

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ**
ГЕЛЮ З МЕБҒІДРОЛІНОМ»

Виконала: здобувачка вищої освіти

групи Фс18(4,5з)-03б

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Фармація

Тетяна ШКРОБОТ

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри

технології ліків, д.фарм.н., професор

Олександр КОТЕНКО

Рецензент: завідувачка кафедри аптечної технології

ліків, д. фарм. н., професор

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена обґрунтуванню складу і технології гелю з мекгидроліном для лікування алергічних захворювань шкіри. Алергічні захворювання мають чітку тенденцію до зростання у всьому світі. Мекгидролін є одним з найвідоміших представників антигістамінних засобів, блокаторів H1-рецепторів. Висока лікувальна активність і низька ціна мекгидроліну обумовлює його популярність серед населення. Таким чином розроблений гель може розширити асортимент м'яких лікарських форм вітчизняного виробництва для лікування алергічних захворювань шкіри. Робота викладена на 42 сторінках, включає 1 таблицю, 8 рисунків, 46 джерел літератури та 2 додатків.

Ключові слова: гель, мекгидролін, алергічні дерматози, антигістамінні препарати, технологія,.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the substantiation of the composition and technology of the gel with mebhydrolin for the treatment of allergic skin diseases. Allergic diseases has a clear tendency to increase all over the world. Mebhydrolin is one of the most famous representatives of antihistamines, H1-receptor blockers. The high therapeutic activity and low price of mebhydrolin determine its popularity among the population. Developed gel can expand the assortment of Ukrainian soft medicinal forms for the allergic skin diseases treatment. The work is laid out on 42 pages, includes 1 table, 8 figures, 46 literature sources and 2 appendixes.

Key words: gel, mebhydrolin, allergic dermatoses, antihistamines, technology.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ.....	8
1.1. Історія лікування алергічних захворювань та розвитку АГП...	8
1.2. Сучасний стан лікування та профілактики алергічних захворювань.....	13
1.3. Алергічні захворювання шкіри.....	22
1.4. Гелі у фармацевтичній практиці.....	25
Висновки до розділу 1.....	27
РОЗДІЛ II. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
2.1. Обґрунтування вибору мекгідроліну у якості АФІ.....	28
2.2. Об'єкти дослідження.....	29
2.3. Методи дослідження.....	35
Висновки до розділу 2.....	36
РОЗДІЛ III. ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ З МЕБГІДРОЛІНОМ.....	37
3.1. Обґрунтування складу гелю з мекгідроліном.....	37
3.2. Склад і технологія приготування мазі.....	39
Висновки до розділу 3.....	41
ВИСНОВКИ.....	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	43
ДОДАТКИ.....	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ARIA – Allergic rhinitis and its impact on asthma;
- АКААІ – Американський коледж алергії, астми та імунології;
- ЕААСІ – European Academy of Allergology and Clinical Immunology;
- SCOrAD – SCORing for Atopic Dermatitis – (шкала для оцінки атопічного дерматиту);
- АГП – антигістамінні препарати;
- АД – Алергічні дерматози;
- АЗ – алергічних захворювань;
- АтД – атопічний дерматит;
- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
- ДФУ – Державна Фармакопея України;
- ІІ – інтерлейкін;
- ЛП – лікарський препарат;
- ЛФ – лікарська форма;
- МЛФ – м'яка лікарська форма.

ВСТУП

Актуальність теми. Алергічні захворювання шкіри сьогодні є актуальною медичною та соціальною проблемою не лише в Україні, а й у всьому світі. Причини алергії на шкірі з'являються тому, що імунна система реагує на цей тригер та атакує, щоб видалити його з організму. В результаті з'являється червоний та сверблячий шкірний алергічний висип. Найбільш схильні до неї діти та люди із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. У дорослих найпоширенішим видом алергії на шкірі є алергічний контактний дерматит. Захворювання виникає при контакті шкіри з алергеном. В результаті на окремих ділянках з'являються сверблячі висипання червоного кольору або дрібні пухирці та набряки. Висип виникає щоразу, як шкіра контактує з алергеном – речовиною, яку атакує імунна система. Згідно з даними АКААІ, кропив'янкою страждає 20 % жителів планети. Проявляється кропив'янка реакцією шкіри на викид організмом такої речовини, як гістамін. В результаті виникає розширення дрібних кровоносних судин і, як наслідок, алергічні прояви на шкірі [4, 20, 25, 35].

Захворюваність на шкірні захворювання завжди була найвищою, що пов'язано зі значним забрудненням повітря, води, ґрунту, їжі. За останні 5 років захворюваність на алергічні дерматози зросла на 14%. Встановлено, що в районах з найбільшим викидом забруднюючих речовин в атмосферу спостерігається найвищий рівень захворюваності на алергічні дерматози. Алергічні дерматози - це різноманітна група шкірних захворювань, при розвитку яких провідне значення має алергічна реакція негайного або уповільненого типу. До цієї групи належать алергічний дерматит, токсикодермія, екзема, атопічний дерматит (АТ), кропив'янка. Розробка та впровадження ліків для лікування алергічних захворювань шкіри є важливим завданням фармацевтичної науки [6, 25, 44].

Мебгідролін є блокатором H₁-рецепторів гістаміну. Мебгідролін ослаблює спазмогенний ефект гістаміну відносно гладких м'язів бронхів, кишечника, а також його вплив на проникність судин. Має слабо виражені

м-холіноблокуючі та анестезуючі властивості. Субстанцію використовують для профілактики і лікування сезонного та алергічного риніту, полінозу, кропив'янки, харчової та медикаментозної алергії, дерматозів, що супроводжуються свербіжем шкіри (екзема, нейродерміт) [34, 39].

Мета даної роботи - обґрунтування складу і технології гелю з мебгідроліном для лікування алергічних захворювань шкіри.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити ряд наступних **завдань дослідження:**

- вивчити наукову літературу, щодо лікування алергічних захворювань шкіри;
- виділити основні напрямки використання АГП при зовнішньому лікуванні алергічних захворювань шкіри;
- обрати зручну та ефективну лікарську форму для лікування алергічних захворювань шкіри;
- вивчити особливості використання гелей у фармацевтичній практиці;
- обґрунтувати склад гелю для лікування захворювань шкіри;
- розробити та обґрунтувати технологію гелю з мебгідроліном.

Об'єкт дослідження. АГП для зовнішнього застосування при лікуванні алергічних захворювань шкіри.

Предмет дослідження. Гель з мебгідроліном для лікування алергічних захворювань шкіри.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було використано загальнонаукові методи дослідження: аналіз, синтез, зіставлення, узагальнення, порівняння, систематизацію.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі пошуку та обробки літературних даних запропоновано склад та технологію антигістамінного гелю для лікування алергічних захворювань шкіри. Проведена робота може бути використана для подальшого вдосконалення складу з метою розширення асортименту вітчизняних антигістамінних МЛФ.

Елементи наукових досліджень. На підставі аналізу літературних

даних доведено раціональність використання мекгидроліну для лікування алергічних захворювань шкіри.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи представлені на VII Міжнародній науково-практичній інтернет - конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 24-25 листопада 2022 року), за темою роботи надруковано 1 наукову публікацію (Обґрунтування вибору лікарської форми для локальної доставки мекгидроліну).

Обсяг та структура роботи. Кваліфікаційна робота присвячена обґрунтуванню складу і технології екстемпоральної мазі яка містить екстракт фукуса пухирчастого. Робота викладена на 42 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 3-х розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних джерел містить 46 джерел літератури. Роботу ілюстровано 1 таблицею та 8 рисунками.

РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

1.1. Історія лікування алергічних захворювань та розвитку АГП

Відомо, що найважливіша роль патогенезі більшості алергічних захворювань (АЗ) відводиться гістаміну. Розвиток основних симптомів (свербіж, закладеність носа, чхання, ринорея та ін.) таких АЗ, як алергічний риніт, кропив'янка, багато в чому пов'язаний із саме ефектами гістаміну. Разом з іншими медіаторами алергічних реакцій важлива роль гістаміну та при алергічному кон'юнктивіті, бронхіальній астмі, атопічному дерматиті. У зв'язку з усім вищевикладеним для лікування більшості АЗ широко використовуються антигістамінні препарати (АГП) або блокатори H₁-рецепторів. Більше 10 млн. жителів України мають різні прояви алергії, що вимагають застосування протиалергічних лікарських засобів і їх кількість підвищується щороку. Нині до найчастіше застосовуваних їх традиційно ставляться саме АГП [17, 27].

