

Opportunities for Optimizing Chronic Wound Management in a Pharmacy Setting

Kecseti (Kinda) Andrea¹, Májai Erzsébet², Barabás Enikő³, Kecseti István⁵, Fülöp Ibolya², Sipos Emese⁴

¹⁻⁴George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Targu Mures; ¹Doctoral School of Medicine and Pharmacy, ²Department of Toxicology and Biopharmacy, ³Department of Cell Biology and Microbiology, ⁴Department of Pharmaceutical Industry and Biotechnologies; ⁵Softech Srl

Abstract • This study aimed to identify solutions that could make semi-solid magistral preparations more effective, safer, and more patient-centered in the treatment of chronic wounds. First, the three semi-solid bases most commonly used in pharmacy practice were prepared. Subsequently, their physicochemical properties, including viscosity, consistency, and pH, were evaluated. In addition, an artificial intelligence (AI)-based application was developed to support personalized treatment. The application classifies wounds into four groups based on their appearance and then assigns an appropriate pH range according to wound severity, thereby assisting in the adjustment of the pH of the preparations. The pH of chronic wounds varies with wound severity and often differs from the physiological pH of healthy skin. By estimating wound pH using AI, it becomes possible during pharmaceutical compounding to adjust the pH of the formulation to a level that is more conducive to wound healing. Our results indicate that the characteristics of the semi-solid base should be considered in the treatment of chronic wounds, as, in addition to the active ingredient, they may influence therapeutic efficacy and support the healing process. The application developed to estimate wound-associated pH ranges achieved an 84% accuracy rate in wound classification, which is encouraging. Nevertheless, it should be regarded solely as a decision-support tool intended to facilitate the evaluation process, while the final clinical decision remains the responsibility of the attending physician and pharmacist.

Keywords • insulin, pH, chronic wounds, artificial intelligence

DOI: 10.2478/orvtudert-2025-0008

Bulletin of Medical Sciences 2025, 98(1): 101–112

Introduction

Chronic wounds affect a large number of patients worldwide, and their effective management remains a significant clinical challenge. Based on their etiology, chronic wounds can be classified into several categories, including arterial, venous, diabetic, and pressure ulcers [1]. Their

development is typically associated with comorbidities such as diabetes mellitus, chronic venous insufficiency, and morbid obesity. A common feature of these wounds is prolonged healing despite appropriate treatment [2,3].

In pharmacy practice, several magistral formulations are used for the treatment of chronic wounds. As the starting point of our research, we selected a preparation prescribed by physicians and prepared in several pharmacies in Târgu Mureș. This magistral formulation contains insulin as the primary active ingredient incorporated into an *Unguentum simplex* base, resulting in a medicated ointment.

Insulin is primarily known for its role in the treatment of diabetes mellitus. However, beyond its glucose-regulating function, it also promotes the regeneration of damaged skin tissue, as it is a polypeptide belonging to the

Corresponding author

Májai Erzsébet

George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Targu Mures, Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology and Biopharmacy
Gheorghe Marinescu, 38, Târgu Mureș
540139, Romania
erzsebet.fogarasi@umfst.ro

growth factor family [4]. Insulin stimulates cell proliferation, accelerates cell migration, and regulates the release of inflammatory cytokines, thereby facilitating wound healing [2]. Studies have demonstrated that although topical insulin promotes wound healing, its local application does not affect blood glucose levels in either diabetic or non-diabetic patients [5].

Chronic wounds and ulcers can be categorized into several stages according to their severity. Stage 1 is characterized by localized temperature elevation and skin discoloration. Stage 2 typically involves partial-thickness skin loss. Stage 3 is characterized by full-thickness skin loss, whereas in Stage 4, exposure of tendons, muscles, and bone tissue is common [6].

According to the literature, wound pH is a strong indicator of wound status. Wound progression is associated with increasing pH values, resulting in a progressively more alkaline environment. Based on severity, wounds can be classified into four stages, each characterized by a distinct pH range. The pH of Stage 1 ulcers remains close to that of healthy skin (pH 4.8–6.0), typically ranging between 5.4 and 5.6. As wound severity increases, pH values rise correspondingly: the average pH of Stage 2 wounds is approximately 6.9, increasing to 7.6 in Stage 3, and reaching values between 8 and 9 in Stage 4. Furthermore, well-healing wounds are characterized by an average pH of approximately 6.91, whereas poorly healing wounds tend to exhibit alkaline conditions, with an average pH of 7.42. Lowering the pH of chronic wounds has been shown to accelerate the healing process [7–9]. The increased presence of bacteria frequently contributes to elevated wound pH, further impairing healing [10].

Appropriate adjustment of the pH of insulin-containing topical formulations offers an opportunity to develop a combination therapy with considerable potential for chronic wound management. Several research initiatives are currently investigating this approach, suggesting that reducing wound pH may accelerate healing [8,9]. In a study published in 2023, Zong Y. and colleagues investigated a chitosan hydrogel capable of real-time wound pH monitoring and pH-responsive drug release. Their findings demonstrated accelerated healing of diabetic wounds through increased vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and reduced levels of reactive oxygen species within the wound microenvironment [11]. In another study evaluating a similar pH-responsive dressing in animal models, the wound-healing rate

reached 94.88% by day 14. In this system, drug release was likewise regulated by pH changes [12]. In a study published in 2026, an artificial intelligence-based system was employed to analyse and classify wound pH values. A microneedle patch monitored wound pH, and the wounds were subsequently categorized into four groups according to the severity of pathogen infection using artificial intelligence. Based on the classification results, photothermal therapy was administered, resulting in the elimination of more than 98% of pathogens [13]. Eliminating wound-healing-inhibiting bacteria was also the focus of studies utilizing Carbopol-based hydrogel patches containing methylene blue. These patches are capable of monitoring wound pH; while the active ingredient is released gradually at low pH values, rapid release occurs under alkaline conditions, facilitating pathogen eradication and accelerating wound healing [10].

The present study is likewise based on the critical role of pH in wound healing; however, rather than developing a novel therapeutic system, we focused on optimizing existing pharmaceutical practices.

