очищення ран за допомогою стерильних марлевих пов'язок і промивали хлоргексидином.

Група ІІ: після опіку щурів поміщали в стерильний бокс і на 2-й день починали місцеву обробку опікової рани з використанням експериментального зразка. Тварин було виведено з експерименту через 21 день після нанесення опікової рани і лікування. Порівняння процесу регенерації проводили в усіх експериментальних серіях.



Аналіз результатів показав, що у всіх піддослідних щурів після теплового впливу розвинулися типові опіки шкіри II^б ступеня. На 3-й день на місці ураження спостерігалось утворення неоднорідно товстого, пухкого, темного струпа. Оцінка процесу загоєння за методикою Л.Н. Попової показала, що площа рани зменшувалася більш ніж на 4% на день в експериментальній вибірці.

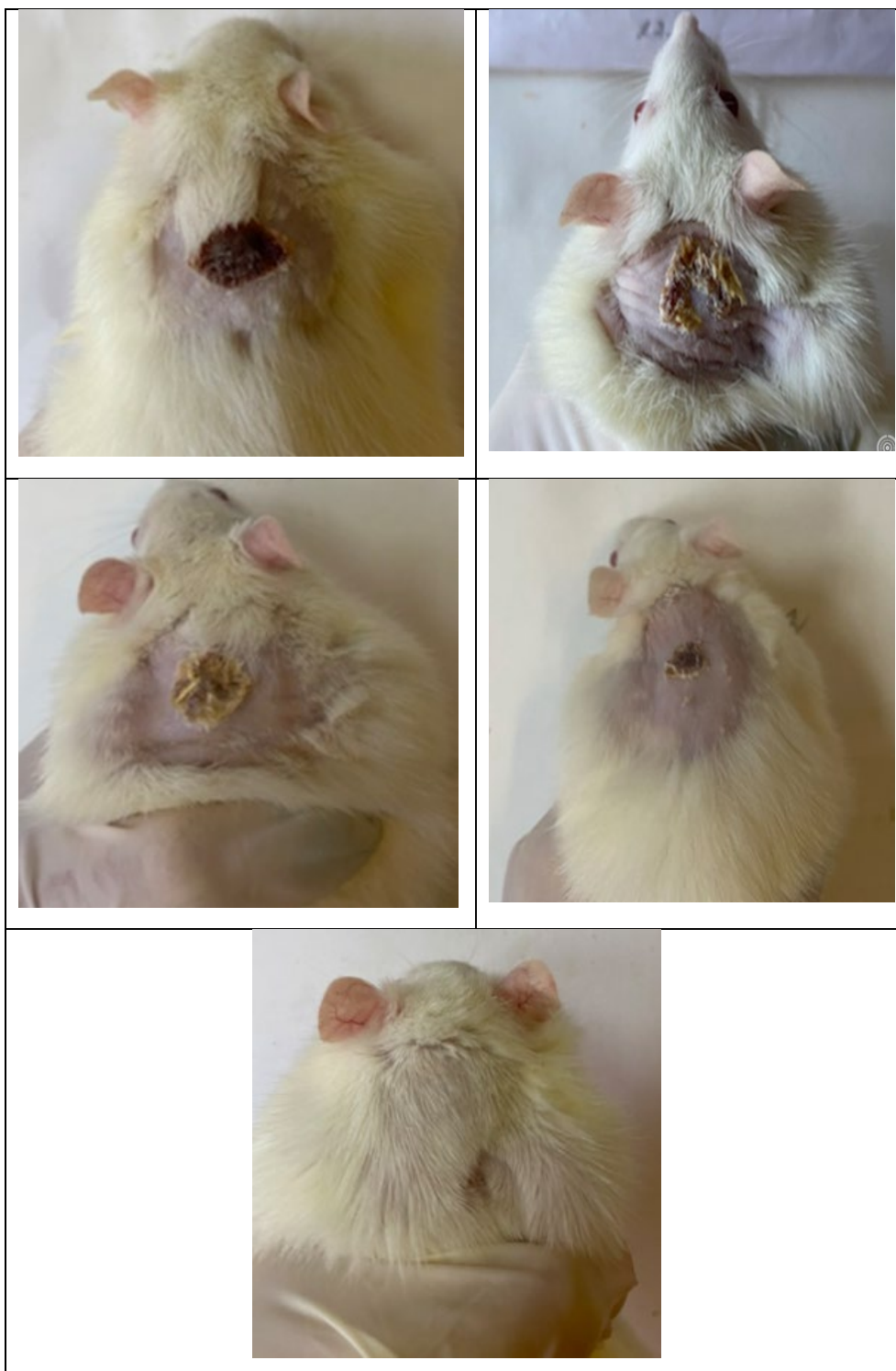


Рис. 4. Фотофіксація процесу загоєння опікових ран



З 5-го до 10-го дня швидкість зменшення площі рани сповільнювалася, що відповідає першій стадії ранового процесу (трансформація та ексудація). З 9 по 12 день, коли починається друга фаза загоєння (регенерація), площа ураження швидко зменшувалася, і повна епітелізація спостерігалася до 17 дня (рис. 4). У контрольній групі щурів, оброблених хлоргексидину біглюконатом, процес відновлення тривав довше. Окрім майже дворазового збільшення відсотка рубцевої тканини, значно збільшився час, протягом якого спостерігалася повна епітелізація. Таким чином, застосування випробуваного зразка прискорило очищення рани, прискорило процес відновлення і скоротило період загоєння на 5 днів. Крім того, застосування засобу запобігло утворенню грубих рубців і прискорило відновлення волосяного покриву дерми у піддослідних тварин.

Для вивчення процесу загоєння рани щодня в один і той самий час фотографували поверхню опікової рани. Для кожної фотографії лінійку поміщали на тій самій відстані від об'єктива, що й рану, і паралельно до поверхні рани.

Висновки

1. На основі аналізу наукових джерел було узагальнено дані за темою дослідження. Біоактивність досліджуваних речовин, включно з фармакокінетичними властивостями, проникністю для біомембран, потенційною біодоступністю та взаємодією з мішенями організму, оцінювали за допомогою програми SwissADME.

2. Проаналізовано сучасний стан виробництва рослинних екстрактів і розглянуто технічні аспекти їх отримання та очищення. Особливу увагу приділено вибору методів екстракції, що забезпечують максимальне збереження біологічно активних компонентів.

3. Визначено оптимальну лікарську форму - лініменту для лікування опікових уражень з урахуванням зручності застосування, високої біодоступності діючої речовини та ризику мінімального подразнення пошкодженої шкіри.



4. Виконано прогнозування біоактивності препарату *in vivo* на щурах. Дослідження проводили на експериментальній моделі термічних опіків у лабораторних тварин, що дало змогу оцінити ефективність препарату в умовах реальної патології.