Гістамін був вилучений зі ріжків ще в 1907 р., а 1910 р. можна вважати роком становлення вчення про гістамін. У 1920–1930 рр. відбулося формування уявлення про те, що гістамін відіграє найважливішу роль у виникненні анафілактичного шоку, ринітів, бронхіальної астми, кропив'янки. На початку 40-х років

XX століття були розроблені перші АГП, але лише через 30 років було встановлено, що існує два типи периферичних рецепторів гістаміну (H₁ та H₂). У 1966 р. були отримані докази відмінності клітинних рецепторів гістаміну, у зв'язку з чим блокатори H₁-гістамінових рецепторів були віднесені до класичних АГП. Внаслідок цього в арсеналі лікарів з'явилися АГП I покоління, які до сьогодні застосовуються в клінічній практиці, хоча часто зовсім невиправдано. Нині такі АГП називаються старими, чи седативними, на відміну нових (неседативних препаратів II покоління) і нових АГП (метаболіти препаратів II покоління). Відповідно до сучасних вимог до безпеки АГП, основними показаннями до призначення препаратів I

покоління повинні бути лише гострі алергічні стани та анафілаксія, коли необхідно з метою прискорення ефектів АГП проводити їхнє парентеральне введення. Хоча слід зазначити, що це положення може бути переглянуто у зв'язку з появою інноваційних форм АГП для перорального застосування, про що буде сказано нижче [2, 27, 46].

Основний механізм дії АГП полягає у блокуванні дії гістаміну на H1-рецептори за механізмом конкурентного інгібування, причому їх спорідненість до цих рецепторів значно нижча, ніж у самого гістаміну. На жаль, АГП не здатні витіснити гістамін, вже пов'язаний із рецептором. Вони блокують тільки незайняті або рецептори, що звільнилися. Важливо, що блокатори H1-рецепторів знижують реакцію організму на гістамін, знімають зумовлений ним спазм гладкої мускулатури, зменшують проникність капілярів та набряк тканин, знімають гіпотензивний та інші ефекти гістаміну. Усе це робить АГП важливими засобами на лікування більшості АЗ.

Фармакологічні ефекти АГП I покоління: вони здатні легко проникнути через гематоенцефалічний бар'єр і викликати седативні розлади, тому і називаються седативними, або старими, АГП з урахуванням часу їх проявів (табл. 1). Крім того, їх властивості визначають надзвичайно високу ліпофільність і здатність блокувати рецептори різних типів:

- антигістамінну дію (блокада рецепторів гістаміну);
- антихолінергічну дію (зниження екзокринної секреції, підвищення в'язкості секретів);
- центральна холінолітична активність (седативна та снодійна дія);
- посилення дії депресантів центральної нервної системи;
- потенціювання ефекту катехоламінів (коливання артеріального тиску);
- місцева анестезуюча дія [2, 17, 20].

Необхідно, щоб фармакологічні особливості відзначити седативну дію АГП I покоління часто призводять до розвитку різноманітних побічних ефектів, які обмежують їх застосування в клініці АЗ:

- седативний та снодійний ефекти: сонливість, почуття втоми або збудження, тремтіння, порушення сну;
- порушення координації руху, концентрації уваги та атаксії (ефекти потенціюються алкоголем);
- головокружіння, головні болі, гіпотензія, серцево-судинні ефекти, аритмія, тахікардія;
- тахіфілаксія, незручність застосування (багаторазовий прийом протягом дня);
- сухість у роті, оніміння слизової порожнини рота;
- біль у шлунку, запори, нудота, затримка сечі (атропіноподібні ефекти);
- шкірні висипання, бронхоспазм, імпотенція;
- збільшення в'язкості назального та бронхіального секрету та порушення його евакуації (антихолінергічні ефекти);
- при парентеральному введенні — транзиторне падіння артеріального тиску, периферична вазодилатація. Крім того, старі седативні АГП I покоління дають не всі симптоми АЗ (наприклад, закладеність носа при алергічному риніті), малоефективні при бронхіальній астмі, так як діють лише один із компонентів алергічного каскаду. Фактично, щонайбільше багаточисельних і серйозних побічних ефектів АГП I покоління визначає широкий обмежений спектр і протипокази для їх застосування:
- усі види діяльності, що потребують психічної та рухової активності, концентрації уваги та швидкої реакції;
- бронхіальна астма, серцево-судинні захворювання, астендепресивний синдром, глаукома;
- пептична язва желудка і двенадцатиперстной кишки, спастичні явища зі сторони шлунково-кишкового тракту, атонія кишечника;
- атонія сечового міхура, гіперплазія предстатальної залози, затримка сечовипускання;

- прийом жирної та соленої їжі, деяких соків (наприклад, грейпфрутового);
- сумісний прийом АГП I покоління із седативними, снотворними та протисудорожними препаратами, анестетиками, нейролептиками, антидепресантами, інгібіторами MAO, M-холіноблокаторами, протидіабетичними засобами, анальгетиками центральної дії, алкоголем.

Все вищесказане повинно істотно обмежити застосування в клініці седативних АГП I покоління. Лише їх ін'єкційні лікарські форми показані для використання при ряді невідкладних і гострих ситуацій (анафілактичний шок, генералізована остра крапівниця та ангіоневротичний оток Квінке), які вимагають парентерального введення АГП або в якості можливої альтернативи з використанням нових інноваційних лікарських форм АГП для прийому всередину. Повністю неоправдано застосовувати седативні АГП I покоління для лікування інших АЗ, оскільки існують більш сучасні, ефективні та безпечні АГП [17, 20, 27].

Для більш тривалого лікування хворих АЗ показано використання сучасних неседативних (нових) АГП II покоління (лоратадин, цетиризин, ебастин, астемізол) та їх метаболітів, або новіших АГП (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, норастемізол).

До основних позитивних властивостей АГП II покоління відносяться:

- поєднання протиалергічної активності з препаратами I покоління при відсутності седативних та інших побічних ефектів;
- наявність високого зв'язку з H₁-рецепторами, досить швидке початок дії, тривалий терапевтичний ефект при відсутності тахіфілаксії;
- порушення ранньої та пізньої фази алергічної реакції, то є наявність комбінованого протиалергічного та противоспалювального дії.

Крім того, АГП II покоління здатні:

- гальмувати вивільнення гістаміну з тучних клітин і базофілів, інгібувати активацію еозинофілів і епітеліальних клітин дихальних

шляхів, подавляючи експресію молекули ICAM-1, гальмуючи агрегацію тромбоцитів і вивільняючи лейкотрієни різними типами клітин під дією алергенних і неалергенних стимулів;

- мати велику селективність у відношенні H₁-гістамінових рецепторів, особливо у співвідношенні з холінергічними рецепторами. Їх висока ефективність пояснюється дією не тільки основної речовини, але і наявністю активних метаболітів
- при різних захворюваннях внутрішніх органів (у тому числі печені), внаслідок порушення метаболізму цих препаратів може збільшитися частота їх побічної дії, хоча це стосується лише окремих представників цієї групи лікарських засобів.

Ще на початку 90-х років з'явилися перші повідомлення про кардіотоксичному впливі терфенадину і астемізолу, яке було пов'язано з блокадою K⁺-каналців і приводило до запалення реполяризації желудочків [2, 17, 20].