Objective

The primary objective of this experimental study was to develop a method that facilitates the selection of a compounding vehicle with suitable properties for the patient-specific treatment of chronic wounds. Our aims included evaluating topical base formulations that can be prepared in a pharmacy setting, comparing their advantages and limitations, and exploring the potential of artificial intelligence to further optimize these formulations. We also investigated the effect of active ingredient incorporation on the pH of the different base formulations.

Materials and Method

In the first phase of the study, three different types of compounding vehicles were prepared (**Table 1**).

Viscosity and consistency analyses were performed on the prepared compounding vehicles. Viscosity measurements, for the three compounding vehicles, were carried out at room temperature (28°C) using a rotational viscometer (Fungilab Viscolead Series Advanced, Geass, Turin, Italy). An R6 spindle was employed for all mea-

Table 1. Composition of the compounding vehicles.

Compounding Vehicle	Type	Composition (per 100 g)	Visual Appearance (Top View)
Cream	Hydrophilic	Sodium lauryl sulfate 1.6 g Paraffin oil 8 g Cetyl alcohol 14.4 g Vaseline 15.4 g Distilled water 60.6 g	
Ointment	Hydrophobic	Lanolin 10 g Vaseline 90 g	
Gel	Hydrophilic	Carbopol 1 g Glycerin 10 g Distilled water 88.6 g Sodium hydroxide 10% 0.4 g	

surements. The procedure was initiated at a rotational speed of 1.5 rpm, which was gradually increased first in 0.5-rpm increments and subsequently in 1-rpm increments up to 5 rpm, resulting in a total of 11 measurements. The rotational speed was then decreased stepwise back to the initial value of 1.5 rpm.

Consistency measurements were also performed at room temperature using a manual penetrometer. For each formulation, six measurements were conducted using weights ranging from 2 g to 7 g, with the applied mass increased by 1 g in each successive measurement.

In parallel, an artificial intelligence (AI)-based application was developed to assist in classifying chronic wounds into four severity stages. Chronic wounds are known to be classifiable into distinct stages based on their clinical appearance and condition [14]. Following classification, the application assigns each stage to a corresponding pH interval (Stage 1: pH 5.5–6.5; Stage 2: pH 6.5–7.5; Stage 3: pH 7.5–8.5; Stage 4: pH > 8.5). The pH ranges associated with each stage were established based on literature data [7–9]. For each analyzed image, the application displays the probability of the wound belonging to each stage.

The AI model is based on a pre-trained, open-source, three-billion-parameter, two-dimensional convolutional neural network that was further optimized using transfer

learning. Training was performed using an open-access dataset that had been pre-classified into four categories corresponding to the four wound stages. The neural network was trained using 88% of the dataset (4,200 images equally distributed among the four categories [15]), validated using 8% of the data at the end of each training epoch, and tested on the remaining 4% after completion of the training process. Model optimization was performed using a gradient descent algorithm.

To implement the AI-based application effectively, it was necessary to investigate how different compounding vehicles influence pH values after incorporation of the active ingredient. Therefore, pH measurements were performed on formulations containing insulin. Since the starting point of the study was an insulin-containing ointment routinely prepared in pharmacies, the same insulin concentration was applied in all formulations. Specifically, 0.6 mL of insulin solution was incorporated into 20 g of each compounding vehicle, corresponding to a final insulin concentration of 0.01 w/w (0.01 g of substance in 100 g of the final preparation). Human recombinant insulin (*Humulin®* R) was used throughout the study. The pH was measured using an automatic pH meter (Hanna Instruments HI2020-02, Woonsocket, RI, USA). As expected, the incorporated insulin did not significantly affect the pH of the compounding vehicles.

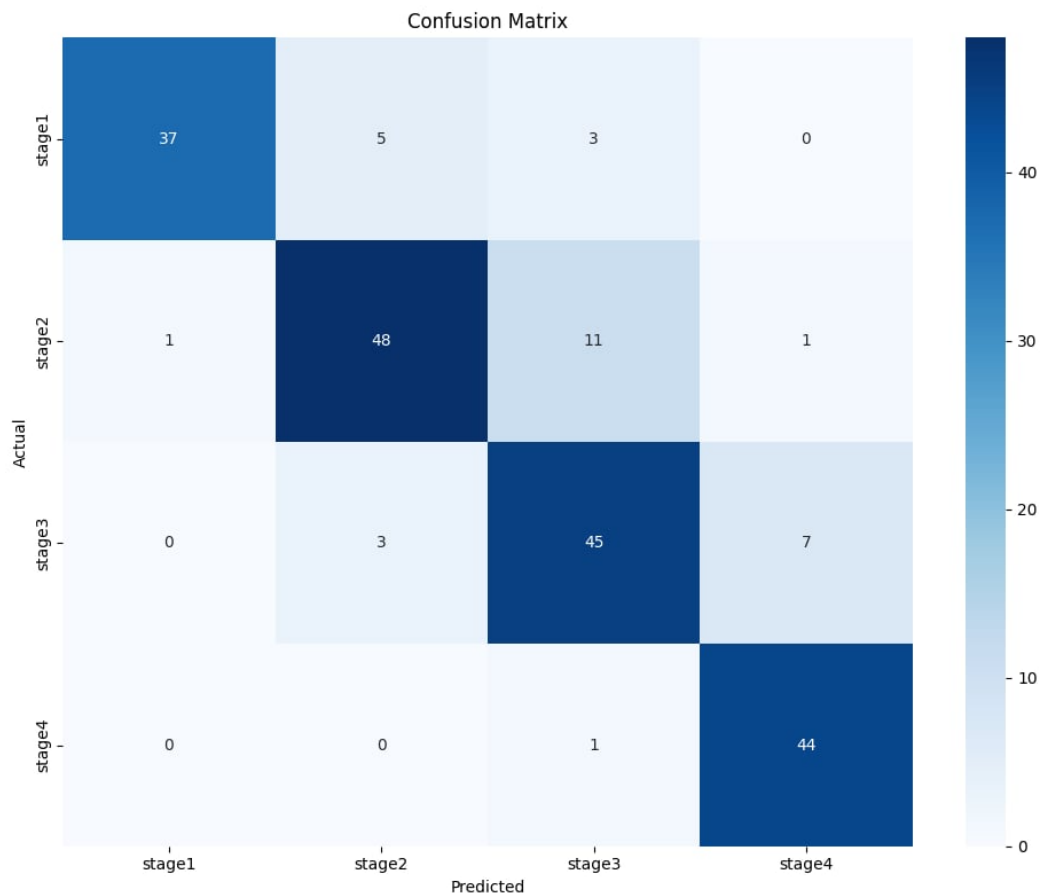


Figure 1. Confusion matrix

Results

The viscosity measurements demonstrated that all three formulations exhibited thixotropic behavior. Under shear stress, the viscosity of each preparation decreased initially and subsequently increased once the applied force was removed. This behavior was most pronounced in the gel formulation and least evident in the cream.