До виникнення клінічно виражених аритмій на ЕКГ у пацієнтів відзначалися подовження інтервалу QT, широкий високоамплітудний зубець T і поліморфні желудочкові екстрасистоли. Цей ефект посилювався при передозуванні препаратів, а також при порушенні функції печені. При порушенні метаболізму з'єднання або підвищенні його дозування до рівня, коли вступив в організм препарат не встиг ефективно метаболізуватися, в організмі накоплювалось вихідне в з'єднанні підвищеної концентрації. Дані побічні ефекти проявляються при прийомі доз терфенадину та астемізолу, які перевищували рекомендовані, або при порушенні обміну речовин системи цитохроми P-450 внаслідок патології печені або одночасного прийому таких препаратів, як макроліди (еритроміцин, кларитроміцин), протигрибкові препарати групи азолів (кетконазол, ітраконазол), циметидин, ранітидин і деякі інші лікарські засоби. У зв'язку з цим терфенадин в поєднанні з макролідними антибіотиками і протигрибковими засобами може викликати жовчні аритмії, в тому числі за типом torsades de pointes, що призводить до

фібриляції жовчних залоз і залишків серця. При призначенні астемізолу також описані випадки прибавки маси тіла.

Все це привело до того, що терфенадин і астемізол в даний час в більшості країн світу виключені зі списку АГП, дозволених до застосування. Тому цілком логічно, що основними представниками неседативних препаратів II покоління сьогодні стали лоратадин і цетиризин. Ці препарати широко використовуються в Україні для лікування сезонного та круглогодичного алергічного риніту, алергічного кон'юнктивіту, atopічного дерматиту, лікарської, харчової, інсектної алергії, кропивниці та інших АЗ шкіри [2, 17, 20, 27].

1.2. Сучасний стан лікування та профілактики алергічних захворювань

Проблема алергії займає важливе місце в клінічній медицині. Пильна увага до неї лікарів пояснюється великою поширеністю алергічних захворювань, початком «атопічного (алергічного) маршу» вже в ранньому дитинстві, частим розвитком у дітей та дорослих гострих алергічних станів, що становить глобальну медико-соціальну проблему та потребує невідкладної терапевтичної допомоги [1, 8, 16, 44].

На сучасному етапі вже детально з'ясовані механізми розвитку алергічних реакцій та захворювань, розуміння яких призвело до розробки концепції терапії, досягнення контролю за перебігом алергічного процесу та клінічної ремісії. Цей новий підхід до терапії алергічних захворювань базується на здійсненні контролю за оточуючим хворого алергенним середо-вищем та неспецифічними провокуючими факторами, реалізації для хворого та його батьків освітніх програм, проведенні фармакотерапії та імунотерапії. Залежно від особливостей змін вегетативного статусу, неврологічних змін та наявності супутньої патології повинна призначатися індивідуальна терапія, що ґрунтується на результатах комплексного обстеження [3, 14, 20, 35].

За останні роки досягнуто значних успіхів у веденні хворих з алергічною патологією: систематизовані підходи до діагностики atopічного дерматиту, алергічного риніту, бронхіальної астми; впроваджена комплексна цілеспрямована й адекватна протизапальна терапія.

Найбільш раннім проявом алергії в дітей та дорослих є atopічний дерматит. Atopічний дерматит має хвилеподібний рецидивуючий перебіг: у 60% дітей та дорослих симптоми з часом повністю зникають, у решти зберігаються або рецидивують протягом всього життя. У більшості випадків його прояви припадають на перший рік життя дитини, що пов'язане частіше за все з харчовою сенсibilізацією (до білків коров'ячого молока, курячого яйця, злакових). Надалі після маніфестації проявів atopічного дерматиту у дитини можуть виникати такі прояви atopії, як бронхіальна астма, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, або формується поліорганна алергічна патологія, так званий «atopічний марш» [5, 10, 26].

Загальними принципами як профілактики, так і лікування всіх без винятку алергічних захворювань у дітей та дорослих є дотримання гіпоалергенної дієти та елімінаційного режиму. Контроль за оточуючим хворого середовищем передбачає елімінацію причинно-значимих алергенів або зниження рівня експозиції до них. У випадках алергії до білків коров'ячого молока рекомендується максимально подовжити термін природного вигодовування дитини, обмежити або виключити молочні продукти із їжі та замінити їх гідролізатами харчових білків. При виявленні сенсibilізації до певних алергенів дуже важливе проведення заходів, що попереджають контакт із ними. Важливо також не допускати повторного використання лікарських препаратів, на які раніше спостерігалася алергічна реакція [33, 36].

Сучасні підходи до терапії загострень алергічного запального процесу базуються на таких положеннях: використання антигістамінних препаратів при загостреннях алергічного риніту, atopічного дерматиту, полінозу, кропив'янки, алергічних набряків; переважне використання при бронхіальній

астмі в дітей та дорослих інгаляційних бронхоспазмолітиків, β_2 -агоністів, препаратів антихолінергічної дії, інгаляційних глюкокортикостероїдів (ГКС); проведення інфузійної терапії з еуфіліном при тяжких загостреннях бронхіальної астми; призначення за абсолютними показаннями при загрозливих для життя хворого алергічних станах системних глюкокортикостероїдів (преднізолон, дексаметазон, полькортолон, метилпреднізолон, метипред, целестон) 0,5–1 мг/кг/добу за преднізолоном при пероральному застосуванні та 1–3 мг/кг/добу (в умовах лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії — 5–8 мг/кг/добу) при парентеральному введенні, коротким курсом 3–5 діб, в окремих випадках — 7–10 діб, з урахуванням циркадного ритму та поступової відміни [6, 11, 25].

Згідно з протоколом, затвердженим наказом МОЗ України, лікування загострення атопічного дерматиту проводиться протягом 3–7 днів, в окремих випадках — 14 днів, із застосуванням антигістамінних препаратів першого та другого покоління, залежно від тяжкості перебігу. Так, при вираженому свербіжжю, особливо вночі, перевага віддається антигістамінним препаратам із седативною дією: хлоропіраміну гідрохлориду (супрастин) або клемастину (тавегіл), перитолу (ципрогентадин), фенкаролу, феністилу в краплях — у вікових дозах 3–5 днів, із переходом на антигістамінні препарати II покоління з додатковими протиалергічними властивостями (антимедіаторними й мембраностабілізуючими) — кларитин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин (телфаст) — до 10–14 днів (максимально за протоколом 4–6 тижнів) [33].

Патогенетична терапія алергічних захворювань, спрямована на зниження активації Т-хелперів (Тх) 2 та підвищення активності Тх-1, неможлива без розуміння того, як різні засоби впливають на цитокіновий баланс в організмі. Оскільки в розвитку IgE-залежного алергічного захворювання відіграє значну роль гістамін, то важливе місце в лікуванні мають антигістамінні препарати. Антигістамінні препарати мають вплив на цитокіновий баланс в імунній системі хворого.

Роль гістаміну в розвитку алергічних захворювань пов'язана з його здатністю підвищувати секрецію цитокінів Тх-2 (інтерлейкіну (ІЛ) 4, ІЛ-5, ІЛ-10 та ІЛ-13) та знизити секрецію цитокінів Тх-1 (ІЛ-2, ІЛ-12, ІФН- γ). Гістамін здатний модулювати цитокінову мережу різними способами: за допомогою підсиленого виділення простагландину E2 та окису азоту. Він також може впливати на продукцію цитокінів за допомогою H2-рецепторів та через активацію протеїнкінази А. Але для антигістамінних препаратів 1-го покоління характерні такі побічні ефекти, як сонливість, антихолінергічні ефекти, розвиток тахіфілаксії, сухість слизових оболонок, тому рекомендується застосовувати антигістамінні препарати 2-го (лоратадин, цетиризин) і метаболіти 2-го покоління (дезлоратадин, левоцетиризин), що характеризуються більшою безпекою, включаючи значне зменшення або відсутність побічних ефектів. У фізіологічній концентрації антигістамінні препарати ефективно пригнічують гістамінзалежні прозапальні цитокіни (інтерлейкіни ІЛ-6 і ІЛ-8), які вивільняються з ендотеліальних і тучних клітин, базофілів. Ці інтерлейкіни стимулюють секрецію прозапальних медіаторів (фактор некрозу пухлини) і колоніестимулюючий фактор із тучних клітин). Одержаний таким чином прозапальний ефект подібний до дії дексаметазону [8, 12, 35].