The penetration depth was greatest for the gel, and the formulations ranked in descending order of resistance to cone penetration as follows: cream > ointment > gel.

Regarding pH, the ointment exhibited a nearly neutral pH with a slight shift toward alkalinity (pH 7.5), whereas the cream and gel displayed acidic pH values (cream: pH 6.02; gel: pH 4.5).

The neural network achieved an overall accuracy of 84% on the test dataset. As shown in **Figure 1**, when misclassifications occurred, Stage 2 wounds were most frequently classified as Stage 3, while Stage 3 wounds were most commonly classified as Stage 4. The model achieved

classification accuracies of 82% for Stage 1 wounds, 78% for Stage 2 wounds, 81% for Stage 3 wounds, and 97% for Stage 4 wounds (**Figure 2**).

Discussion

All investigated compounding vehicles complied with pharmacopoeial requirements [16]. The more pronounced thixotropic behaviour observed in the gel and ointment formulations facilitates topical application by reducing viscosity during spreading. Following application, the formulations gradually regain their original viscosity, promoting retention at the wound site and supporting sustained release of the active ingredient [17]. Consistency analyses further confirmed the suitability of all formulations for topical administration. Formulations with a high water content or a higher proportion of oil-based ingredients, such as petrolatum—namely the gel and ointment—exhibited lower resistance to cone penetration.

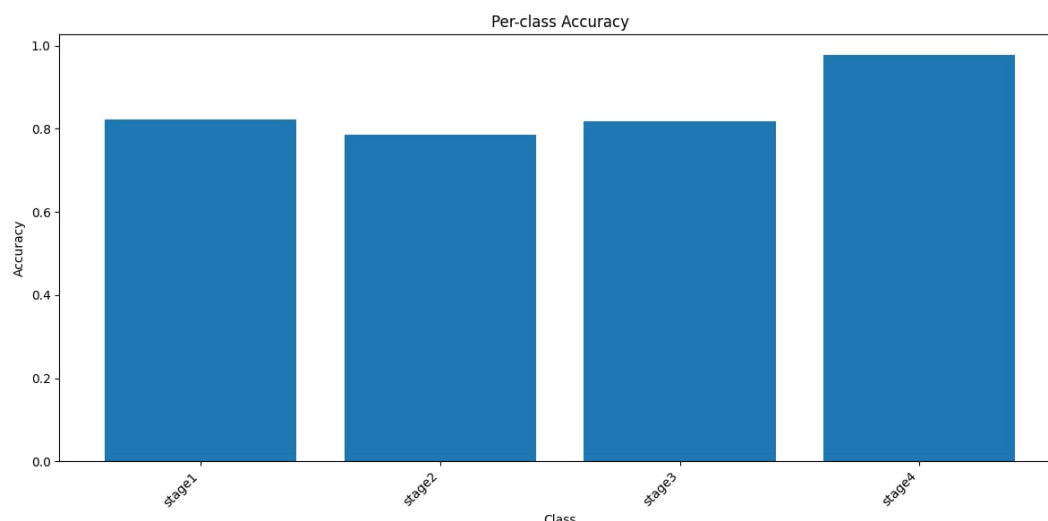


Figure 2. Classification accuracy of the neural network by wound stage

This approach provides an opportunity to select a vehicle tailored to the current condition of the chronic wound. Formulations with higher water content, such as gels and creams, can help maintain adequate wound hydration and protect the wound from desiccation. In addition, gels may be particularly advantageous for exudative wounds due to their capacity to absorb wound exudate. Ointments, in contrast, may facilitate improved absorption of the active ingredient [18]. When selecting the vehicles investigated in this study, we considered the formulations most commonly available in compounding pharmacies. It is important to note that although all preparations complied with pharmacopoeial standards, ensuring patient safety in chronic wound management remains a primary concern. Accordingly, the cream vehicle used in this study is not recommended for the treatment of open wounds because its sodium lauryl sulfate content may cause skin irritation [19]. This formulation was nevertheless included because it represents one of the most frequently compounded cream bases in pharmacy practice. However, creams formulated without sodium lauryl sulfate could serve as suitable alternatives to *Unguentum hydrophilicum*, thereby eliminating the risk of irritation while preserving the advantages associated with cream-based formulations [20].

Lowering wound pH has been shown to promote and accelerate the healing process [8]. The application developed in this study is capable of estimating the wound-associated pH range from a photograph and indicating the direction of pH deviation within that range. This information can be used to adjust the pH of

semi-solid formulations to values that support the creation of a favourable wound microenvironment. Since compounding vehicles also differ slightly in their intrinsic pH values, selecting an appropriate base formulation may further contribute to wound healing. Our findings indicate that incorporation of insulin did not affect the pH of the investigated formulations. Nevertheless, AI-based applications have inherent limitations, including those of the system developed in the present study. The purpose of the application is to facilitate and accelerate wound assessment; however, the final diagnosis must always be established by a qualified healthcare professional. Similarly, pH adjustment has practical limitations, as pharmaceutical formulation guidelines must be respected to achieve a pH that is both conducive to healing and well tolerated by the skin.

Based on our findings, gel-based formulations may be particularly advantageous in the later stages of wound healing, as their acidic pH can help counteract the alkaline shift commonly observed in chronic wounds. In addition, gels are capable of absorbing wound exudate while maintaining adequate hydration and preventing desiccation. Because *Unguentum simplex* exhibits a near-neutral pH, it may be suitable for use at any stage of wound healing and is particularly appropriate when pH adjustment is not required. *Unguentum hydrophilicum* anionicum is not recommended for open wounds because of the irritant effect of sodium lauryl sulfate. However, creams prepared without this excipient may be beneficial in Stage 3 and Stage 4 wounds owing to their acidic pH.

Conclusion

The compounding of insulin-containing magistral semi-solid dosage forms may play a valuable role in the treatment of chronic wounds; however, strict compliance with pharmacopoeial requirements is essential. Our results indicate that such compliance can be achieved under routine pharmacy compounding conditions.

A second major objective of this study was to support personalized wound management. The artificial intelligence-based application developed in this work may contribute to this goal by enabling magistral formulations to be tailored to the specific characteristics of individual wounds. Nevertheless, although such applications can assist healthcare professionals, they cannot replace clinical expertise. Their successful implementation requires close collaboration between physicians and pharmacists, as medical expertise is necessary for diagnosis and treatment decisions, while pharmaceutical expertise is essential for formulation development and preparation.

The application developed in this study requires further refinement before it can be implemented as a clinical decision-support tool. On the other hand, it demonstrates the potential of appropriately applied artificial intelligence to support and streamline pharmaceutical practice.

Financial Support: This research was funded by the Medical and Pharmaceutical Sciences Section of the Transylvanian Museum Society (EME) and the Faculty of Pharmaceutical Sciences of Semmelweis University under Contract No. 210/2025.

References

1. Bowers S, Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(3):159-166.
2. Macedo AS, Mendes F, Filipe P, Reis S, Fonte P. Nanocarrier-Mediated Topical Insulin Delivery for Wound Healing. *Materials*. 2021; 14(15):4257.
3. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006. Overview: Chronic wounds. [Updated 2022 Aug 8].
4. Wang L, Yang B, Jiang H, et al. The molecular mechanism study of insulin in promoting wound healing under high-glucose conditions. *J Cell Biochem*. 2019;120(9):16244-16253.
5. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Efficacy of topical insulin in wound healing: A preliminary systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen*. 2017;25(2):279-287.
6. Prasad A, Nunes AP, Jesdale BM, et al. Differential associations of the stages of pressure and stasis ulcers and social engagement among nursing home residents. *Aging Health Res*. 2025;5(2):100230.
7. Li S, Vu H, Senkowsky J, Hu W, Tang L. A near-infrared fluorescent pH sensing film for wound milieu pH monitoring. *Exp Dermatol*. 2020;29(1):107-111.
8. Gethin G. The significance of surface pH in chronic wounds. *Wounds*. 2007;5(3): 52-56.
9. Guo J, Cao Y, Wu QY, Zhou YM, Cao YH, Cen LS. Implications of pH and Ionic Environment in Chronic Diabetic Wounds: An Overlooked Perspective. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:2669-2686. Published 2024 Nov 22.
10. De Piano R, Barra F, Caccavo D, Barba AA, Lamberti G. Design of pH sensitive alginate-carbopol hydrogel patches for wound healing applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2026;688:126469.
11. Zong Y, Zong B, Zha R, et al. An Antibacterial and Anti-Oxidative Hydrogel Dressing for Promoting Diabetic Wound Healing and Real-Time Monitoring Wound pH Conditions with a NIR Fluorescent Imaging System. *Adv Healthc Mater*. 2023;12(24):e2300431.
12. Ma T, Wei C, Piao B, et al. Alkaline pH-responsive polymeric swelling in chronic wound identification and on-demand healing. *Applied Materials Today*. 2026;50:103211.
13. Pan S, Zhou J, Su X, et al. Machine learning assisted dual-modal microneedle for infected wound pH monitoring and photothermal treatment. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2026;458:139815.
14. Zaidi SRH, Sharma S. Pressure Ulcer. StatPearls Publishing; 2024.
15. Képek forrása: <https://universe.roboflow.com/stage2-n7xya/pressure-ulcer-sxittf/dataset/1> (Utolsó megtekintés: 2025. 05. 04)
16. Farmacopeea Română, ed. a X-a., Editura Medicală, 1993.
17. Lee CH, Moturi V, Lee Y. Thixotropic property in pharmaceutical formulations. *Journal of Controlled Release*. 2009;136(2):88-98.
18. Jones V, Grey JE, Harding KG. Wound dressings. *BMJ*. 2006;332(7544):777-780.
19. Oosterhaven JAF. Anatomical location differences in sodium lauryl sulfate-induced irritation. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):19-20.
20. Chuang AH, Bordlemay J, L Goodin J, C McPherson J. Effect of Sodium Lauryl Sulfate (SLS) on Primary Human Gingival Fibroblasts in an In Vitro Wound Healing Model. *Military Medicine*. 2019;184(Supplement 1):97-101.

A krónikus sebek kezelésének optimalizálási lehetőségei gyógyszerertári körülmények között

Kecseti (Kinda) Andrea¹, Májai Erzsébet², Barabás Enikő³, Kecseti István⁵, Fülöp Ibolya², Sipos Emese⁴

¹⁻⁴Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem: ¹Orvosi és Gyógyszerészeti Doktori Iskola, ²Toxikológia és Biofarmácia Tanszék, ³Sejtbiológia és Mikrobiológia Tanszék, ⁴Ipari Gyógyszerészet és Biotechnológia Tanszék; ⁵Softtech srl

Összefoglaló • Jelen dolgozat célja megoldások keresése, amelyek hatékonyabbá, biztonságossá és betegköz-pontúvá tehetik a félszilárd magisztrális készítmények használatát krónikus sebek kezelésére. Először a három gyógyszerertári gyakorlatban leggyakrabban készülő félszilárd alapkészítmény elkészítésére került sor. Majd ezen félszilárd alapkészítmények fizikai-kémiai tulajdonságai kerültek bevizsgálásra: konzisztencia, viszkozitás és a pH. Ezután a személyre szabott kezelés érdekében készítettünk egy mesterséges intelligenciát (MI) használó alkalmazást, amely kép alapján négy csoportba sorolja a sebeket, majd a megfelelő pH-t társítva a seb súlyosságához, segíti a készítmény pH-jának megfelelő beállítását. Egy krónikus seb súlyosságától függően változó pH-val rendelkezik, amely sokszor nagyban eltér a bőr egészséges pH-jától. A seb pH értékét MI segítségével meghatározva, a gyógyszerertári formulálás során lehetőség adódhat a gyógyulás szempontjából legmegfelelőbb pH beállítására. Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy fontos figyelembe venni az alapkészítmény tulajdonságait is, a krónikus sebek kezelésénél, mivel a hatóanyag mellett ez is hatással lehet a hatékonyságra és elősegítheti a gyógyulást. A pH meghatározására készült applikációnk jelenleg 84%-os pontosságot ér el a sebek besorolása során, amely ígéretes lehet, de természetesen ez egy kisegítő eszköz szerepét töltheti be, amely felgyorsítja és megkönnyíti a folyamatot, de a végső döntés meghozatala a kezelőorvos és a gyógyszerész feladata.