Топічні глюкокортикостероїди різного ступеня активності призначають залежно від тяжкості атопічного дерматиту: елоком, целестодерм, локоїд, кутивейт, дермовейт та ін., 1 раз на добу строком від 3 до 10–14 днів. Для більш тривалого лікування (до 3 місяців) атопічного дерматиту застосовуються імуносупресивні препарати: такролімус (пімекролімус), елідел — місцево, у формі 0,03% мазі, 2 рази на добу. При поєднанні атопічного дерматиту з бактеріальними або грибковими інфекціями рекомендовано застосовувати багатокомпонентні креми або мазі (кремген, лоринден С, травокорт, тридерм, пімафукорт, комбідерм) або до топічних глюкокортикостероїдів додавати антибактеріальні препарати (бактробан, оксиклозоль, левовінізоль та ін.), антифунгальні — клотримазол,

кетоконазол, дермазол, ламізил. Обробку шкіри необхідно проводити 1–2 рази на добу. При недостатній місцевій терапії призначаються антибіотики, переважно макроліди (пеніциліновий ряд не рекомендується), у вікових дозах протягом 7–10 діб та за необхідності антифунгальні препарати (флуконазол, кетоконазол, орунгал) у середній дозі 3 мг/кг 3–5–7 діб, потім 1 раз на тиждень протягом 1 місяця [13, 26, 35].

З першого дня лікування й постійно в період ремісії 2 рази на добу необхідно використовувати креми для догляду за сухою та atopічною шкірою серії A-derma, Avene, Avene Триксер, Topicrem, Ойлатум, Фрезидерм, Локобейз Рипеа, Гірудодерм та ін. Рекомендується щоденно приймати душ, а при необхідності більш ретельного очищення шкіри використовувати гіпоалергенні гелі, які не містять мила, серії A-derma, Avene, Topicrem, Ойлатум, Фрезидерм. Рекомендується фізіотерапевтичне лікування грязями, ультрафіолетове опромінення, селективна фототерапія, ПУВА-терапія, кліматичне лікування на морських курортах з елементами загартовування [9, 14, 26, 32, 44].

Для попередження загострення, згідно з протоколами лікування, рекомендовані стабілізатори мембран мастоцитів: кетотифен (задитен) у вікових дозах, двічі на добу, курсами тривалістю не менше 3 місяців (до 6–12–24 місяці), динатрієва сіль хромогліцинової кислоти (налкрот) по 1 капсулі тричі на добу за 10–15 хвилин до їжі курсами тривалістю 1–2 місяці. Після досягнення клінічної ремісії необхідно проводити АСІТ-терапію причинно-значимими алергенами протягом не менше трьох — п'яти років, при необхідності — на тлі антигістамінних препаратів. Також призначаються препарати, які містять поліненасичені жирні кислоти (смайт омега, смайт омега Q10) та індивідуально імуномодулятори [19, 44].

Як у період загострення, так і в період ремісії застосовуються адсорбенти (полісорб, ентеросгель, активоване вугілля, сорбекс) та корекція супутніх захворювань згідно зі стандартами МКХ-10, таких як:

— невротичні розлади: психотропні препарати з седативною дією (призначаються при необхідності): алімемазин (терален) 2,5–5 мг двічі на добу або на ніч курсами протягом 1 місяця, тіоридазин(сонапакс) 10 мг двічі-тричі на добу курсами протягом 1 місяця, оксазепам (тазепам) 10 мг на ніч, феназепам 0,0005 г на ніч. Трициклічні препарати (доксепін, амітриптилін) також мають антигістамінну дію, викликають сон та зменшують свербіж. Наявні місцеві форми доксепіну, дифенгідраміну (крем, гель або спрей) та бензокаїну, проте ці препарати можуть системно всмоктуватися, спричиняючи алергічний контактний дерматит;

— дисбактеріоз — піобактеріофаг (комбінований або полівалентний), пробіотики залежно від виду порушень мікрофлори (біфікол, біфідумбактерин, ацилакт, примадофілус, флорадофілус, нормадофілус, лінекс, ентерол) у поєднанні з ферментами: панкреатин (фестал, ензистал, мезим форте, креон, панзинорм) [14, 26, 44].

При лікуванні алергічних ринітів та бронхіальної астми у дітей та дорослих протягом останніх років ефективно працює узгоджувальний документ-рекомендації BOOЗ, ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma), який пропонує їх розглядати як системне алергічне ураження дихальних шляхів.

Головна мета терапії алергічного риніту — полегшення симптомів захворювання та досягнення тривалої ремісії. Головна угода EAACI/ARIA зі стратегії лікування алергічного риніту, також як і вітчизняний протокол, включає дотримання гіпоалергенної дієти, елімінацію алергенів, медикаментозну терапію та специфічну імунотерапію [33].

Фармакотерапія алергічного риніту в дітей та дорослих включає такі медикаментозні препарати:

- антигістамінні системні препарати і метаболіти 2-го покоління протягом 10–28 днів; антигістамінні системні препарати зі стабілізуючою дією на мембрани мастоцитів; кетотифен тривалим курсом до 3 місяців;

- препарати кромогліцевої кислоти (при сезонному алергійному риніті, цілорічному алергійному риніті): ломузол, кромогексал, кромоглін, кромофарм та ін. по 1–2 дози 2–4 рази на добу тривалими курсами до 3 місяців;
- при неефективності або недостатній ефективності вищезазначених препаратів показані топічні глюкокортикостероїди у вигляді назальних спреїв (мометазону фуроат, флутиказону пропіонат, будесонід, флунізолід, триамцинолон, беклометазон).

Під час проведення специфічної імунотерапії причинними алергенами можливе виникнення ускладнень у вигляді посилення симптомів алергічного риніту, місцевих шкірних алергічних реакцій у місці ін'єкції розчину алергену [26, 33].

На сучасному етапі у зв'язку зі значною поширеністю алергічних захворювань у дітей та дорослих актуальності набуває проблема профілактики алергічної патології та реалізація профілактичних програм, розробка нових методів діагностики та лікування алергічної патології.

Західні фахівці Європи і Америки визначили основні принципи профілактики алергічних захворювань, згідно з якими вони поділяються:

- на первинні (до розвитку сенсibiliзації) — для запобігання формуванню захворювання;
- вторинні (після сенсibiliзації, але до клінічних проявів хвороби) — затримка маніфестації, дебюту хвороби;
- третинні (після проявів захворювання) — полегшення перебігу хвороби, профілактика загострень.

Зрозуміло, що найперспективнішою є первинна профілактика. Первинна профілактика алергічних захворювань пов'язана з попередженням виникнення алергії в дитини, в тому числі в осіб із групи ризику. Але в наш час не існує ефективних пренатальних заходів з первинної профілактики. Тому найбільш важливим у цьому напрямку є зберігання природного вигодовування у дітей та дорослих першого року життя. Іншими

ефективними заходами й досі залишаються дотримання гіпоалергенної дієти та елімінаційного режиму. Так, дотримання гіпоалергенної дієти жінкою із групи ризику з народження дитини з алергічними захворюваннями в періоді природного вигодовування може знизити ризик розвитку алергічних станів у дитини. Дуже важливим є проведення заходів у житлових приміщеннях з елімінації домашнього пилу, кліщів домашнього пилу, тарганів, подушок із пір'я, ковдр із вовни, попередження вегетування спор плісневих грибів, рекомендовано уникати пасивного куріння [35, 36, 44].



Рис. 1.1. Фактори, що викликають алергічні реакції

Яскравим прикладом того, що первинна профілактика не тільки декларується, але і втілюється в життя на міжнародному рівні, може служити початок виконання угод Монреальського протоколу. У Великобританії на підставі спеціальних досліджень видані рекомендації щодо методів оцінки алергенності рекомбінантних продуктів харчування та розуміння важливої ролі дотримання гіпоалергенної дієти [26, 35, 36].

З метою вторинної профілактики алергічних захворювань у групах ризику, крім вищезазначених заходів, існує досвід проведення превентивної терапії антигістамінними препаратами II та III генерації. В інших дослідженнях була встановлена протективна роль специфічної імунотерапії в групах ризику.