Kulcsszavak • Inzulin, pH, krónikus sebek, mesterséges intelligencia

DOI: 10.2478/orvtudert-2025-0008

Orvostudományi Értesítő 2025, 98(1): 101–112

Bevezetés

A krónikus sebek számos beteget érintenek világszerte, ezek megfelelő kezelése sok kihívást jelent. Eredetük alapján a krónikus sebeket több csoportba lehet sorolni, így lehetnek artériás, vénás, diabéteszes és felfekvési sebek [1]. Előfordulásuk általában valamilyen társbetegség jelenlétéhez köthető, úgymint cukorbetegség, idült vénás elégtelenség vagy kóros elhízás. Ami közös ezen sebek esetében, hogy a megfelelő kezelés mellett is elhúzódó a gyógyulás folyamata [2,3].

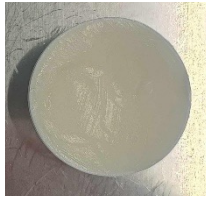
Gyógyszerertári gyakorlatban több olyan magisztrális készítmény is létezik, melyeket a krónikus sebek kezelésére használnak. Kutatásunk kiindulópontjaként egy olyan készítményt vettünk alapul, melyet orvosi ajánlásra készítenek több marosvásárhelyi gyógyszerertárban. A magisztrális készítmény fő hatóanyagként inzulint tar-

talmaz, ami *Unguentum simplex* alapkészítménybe kerül beágyazásra, így egy gyógyszeres kenőcsöt eredményezve.

Az inzulin főképp az cukorbetegség terápiájából ismert. Azonban a vércukorszint szabályozásában kifejtett hatása mellett, elősegíti a sérült bőrfelület helyreállítását is, mivel a növekedési faktorok családjába tartozó polipeptid [4]. Segíti a sejtek proliferációját, gyorsítja a sejtátmozgást, illetve szabályozza a gyulladásos citokinek felszabadulását, ezáltal segítve a sebek gyógyulását [2]. Kutatások azt bizonyítják, hogy míg elősegíti a sebgyógyulást, addig helyileg a sebre alkalmazva nem befolyásolja a betegek vércukorszintjét, akár cukorbeteg, akár nem cukorbeteg pácienseken alkalmazva [5].

A krónikus sebek és fekélyek súlyosságuk alapján több stádiumba oszthatóak. Az első stádiumban megfigyelhető a helyi hőmérséklet emelkedés és a bőr elszíneződése, a második stádiumban jellemző a bőr részleges elvesztése,

1. táblázat. A készítményalap összetétele

Készítményalap	Típusa	Összetétel (100 g-hoz)	A készítmény felülnézetből
Krém	Hidrofil	Nátrium-lauril-szulfát 1,6 g Paraffin olaj 8 g Cetil-alkohol 14,4 g Vazelin 15,4 g Desztillált víz 60,6 g	
Kenőcs	Hidrofób	Lanolin 10 g Vazelin 90 g	
Gél	Hidrofil	Carbopol 1 g Glicerín 10 g Desztillált víz 88,6 g Nátrium-hidroxid 10% 0,4 g	

a harmadik stádiumban már a bőr teljes elvesztése figyelhető meg, míg a negyedik stádiumban nem ritka az ín-, izom-, csontszövetek láthatóvá válása [6].

A szakirodalomban található adatok alapján a krónikus sebek pH-ja jól jelzi a seb állapotát. A seb súlyosbodására jellemző a pH növekedése, így az egyre bázikusabb közeg létrejötté. Súlyosság alapján a seb négy különböző stádiumba osztható, amelyekre eltérő pH tartomány a jellemző. Az 1. stádiumú fekélyek pH szintje nem esik messze a bőr egészséges (4,8-6) pH-jától, 5,4-5,6 körüli értékkel, ezután a seb súlyosbodásával a pH érték növekedése figyelhető meg, a 2. stádium esetén az átlag érték 6,9 körül mozog, a 3. stádiumban már 7,6, míg végül a 4. stádiumban akár 8-9-es pH értékeket is elérhet. Emellett megfigyelhető, hogy a jól gyógyuló sebekre 6,91 körüli pH jellemző, míg a rosszul gyógyuló sebek esetén ez eltolódik a bázikus tartományba, 7,42 az átlagos pH ebben az esetben. Ha a krónikus sebek pH szintjét csökkentjük az felgyorsíthatja a gyógyulási folyamatot [7,8,9]. A krónikus sebek esetén történő pH növekedésben gyakran szerepet játszik a baktériumok fokozott jelenléte, amely tovább nehezíti a gyógyulást [10].

Az inzult tartalmazó külsőleges készítmények pH szintjének megfelelő beállítása egy kombinált kezelési forma kidolgozására ad lehetőséget, amely ígéretes lehet a krónikus sebek gyógyításában. Több kutatás is folyik a

területen, amelyek arra engednek következtetni, hogy a sebgyógyulás folyamatát felgyorsíthatja a seb pH-jának csökkentése [8,9]. Egy 2023-ban megjelent kutatás során Zong Y és csapata egy olyan chitosan hidrogélt vizsgált, amely valós időben észleli a seb pH-ját és ennek függvényében szabadítja fel a hatóanyagot. Eredményeik alapján a hidrogél gyorsította a diabéteszes sebek gyógyulását, mivel növelte a VEGF (vaszkuláris növekedési faktor) számot és csökkentette a reaktív oxigénszármazékok jelenlétét a seb környezetében [11]. Egy hasonló pH-érzékeny kötszer állatokon végzett vizsgálata során a sebgyógyulási arány 94,88%-ot ért el a 14 napra. A kötszerből történő hatóanyagfelszabadulás ebben az esetben is a pH változás függvényében történt [12]. Egy másik, 2026-ban napvilágot látott kutatás során a sebek pH értékeinek elemzésére és kategorizálására mesterséges intelligencia alapú rendszert használtak. Az állatkísérletek során tesztelt mikrotűs tapasz regisztrálta a seb pH-ját, amely eredmények által a mesterséges intelligencia segítségével a sebeket négy kategóriába sorolták kórokozókkal való fertőzöttségük súlyossága szerint. A kapott eredmények alapján fototerminikus kezelést alkalmaztak, amely a kórokozók >98%-os elpusztítását eredményezte [13]. A sebgyógyulást gátló baktériumok eltávolítására irányult az a kutatás is, amely során carbopol alapú hidrogél tapaszokat alkalmaztak a sebek gyógyítására. A tapaszok hatóanyagként metilén-

kéket tartalmaztak. A tapasztalatok képesek a seb pH-jának monitorizálására, és amíg alacsony pH-n a hatóanyag lassú felszabadulása történik alacsony koncentrációban, addig megemelkedett értékek esetén rövid idő alatt a teljes hatóanyagtartalom felszabadítására kerül sor, így elpusztítva a kórokozókat és gyorsítva a gyógyulást [10].

Kutatásunk alapja szintén a pH szerepének fontossága a sebgyógyulásban, azonban egy új megoldás kifejlesztése helyett a hangsúlyt a jelenlegi gyakorlat optimalizálására helyeztük.

Célkitűzés

Jelen kísérletes munka fő célja egy olyan módszer kidolgozása, ami segít kiválasztani a megfelelő tulajdonságokkal rendelkező alapkészítményt, a krónikus sebek betegspecifikus kezelésére. Céljaink közé tartozott a gyógyszertárban készíthető topikálisan használt alapkészítmények vizsgálata, előnyeik és hátrányaik összehasonlítása, illetve a mesterséges intelligencia által nyújtott lehetőségek felhasználása a készítmények további javítására. Vizsgáltuk, hogy a hatóanyag beágyazása milyen hatással van az alapkészítmények pH értékére.

Anyag és módszer

Első lépésben három különböző típusú készítmény alapot készítettünk (1. táblázat)

Az elkészült készítményalapokon viszkozimetriás és konzisztencia vizsgálatot végeztünk. A viszkozitást szobahőmérsékleten (28°C esetünkben) mértük, mind a három készítmény esetében, egy rotációs viszkoziméter segítségével (Fungilab Viscolead Series Advanced, Geass, Torino, Olaszország). A mérésekhez az R6-os feltétet használtuk. 1,5 rpm-es forgási sebességgel indultunk ezt növeltük kezdetben 0,5 rpm-el, majd 1 rpm-el, egészen 5 rpm-ig, összesen 11 mérést végezve először növelve, majd csökkentve a forgási sebességet egészen a kiinduló 1,5 rpm-es sebességig.

A konzisztencia mérésére szintén szobahőmérsékleten került sor, ehhez egy manuális penetrométert használtunk. Minden készítmény esetén 6 mérést végeztünk 2 g és 7 g közötti súlyokkal, minden esetben 1 g-mal növelve a súlyok tömegét.

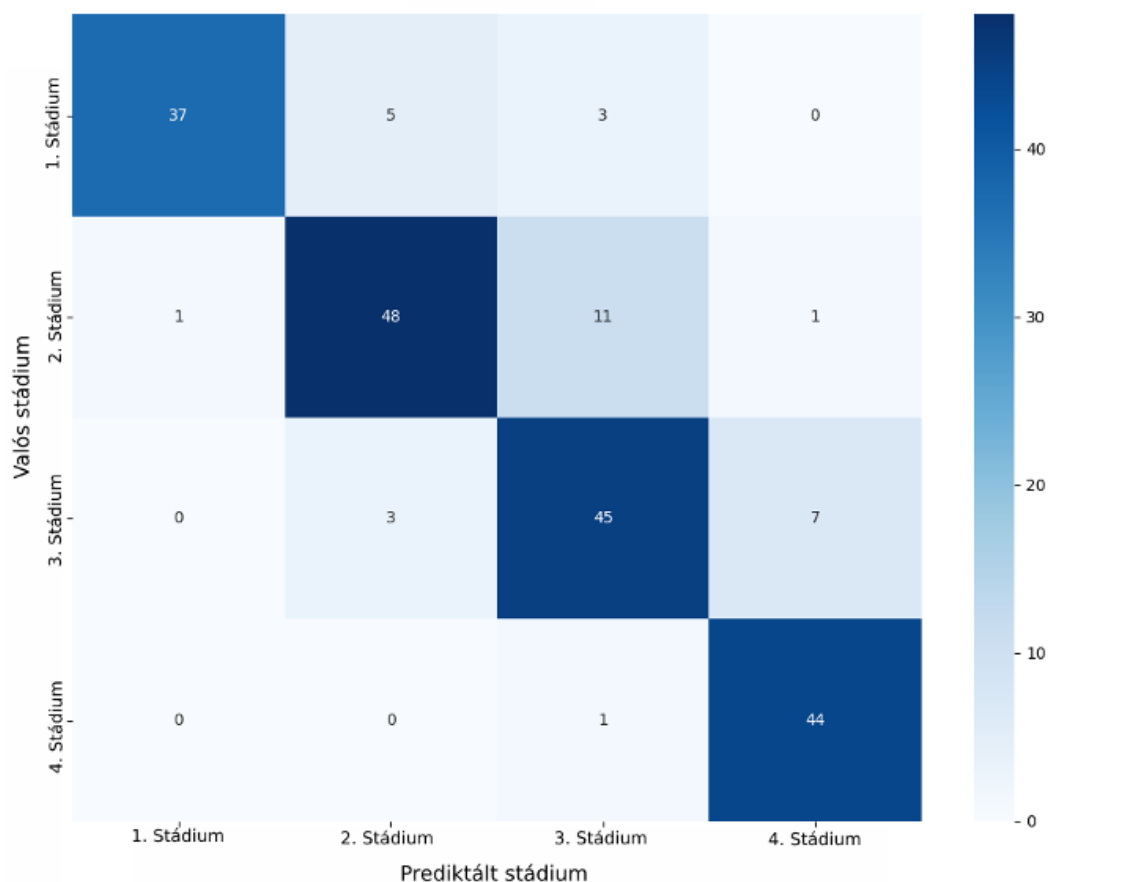
Ezzel párhuzamosan készült egy mesterséges intelligenciát (MI) alkalmazó applikáció, amely a beteg sebének