Третинна профілактика спрямована на зменшення впливу провокуючих факторів для покращення контролю алергічних захворювань у хворих дітей та дорослих та зменшення потреби в медикаментозній терапії. Цьому сприяє й активне проведення реабілітаційних заходів у дітей та дорослих з алергічною патологією, санаторно-курортне оздоровлення, загартовування. У дітей та дорослих з бронхіальною астмою та алергічним ринітом достатньо ефективні індивідуально складені реабілітаційні програми з використанням дихальної гімнастики, масажу, статичних та динамічних вправ, занять спортом. У реабілітації дітей та дорослих, які страждають від atopічного дерматиту, особливо важливе значення мають організація дієтичного харчування та використання фізіотерапевтичних заходів [3, 14, 36, 44].

З метою профілактики загострень та підвищення контролю алергічних захворювань здійснюються освітні програми для батьків та дітей та дорослих, астма-школи, проводяться спеціальні анкетування для визначення рівня контролю, бесіди, транслюються теле- та радіопередачі, розповсюджуються буклети, диски, відеозаписи та методичні рекомендації, що дають можливість підвищити рівень знань хворих та їх рідних про перелік гіпоалергенних продуктів харчування, причину захворювання, фактори, що викликають загострення, про техніку користування небулайзером, індивідуальним пікфлоуметром, дозованими інгаляторами через спеціальні пристрої доставки (аерочамбер, спейсер, бекіхалер), про правильність виконання терапевтичних заходів, дозволяючи підтримувати стійку клінічну ремісію. Тому важливе значення в забезпеченні тривалої ремісії та повного контролю над захворюванням має досягнення комплайенсу між пацієнтом, членами його родини та лікарем-алергологом, їх

прихильності до рекомендованої терапії та розуміння необхідності дотримання всіх рекомендацій [26, 33, 35, 36, 44].

1.3. Алергічні захворювання шкіри

Алергічні дерматози - одне з найпоширеніших захворювань, що зустрічаються у всіх країнах у осіб обох статей і в різних вікових групах. За даними багатьох авторів, захворюваність коливається від 6 до 20%; Частіше хворіють жінки (65%), рідше чоловіки (35%). Захворюваність на АД серед жителів мегаполісів вища, ніж у сільській місцевості [12, 26].

Захворюваність на шкірні захворювання завжди була найвищою, що пов'язано зі значним забрудненням повітря, води, ґрунту, продуктів харчування. За останні 5 років захворюваність на алергічні дерматози зростає на 14%. Встановлено, що на територіях з найбільшим викидом забруднюючих речовин в атмосферне повітря спостерігається найбільша захворюваність на алергічні дерматози.

Понад 10 років тому замість великої групи захворювань, які проявляються алергічними висипаннями на шкірі, був прийнятий термін «атопічний дерматит». Це не просто нове формулювання діагнозу і трансформація медичної лексики. Основною метою зміни термінології є об'єднання та координація зусиль лікарів різних спеціальностей, які здійснюють спостереження за хворими на БА. Це захворювання поєднується з ураженням інших органів і трансформується в залежності від віку хворого. Тому в його долі, крім дерматолога, одночасно або одночасно беруть участь педіатри, алергологи, гастроентерологи, отоларингологи, пульмонологи [15, 33, 35, 44].

Прояв симптомів АД у дітей спостерігається у віці до 6 місяців у 60% випадків, до 1 року – у 75%, до 7 років – у 80-90%. В останні десятиліття спостерігається значне зростання захворюваності на АД, ускладнюється його перебіг, обтяжується результат. АД часто поєднується з іншими алергічними

захворюваннями — бронхіальна астма (БА) у 34 %, алергічний риніт (АР) — 25 %, поліноз — 8 %.

Дерматит (атопічний дерматит, АтД; код L20 МКБ-10) — алергічне захворювання шкіри, що виникає, як правило, у ранньому дитячому віці у осіб із спадковою схильністю до атопічних захворювань, що має хронічне рецидивуючий перебіг, вікові особливості локалізації та морфології вогнищ запалення, характеризується свербінням та обумовлене гіперчутливістю як до алергенів, так і до специфічних подразників [5, 26, 33, 36].

Клінічно АтД первинно виявляється виникають сверблячкою, запаленням, наявністю папульозних висипань та ліхеніфікацій. В основі патогенезу АтД лежить змінена реактивність організму, обумовлена імунними та неімунними механізмами. захворювання часто поєднується з бронхіальною астмою, алергічним ринітом, полінозом, спадковою схильністю до атопії для визначення спадкових форм підвищеної чутливості організму до різних впливів зовнішнього середовища. Згідно сучасним уявленням під терміном атопія розуміють спадкову форму алергії, імунопатогенетичний механізм якої опосередкований реактивними антитілами класу IgE. Етіологія АтД остаточно не з'ясована, що знаходитиме відображення у недостатній стандартизації використовуваної термінології. Атопічний дерматит — термін, найбільш поширений у світовій літературі. В англійськомовних країнах нерідко вживається термін атопічна екзема, у Німеччині — дифузний нейродерміт. Назва, запропонована L. Brocq у 1891 р., відображає етіологічну роль нейрогенних факторів у розвитку даного захворювання. Історичне значення мають такі терміни, як пруріго Бенъє, конституціональна екзема, ексудативний екзематоїд і т. д. У розвинених країнах частота виявлення даного захворювання за останні десятиліття значно зросла і становить 2-5% у популяції, у дітей та підлітків досягаючи 15-20%, при цьому максимальні показники відзначаються у країнах північної Європи [26, 35, 36, 45].

Економічний збиток, що заподіяється АтД, тільки в США становить близько 1 млрд доларів на рік [7]. У діагностиці АтД досягнуто значного прогресу після розробки у 1980 р. J. Hanifin і G. Rajka діагностичних критеріїв АтД [8]. Згідно з цими критеріями для діагностики atopічного дерматиту необхідно наявність як мінімум 3 з 4 основних критеріїв і 3 з 23 додаткових. Надалі діагностичні критерії неодноразово переглядалися. Для оцінки тяжкості перебігу АтД найчастіше використовують індекс SCOrAD, розроблений у 1994 р.. Навіть до теперішнього часу багато аспектів, пов'язаних з етіологією, патогенезом та підходами до лікування АтД, залишаються недостатньо вивченими. Водночас у тактиці ведення хворих на АтД з'явився ряд нових акцентів, зокрема зросла роль базової терапії, спрямованої на відновлення епідермального бар'єру. Одночасно відбулася переоцінка ряду напрямків терапії, що раніше вважалися непорушними. Так, якщо 15-20 років тому блокатори рецепторів гістаміну та стабілізатори мембран небезпечних клітин вважалися важливою складовою терапії АтД, то сьогодні в ряді посібників постулюється, що блокатори II та III покоління, а також стабілізатори мембран небезпечних клітин не ефективні при лікуванні даного дерматозу, зменшення свербіжжю при використанні гістаміноблокаторів I покоління пов'язане не з антигістамінною, а з седативним ефектом препаратів [33, 36].

Системна терапія АтД (цитостатики, глюкокортикостероїди-ДКЗ, ПУВА-терапія) зазвичай назначається тільки у важких, резистентних до зовнішньої терапії випадках. Основою лікування більшості хворих на АтД є місцева терапія, що включає базові засоби догляду за шкірою та місцеві імуносупресивні препарати: глюкокортикостероїди, інгібітори кальциневрину. Базова терапія повинна включати АГП і зволожуючі засоби, а також виявлення та усунення контакту зі специфічними та неспецифічними тригерами.

До останніх відносяться контактні подразники (наприклад, щільно прилеглий одяг із синтетичної тканини або шерсті), хімічні фактори (у тому

числі мило та інші детергенти), харчові та інгаляційні алергени, мікробна колонізація шкіри, вплив клімату, вплив високих температур, а також психогенні.