négy, súlyosság szerinti stádiumba való besorolásában nyújt segítséget. A krónikus sebekre jellemző, hogy fizikai állapotuk alapján különböző stádiumokba sorolhatóak [14]. A sebek súlyosságuk szerinti besorolása után, minden stádiumhoz társítja a megfelelő pH intervallumot (1. stádium pH 5,5-6,5; 2. stádium pH 6,5-7,5; 3. stádium pH 7,5-8,5; 4. stádium >8,5). Az egyes stádiumokra jellemző pH intervallumokat a szakirodalomban talált adatok alapján határoztuk meg [7,8,9]. Az applikáció minden beolvasott kép esetén kijelzi, hogy az adott seb melyik stádiumba hány százalékos valószínűséggel tartozik. Az MI alapja egy előre tanított, nyílt forráskódú, 3 milliárd paraméteres, kétdimenziós konvolúciós neurális háló, amelyet tudásátadás (transfer learning) tanulási módszerrel újratanítottunk. A neurális háló tanításához egy előre kategorizált (négy kategóriába a négy stádium szerint), nyílt felhasználhatóságú adathalmazt használtunk. A neurális hálót az adathalmaz 88%-án (4200 kép a négy kategóriában egyenlően elosztva [15]) tanítottuk, 8%-án validáltunk minden tanítási folyamat végén, illetve 4%-án teszteltük a teljes tanulási folyamat legvégén. A tanításhoz gradiens süllyedési módszert használtunk.

Az MI alapú alkalmazás használatához fontos volt megvizsgálnunk, hogy a különböző alapkészítmények használata hogyan befolyásolja a pH változását. A pH szint mérését a már hatóanyagot is tartalmazó készítményeken végeztük. Mivel kiindulási alapul a gyógyszertárban készülő inzulin tartalmú kenőcs szolgált, így ennek megfelelő inzulin koncentrációval dolgoztunk. Minden esetben 20 g alapkészítményhez 0,6 ml inzulin oldat került hozzáadásra. Ez 0,01 g/g%-os tiszta inzulin koncentrációnak felel meg. Az elkészítéshez humán rekombináns inzulint (*Humulin®R*) használtunk. A pH mérése automata pH mérő segítségével történt (Hanna Instruments HI2020-02, Woonsocket, USA). Ahogy erre számítottunk, az inzulintartalom nem befolyásolta az alapkészítmények pH-ját.

Eredmények

A viszkozitás mérések eredményei azt mutatták, hogy mind a három készítményre tixotróp típusú viszkozitásgörbe jellemző. Nyíróerő hatására mind a három készítmény esetében előbb csökkent a viszkozitás, majd az erő hatásának megszűnte után újra megnövekedett. Ez a gél esetében volt a legnagyobb mértékű, míg a krém esetén csak kis mértékben volt észlelhető.



1.ábra. Konfúziós mátrix

A legnagyobb a penetráció mértéke a gél esetén volt, a penetráló kúppal szembeni „ellenállás” csökkenő sorrendje krém>kenőcs>gél.

A pH-t tekintve a kenőcs pH-ja semleges volt, enyhén bázikus irányba eltolódva (pH 7,5), míg a krém és a gél pH-ja a savas irányba mozdult el (krém: pH 6,02, gél: pH 4,5).

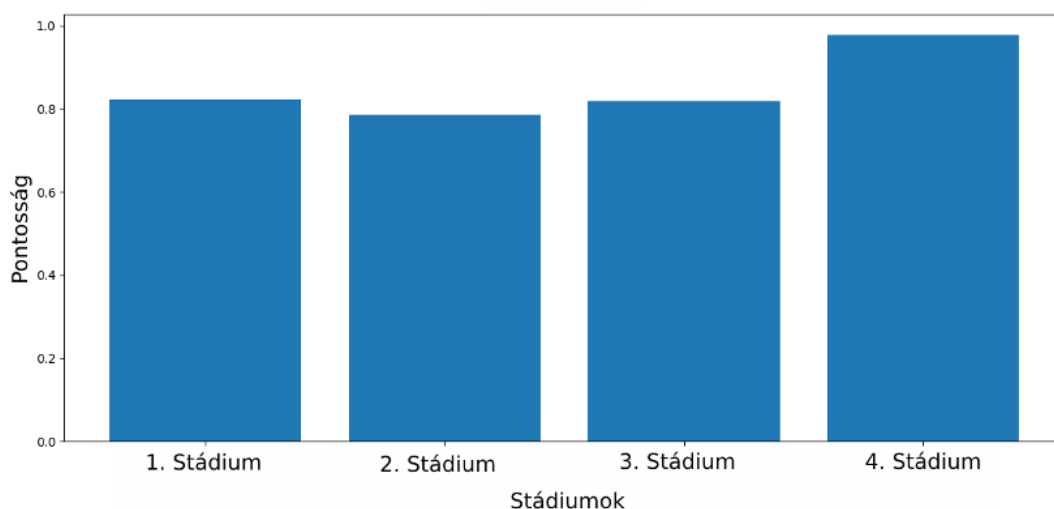
A neurális háló tesztadaton mért pontossága 84%. Ahogyan a **1. ábrán** látszik, a modell azokban az esetekben, amelyekben nem pontos, a kettes stádiumot téveszti hármass stádiummal a leggyakrabban, illetve a hármast négyes stádiummal. A modell 82%-ban pontos az első, 78% a második, 81% a harmadik és 97% a negyedik stádiumú sebek felismerése esetében (**2. ábra**).