Однією з важливих особливостей є АТД-виражена сухість шкіри, зумовлена пошкодженням шкірного бар'єру і посиленням трансепідермальної втрати води. Це пов'язано з порушенням процесів кератинізації, детермінованим генетичним дефектом білка філаггріну, а також зміною ліпідного складу шкірного бар'єру (зниження вмісту керамідів і та ІІІ на тлі підвищення вмісту холестерину). Крім того, змінюється рН шкірних покривів, значення якого підвищується до 6,5—7,5 (у нормі 5,5), що полегшує обсіменіння бактеріальною та грибовою мікрофлорою. воду, а також застосовувати замість звичайного мила і гелів для душу м'які очищаючі засоби з рН, відповідним рН нормальної шкіри (5,5—6,0), щоб запобігти порушенням кислотної мантії Маркіоніні та уникнути подальшого пошкодження ліпідного бар'єру шкіри. Рекомендується постійне застосування пом'якшують і зволожуючих засобів догляду за шкірою, в тому числі і в період ремісії. У зв'язку з цим все велику популярність набувають пом'якшувальні засоби, що мають у своєму складі кераміди, холестерин, вільні жирні кислоти і т. д. фізіологічному співвідношенні [26, 33, 35, 36, 44].

1.4. Гелі у фармацевтичній практиці

Гелі визначаються як напівтверді системи, в яких рух дисперсійного середовища обмежений переплетеною тривимірною мережею частинок або сольватованих макромолекул дисперсної фази [18, 37].

Слово «гель» (gel) походить від «желатин», і «гель» і «желе» можна віднести до латинського «gelu» для «морозу», а гелі означають «заморожування» або «застигання». Це походження вказує на основну ідею схоплювання рідини для твердого матеріалу, який тепер тече, але є еластичним і зберігає деякі характеристики рідини. Використання терміну «гель» як класифікація виникло наприкінці 1800-х років, коли хіміки

намагалися класифікувати напівтверді речовини відповідно до їх феноменологічних характеристик, а не молекулярного складу [18, 42].

Гель — це двосегментна перехресно зв'язана тривимірна система, що складається з допоміжних матеріалів, змішаних із задовільною, але відносно великою кількістю рідини для формування безмежної негнучкої системної структури, яка безперервно знерухомлює рідину всередині. Гель - це перехідний стан матерії, що володіє властивістю міцності та рідини, що називається в'язкопружністю. Допоміжні матеріали, які формують гелеву систему, можуть бути створені з неорганічних частинок або природних макромолекул, по суті полімерів. Перехресні зв'язки можуть формуватися за допомогою синтетичної або фізичної взаємодії. Це спонукає до індивідуального порядку гелю в суміші та фізичних гелевих каркасах. Конструктивні гелі пов'язані з незмінним ковалентним утримуванням, тоді як фізичні гелі є результатом загалом слабшої та оборотної необов'язкової міжмолекулярної міцності, наприклад, утримання водню, електростатичних асоціацій, диполь-дипольних асоціацій, сили Вандера Ваальса, що більше, гідрофобної взаємодії. U.S.P. характеризує гелі як напівтвердий каркас, що складається з розсіювання, що складається або з невеликої неорганічної молекули, або з великого природного атома, який охоплює та проникає рідиною. Неорганічні частинки обрамляють тривимірну структуру «карткового будиночка». Гелі складаються з двофазної основи, в якій неорганічні частинки не розщеплюються, а лише розсіюються по всій безперервній стадії, а великі природні частинки розпадаються на безперервній стадії, хаотично змотані в адаптовані ланцюги [18, 37].

Деякі гелі прозорі, як вода, а інші каламутні, оскільки інгредієнти можуть бути неповністю молекулярно диспергованими (розчинними або нерозчинними), або вони можуть утворювати агрегати, які розсіюють світло. Концентрація гелеутворювачів зазвичай становить менше 10 %. в діапазоні від 0,5% до 2% з деякими допоміжними речовинами [18, 37, 42].

Висновки до розділу I

Алергічні захворювання є важкою соціальною проблемою людства і вона далека від вирішення. Не зважаючи на те, що з'являються сучасні АГП, актуальною темою залишається розробка нових ЛП які містять ефективні субстанції, що можуть допомогти у боротьбі з проявами алергії. Для лікування алергічних захворювань шкіри раціонально використовувати гелі з антигістамінними субстанціями.

РОЗДІЛ II

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Обґрунтування вибору мебгідроліну у якості АФІ

Мебгідролін – седативний антигістамінний засіб з антиму斯卡риновими властивостями. Мебгідролін використовується для симптоматичного полегшення алергічних станів, включаючи кропив'янку, риніт та свербіж шкіри. За механізмом дії відноситься до фармакологічної групи H1-антагоністів. Встановлено, що абсорбція мебгідроліну при пероральному прийомі становить 100%. Виведення нирками становить 0,66 %, а період напіввиведення з плазми становить 5,5 години.

Мебгідролін показаний при таких станах як алергія, ангіоневротичний набряк, екзема, сінна лихоманка, свербіж, риніт, кропив'янка. Призначають для профілактики і лікування сезонного та алергічного риніту, полінозу, кропив'янки, харчової та медикаментозної алергії, дерматозів, що супроводжуються свербіжем шкіри (екзема, нейродерміт) [34, 38].

Мебгідролін протипоказаний при таких станах Гіпертрофія передміхурової залози, вузькокутова глаукома, підвищена чутливість до будь-якого компонента продукту.

Мебгідролін призначають внутрішньо після їжі. Дорослим і дітям старше 10 років: по 100 — 300 мг на добу. Дітям 5-10 років: 100 — 200 мг на добу. Дітям 2-5 років: 50-150 мг на добу. Дітям до 2-х років: 50-100 мг на добу. Максимальні дози дорослим: разова — 300 мг, добова 600 мг.

Мебгідролін може викликати шлунково-кишкові розлади, подразнення слизової шлунка, сухість у роті; агранулоцитоз. Можливі: запаморочення, парестезії, підвищена стомлюваність; висип, кропив'янка; гіпертрофія передміхурової залози; закритокутова глаукома; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки; підвищена чутливість до препарату; епілепсія, епілептичні стани [34, 38].

З обережністю призначають препарат протягом тривалого часу пацієнтам, які займаються потенційно небезпечними видами діяльності, що вимагають підвищеної уваги і швидкості рухових і психічних реакцій.

Діазолін проникає в незначних кількостях в ЦНС, тому препарат не застосовують в тих випадках, коли гальмівна дія на ЦНС є небажаною.

Препарат з обережністю застосовувати при печінковій або нирковій недостатності (може знадобитися корекція дози та інтервалів між прийомами). Мебгідролін посилює вплив алкоголю на зниження продуктивності роботи.

При передозуванні препарату частіше виникають побічні явища, наведені у відповідному розділі. У цьому випадку препарат відмінюють, проводять симптоматичну терапію, за необхідності — заходи загальної детоксикації (промивання шлунка, форсований діурез).

При лікуванні дітей молодшого віку необхідно суворо дотримуватися рекомендацій щодо дозування (можливе психомоторне збудження) [34, 38].

2.2. Об'єкти дослідження.

Активні речовини

Мібгідролін (МНН) або **мебгідролін** — антигістамінний засіб, практично нерозчинний у воді (40 мг/л). Застосовується для симптоматичного полегшення алергічних симптомів, викликаних викидом гістаміну, включаючи назальну алергію та алергічний дерматоз [34, 38].

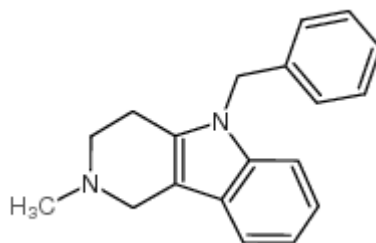


Рис. 2.1. Структурна формула мібгідроліну

Табл 2.1.