Megbeszélés

A vizsgált alapkenőcsök közül mind a három megfelelt a gyógyszerkönyvi elvárásoknak [16]. A gél és a kenőcs

esetén nagyobb mértékben észlelt tixotropia elősegíti a topikális készítmények könnyebb alkalmazhatóságát, könnyebbé teszi a készítmény sérült területre való felvitelét, majd mivel az erő megszűnte után a készítmény visszanyeri kezdeti viszkozitását, elősegíti a seb felületén maradási és a hatóanyag lassú leadását [17]. A konzisztencia vizsgálatok megerősítették, hogy a készítmények megfelelőek a topikális alkalmazáshoz. Megfigyelhető, hogy a magas víztartalmú, illetve az olajbázisú összetevőket, mint a vazelin, nagyobb mértékben tartalmazó készítmények, mint a gél és a kenőcs, kevésbé ellenállóak a penetráló kúppal szemben.

Lehetőség nyílik, hogy a krónikus seb állapotához igazítva válasszuk ki az alapkészítményt. A magasabb víztartalmú készítmények (gélek, krémek) képesek biztosítani a seb megfelelő nedvességtartalmát, védeni a kiszáradástól. A gélek továbbá hasznosak lehetnek egy váladékozó seb esetén, mivel képesek beszívni a nedvesség egy részét. Ezzel szemben a kenőcsök előnye, hogy biztosítják a hatóanyag könnyebb felszívódását [18]. A kutatásunk során vizsgált



2. ábra. A neurális háló osztályonként mért pontossága

alapkészítmények kiválasztásánál szem előtt tartottuk azt, hogy melyek azok az alapkészítmények, amelyek a legtöbb recepturával rendelkező gyógyszertárban elérhetők. Fontos megjegyeznünk, hogy habár vizsgálataink során megfeleltek a gyógyszerkönyvi előírásoknak, kiemelt szempont, hogy biztonságosak legyenek krónikus sebek esetén. Ezt figyelembe véve az általunk használt krémalap nyílt sebek kezelésére nem javasolt, mivel az összetételében jelen levő nátrium-lauril-szulfát bőrirritáló hatásokkal bír [19]. Kísérletünket azért végeztük ezen a készítményen, mert a gyógyszerári gyakorlatban ez az egyik leggyakrabban készülő krémalap. Ugyanakkor a nátrium-lauril-szulfátot nem tartalmazó krémek kiválthatják az *Unguentum hydrophilicum*-ot a krónikus sebek kezelésében, mellőzve a nem kívánatos bőrirritáló hatásokat, miközben megőrzik a krémek által nyújtott előnyöket [20].

A seb pH-jának csökkentésével elősegíthetjük, felgyorsíthatjuk a gyógyulási folyamatot [8]. Az általunk készített applikáció képes meghatározni a sebről készült kép alapján a pH intervallumot, amelybe a seb tartozik, illetve azt is megmutatja, hogy melyik pH felé mozdul el inkább ez a tartomány. Ezt ismerve, a félszilárd készítmény pH-ját beállíthatjuk egy kedvező pH értékre, ami így segíthet a seb számára előnyös környezet biztosításában. Ismerve, hogy alapkenőcsök is enyhén eltérő pH-val rendelkeznek, így annak megfelelő megválasztásával tovább segíthetjük a gyógyulást ebben a formában. Megállapíthatjuk, hogy a hatóanyag beágyazása nem befolyásolta az alapkészítmények pH szintjét. Fontos kiemelnünk, hogy az MI-t használó alkalmazásoknak megvannak a saját korlátaik, így az általunk fejlesztett applikációnak is. Az alkalmazás

által kapott eredmények szerepe a diagnózis felállításának megkönnyítése és felgyorsítása, de a végső diagnózis felállításához minden esetben szükséges az orvosi szakvélemény. Más részről a pH beállításának is megvannak a maga korlátai, minden esetben figyelembe kell venni a gyógyszerési előírásokat, cél a gyógyulás szempontjából legideálisabb, de a bőr által tolerálható érték elérése.

A kapott eredményeinket figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy gél alapú készítmény ajánlása előnyös lehet későbbi stádiumokban, mivel savas pH-ja által segít a seb bázikus irányba eltolódott pH-jának javításában, illetve képes beszívni a sebből származó nedvességet, úgy, hogy közben gátolja annak kiszáradását. Az *Unguentum simplex*, mivel semlegeshez közeli pH-val rendelkezik, alkalmas bármely stádium esetén, választása főleg azon esetekben ajánlott, ahol nem szükséges a seb pH-jának beállítása. Az *Unguentum hydrophilicum anionicum* az összetevői közt szereplő nátrium-lauril-szulfát bőrirritáló hatása miatt nem ajánlott nyílt sebek esetén, azonban ezen segédanyag nélkül készülő krémek használata szintén a 3.-4. stádiumban javasolt, savas pH-juk miatt.

Következtetés

Az inzulin tartalmú magisztrális félszilárd gyógyszerformák készítésének jelentős szerepe van a krónikus sebek gyógyításában, azonban fontos, hogy ezek megfeleljenek a gyógyszerkönyvi előírásoknak. Eredményeink arra utalnak, hogy ez biztosítható gyógyszerári körülmények között.

Második fontos célkitűzésünk az volt, hogy személyre szabott kezelést nyújthassunk a betegeknek. Ebben lehet segítségünkre a mesterséges intelligenciát használó applikáció, így az adott seb igényeihez igazítva készülhet a magisztrális készítmény. Fontos megjegyeznünk, hogy egy hasonló alkalmazás, bár segítheti a szakemberek munkáját, nem helyettesítheti azt. Emellett igényel egy szoros együttműködést orvos és gyógyszerész között, mivel a diagnózis felállításakor fontos az orvosi döntéshozatal, míg a készítmény elkészítésénél a gyógyszerészi szaktudás. Az általunk készített alkalmazás további fejlesztéseket igényel mielőtt döntéstámogató eszközként használható lenne, azonban betekintést enged abba, hogy

megfelelő felhasználás mellett a mesterséges intelligencia hogyan segítheti és könnyítheti meg a gyógyszerészi munkát.

Anyagi támogatás: az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztálya és a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar által finanszírozott kutatás, szerződés szám 210/2025.

Irodalom

(Lásd az angol nyelvű cikk végén.)