Властивості мебгідроліну:

Хімічна формула	5-бензил-2-метил-3,4-дигідро-1Н-піридо[4,3- <i>b</i>]індол
Номер CAS:	524-81-2
Синоніми:	<ul style="list-style-type: none"> • Мебгідролін ; • 5-бензил-2,3,4,5-тетрагідро-2-метил-1Н-піридо[4,3-<i>b</i>]індол ; • мебгідроліну [МНН-латиниця] ; • Мебгідролін ; • 5-бензил-2-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-піридо[4,3-<i>b</i>]індол ; • 5-бензил-2-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-піридо[4,3-<i>b</i>]індол ; • 9-бензил-3-метил-1,2,3,4-тетрагідро-3-карболін ; • 3-метил-9-бензил-1,2,3,4-тетрагідрокарболін ; • Мебгідролін [МНН-французька] ; • Мебгідролін [INN-іспанська] ; • EINECS 208-364-4 ;
формула:	C ₁₉ H ₂₀ N ₂
Молекулярна маса:	276,37600
PSA:	8,17000
LogP:	3,61540
Щільність:	1,12 г/см ³
Точка кипіння:	856,1°C при 760 мм рт.ст
Точка займання:	471,6°C
Показник заломлення:	1,633
Розчинність у воді	40 мг/л
Молекулярна маса	276,3755 г/моль
Молекулярна формула	C ₁₉ H ₂₀ N ₂
Точна маса	276,162649 г/моль

Загальні назви

- Мебгідролін (OS: BAN)
- Мебідроліна (OC: DCIT)
- Мебгідролін Нападизилат (OS: JAN)

- Діазолін (ІС: УСРП)
- Мебгідролін гемінападизілат (ІS)

Торгові марки

- Бексидал
- Вехіпсо, Бангладеш
- Діазолін
- Фармак, Грузія
- Діазолін-Дарниця
- Дарниця, Грузія
- Габітен
- Іфарс, Індонезія
- Гідролат
- Asian Pharm, Таїланд
- Мебастин
- Інсерта, Бангладеш
- Мецидал
- Sheng Chung Tang, Тайвань
- Мелін
- Хуа Шин, Тайвань
- Меролін
- Хуа Шин, Тайвань
- алерген
- Ших Дар, Тайвань [34, 38].

Допоміжні речовини:

Всі використовувані допоміжні речовини відповідають вимогам відповідної документації. Реагенти, використані при фізико-хімічних дослідженнях, були виготовлені на основі рекомендацій ДФУ.

Вода очищена

H₂O

Мол. м.18,02

Вода очищена (ДФУ), Aqua purificata (Ph Eur), Purified Water (BP; JP; USP), Water (CAS № 7732–18–5); син.: Aqua; hydrogen oxide.

Змішується з усіма полярними розчинниками. У складі ЛП може реагувати з АФІ або наповнювачами, здатними до гідролізу, а також з

лужними і лужноземельними металами та їх оксидами (напр. кальцію та магнію оксид), ангідридами солей з утворенням гідратів різного складу, кальцію карбідом [7, 24, 28, 29, 31].



Рис. 2.2. Вода очищена

Опис: прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху.

В.о. та воду для ін'єкцій отримують з води питної методами дистиляції, іонного обміну та зворотного осмосу та інш. В.о. є нетоксичною та не подразливою речовиною.

Вода очищена зберігається протягом 3 діб у щільно закритих контейнерах, в умовах, що запобігають розвитку мікроорганізмів [7, 24, 29].

Новеон® полікарбофіл

Карбополи (рідкозшиті акрилові полімери - РАП) - похідні акрилової кислоти, з яких отримують гелі, використовуються в фармації як основи для м'яких лікарських форм. У США і Європі карбополи прийнято називати карбомерами. РАПи бувають декількох видів: Карбополи, Пемулени і Новеони: Новеони - кальцієва сіль і кислотна форма - полімери акрилової кислоти з дівінілгліколем [22].



Рис. 2.3. Новеон® полікарбофіл

Noveon® AA-1 Polycarbophil, USP - це високомолекулярний полімер акрилової кислоти, зшитий з дивінілгліколем. Цей полімер служить чудовою мукоадгезивною допоміжною речовиною і широко використовується для доставки активних інгредієнтів до слизових оболонок. Новеон може забезпечити розширену функцію змащення для офтальмологічних лікарських препаратів та чудові характеристики контрольованого вивільнення при застосуванні пероральних препаратів. Ця допоміжна речовина підходить для використання в біоадгезивних ЛФ для носового, вагінального та ректального застосування та ефективна для використання як у водних, так і в неводних системах [7, 22, 31].

Твін-80

Рідина від лимонного до бурштинового кольору зі слабким запахом, гіркуватим смаком. Складний ефір олеїнової кислоти і поліоксиетилового сорбітана. Відноситься до синтетичних емульгаторів. Розчинний у воді і органічних розчинниках. Щільність від 1,060 до 1100 г / см³; рН від 6,0 до 8,0 (5% - ний водний розчин препарату потенціометрически), ГЛБ 14,5 [7, 31].

Метилпарабен (Нипагин)

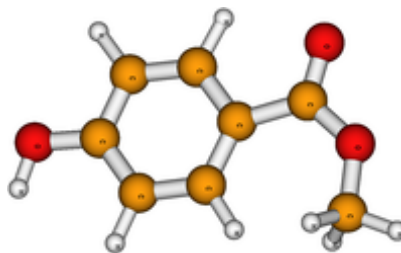


Рис. 2.4. Структурна формула метилпарабену

Хімічна формула; $C_8H_8O_3$

Опис: безбарвні кристали або білий прозорий порошок.

Метилпарабен (метил-4-гідроксибензоат, метил-п-гідроксибензоат) — органічна сполука, метиловий естер пара-гідроксибензойної кислоти. За звичайних умов є білим порошком, що погано розчинний у воді. Добре розчиняється в ацетоні, етанолі, хлороформі, бензені [7, 23, 31].

Застосовується як консервант — харчова добавка E218, а також у косметичці.

Виводиться з сечею у незмінному стані. Є дані про підвищений вміст парабенів в пухлинах при раку грудей. Проте шкідливість парабенів не доведена [7, 39].

Триетаноламін (ТЕА)

Опис - безбарвна рідина, змішується з водою в усіх відношеннях, слабка основа.

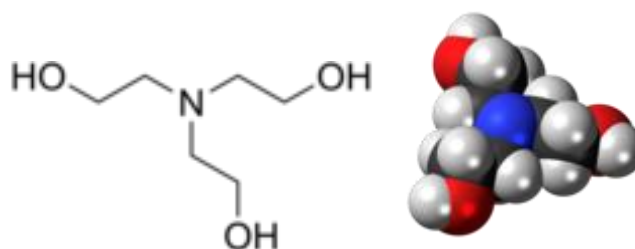


Рис. 2.5., 2.6. Хімічна та структурна формула триетаноламіну



Рис. 2.7. Триетаноламін

Хімічна формула: $(\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$

Систематичне найменування: N, N- (2-гідроксіетил) -2-аміноетанол.

Фізичні властивості: молярна маса - 149,19 г / моль, густина - 1,124 г / см³, температура плавлення - 22 °С, температура кипіння - 335 ° С, • спалаху - 179 ° С

Реєстр. номер CAS - 102-71-6, PubChem – 7618, EINECS - 203-049-8.

Розчинність у воді 149 г / 100 мл [7, 21, 31].

2.3. Методи дослідження

Узагальнення – це метод наукового пізнання, за допомогою якого фіксуються загальні ознаки та властивості певного класу об'єктів та здійснюється перехід від одиничного до особливого та загального, від менш загального до більш загального.

Порівняння – метод пізнання на основі зіставлення предметів або явищ дійсності з метою установлення схожості чи відмінності між ними, а також знаходження загального, притаманного, що може бути властивим двом або кільком об'єктам дослідження.

Аналіз – це метод пізнання, який дає змогу поділити предмет на частини з метою його детального вивчення.

Синтез – метод вивчення об'єкта у його цілісності, у єдиному взаємному зв'язку його частин. Синтез дозволяє узагальнити поняття, закони і теорії. За допомогою синтезу узагальнюють результати експерименту.

Систематизація — метод зведення розрізнених знань про предмети (явища) в єдину наукову систему, встановлення їхньої єдності. Систематизація є відображенням єдності світу і ґрунтується на вивченні суттєвих зв'язків, які об'єднують ці предмети (явища).

Аналогія — (грец. *αναλογία* — «відповідність») — подібність, схожість у цілому відмінних предметів, явищ за певними властивостями, ознаками або відношеннями.

Висновки до розділу II

Мebгiдролiн – седативний антигiстамiнний засiб з антимуcкариноними властивостями. Мebгiдролiн використовується для симптоматичного полегшення алергiчних станiв, включаючи кропив'янку, ринiт, шкiрнi захворювання. Мebгiдролiн — це хiмiчна назва дiазолiну, i це вiдомий у всьому свiтi препарат, що випускається пiд рiзними торговими назвами. Наведено характеристику АФI, допомiжних речовин та коло методiв, необхідних для обґрунтування складу та технологiї гелю.

РОЗДІЛ III.

ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ З МЕБҐІДРОЛІНОМ

3.1. Обґрунтування складу гелю з мебґідроліном

Алергічні захворювання мають чітку тенденцію до зростання у всьому світі. Мебґідролін є одним з найвідоміших представників антигiстамiнних засобів, блокаторів H1-рецепторів. Висока лікувальна активність і низька ціна мебґідроліну обумовлює популярність серед населення, препарати на його основі випускають кілька провідних фармацевтичних підприємств України. У сучасних умовах розробка м'яких лікарських форм з мебґідроліном, залишається актуальною проблемою сучасності [34, 38].

Мебґідролін належить до антигiстамiнних препаратів, є блокатором H1-рецепторів гiстамiну. Мебґідролін ослаблює спазмогенний ефект гiстамiну відносно гладких м'язів бронхів, кишечника, а також його вплив на проникність судин. На відміну від антигiстамiнних препаратів першого покоління (димедрол, супрастин) має менш виражений седативний та снодійний ефект. Має слабо виражені м-холіноблокуючі та анестезуючі властивості.

Мебґідролін застосовується для симптоматичного полегшення алергічних симптомів, викликаних викидом гiстамiну, включаючи назальну алергію та алергічний дерматоз; профілактики і лікування сезонного та алергічного риніту, полінозу, кропив'янки, харчової та медикаментозної алергії, дерматозів, що супроводжуються свербіжем шкіри (екзема, нейродерміт) [34, 38].

МЛФ характеризуються простотою та безпечністю в застосуванні порівняно з багатьма іншими ЛФ, відсутністю протипоказань до застосування, стабільністю ЛФ тощо. На сьогодні у фармацевтичній технології існує багато підходів до класифікації МЛФ. Згідно з загальною статтею «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування», що

наведена в ДФУ 2.0, м'які форми для зовнішнього застосування поділяються на мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні і пластирі наскірні. Окрім того мазі поділяються на водно-емульсійні, гідрофобні та гідрофільні. Креми також класифікують на ліпофільні та гідрофільні, а гелі – на олеогелі й гідрогелі. Пасти характеризуються як МЛФ, що містять значну кількість твердих речовин, які рівномірно розподілені по основі [9, 29, 30, 40,].

Нашу увагу привернули гелі, оскільки у порівнянні з іншими м'якими лікарськими формами гелі мають ряд переваг: легко наносяться на поверхню шкіри, добре утримуються на ній і забезпечують тривалий контакт з обробленою поверхнею, не залишаючи на ній жирного блиску, більш повно та рівномірно вивільнюють лікарські речовини, мають охолоджуючу, зволожуючу та пом'якшувальну дію, економічно доступні тощо [18, 42].

З технологічної точки зору важливим є сумісність речовини та основи у складі гелів. З метою вибору оптимальної основи ми проаналізували основи для МЛФ. З літературних джерел відомо, що біодоступність лікарських речовин підвищується при нанесенні на шкіру ЛЗ на гідрофільній основі [9, 40].

Найбільш поширеними гелеутворювачами у складі лікарських та косметичних гелів є похідні поліакрилової кислоти — карбомери. Все більшого й більшого поширення у клінічній практиці набувають гелі саме на цій основі. Це також зумовлено рядом переваг у порівнянні з іншими основами:

- висока в'язкість при низькій концентрації;
- сумісність з багатьма активними компонентами;
- хороші біoadгезивні властивості;
- температурна стабільність;
- чудові органолептичні характеристики;
- хороша переносимість пацієнтами.

З огляду на всі переваги та поширеність у фармацевтичній промисловості в якості гелеутворювача було обрано Новеон® з групи карбомерів [22].

Тож, актуальною є розробка ЛП з АФІ мебгідроліном у формі гелю для зовнішнього застосування. За даними літературних джерел та враховуючи вищезазначене, розроблено та науково обґрунтовано склад гелю з мебгідроліном.

Характеристика:

Даний лікарський препарат є гелем-суспензією для зовнішнього застосування, який містить мебгідролін практично нерозчинну у воді речовину, гелеутворювач Новеон®, триетаноламін, метилпарабен та воду очищену.

Склад зразка гелю:

Мібгідролін	1%
Твін- 80	1%
Новеон®	1%
Метилпарабен	0,001%
ТЕА	до рН 5,0
Вода очищена	до 100%

3.2. Обґрунтування технології приготування гелю з мебгідроліном

1. Підготовчі роботи.

Етап підготовчих робіт включає: підготовку приміщення, персоналу, зважування лікарських речовин, основи або її окремих компонентів, приготування посуду, допоміжного матеріалу, пакувального обладнання, проведення розрахунків.

2. Технологія:

2.1. Відважування мебгідроліну, перенесення у ступку та подрібнення за правилом Дерягіна з водою очищеною.

2.2. Відважування твіну-80, перенесення у ступку та змішування з мебгідроліном.

2.3. Відмірювання води у мірному циліндрі та перенесення у підставку.

2.3. Відважування гелеутворювача новеон, метилпарабену, та розчинення їх у воді.

2.4. Перемішування за допомогою гомогенізатора.

2.5. Додавання триетаноламіну до рН 5,0 водного розчину.

2.6. Утворення гелю.

2.7. Перемішування до однорідності.

2.8. Додавання гелевої основи у ступку до суміші мебгідроліну з твіном-80.

2.9. Перемішування до однорідності.

3. Контроль якості: письмовий контроль, фізичний контроль (відхилення у масі), органолептичний контроль, перевірка ППК.

4. Пакування. Маркування (маркування).

5. Контроль при відпуску.

Запропонована технологія дозволяє досягти максимальної ступені дисперсності АФІ мебгідроліну, відповідає правилам приготування суспензій та мазей, дозволяє отримати стабільний, однорідний гель в лабораторних умовах та приготуванні в аптеці [30, 41].

Висновки до розділу III

1. На основі вивчення літературних джерел запропоновано раціональний склад гелю для лікування алергічних захворювань шкіри, який містить 1% мекгідроліну.
2. Враховуючи властивості мекгідроліну та допоміжних речовин, запропонованийгель може використовуватись для зволоження шкіри, при запальних та алергічних захворюваннях шкіри як алергічний дерматоз; кропив'янка, екзема.
3. Обґрунтовано технологію екстемпоральної гелю з мекгідроліном.

ВИСНОВКИ

1. Місцеве лікування алергічних захворювань шкіри, залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини та фармації.
2. На основі аналізу джерел літератури, науково обґрунтовано раціональний склад гелю для лікування алергічних захворювань.
3. Враховуючи терапевтичну активність обґрунтовано вибір мебгідроліну у якості АФІ гелю для лікування алергічних захворювань.
4. Обґрунтовано та розроблено раціональну технологію гелю для лікування алергічних захворювань шкіри який містить у якості компонентів основи гелеутворювач Новеон®, твін-80, метилпарабен, тристаноламін та воду очищену.
5. Розроблений гель з мебгідроліном може бути використаний для розширення асортименту м'яких лікарських форм вітчизняного виробництва для лікування алергічних захворювань шкіри.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ali, L.; Foulds, J.S.; Abdul Ghaffar, S. Severe eyelid allergic contact dermatitis secondary to eyelash tint: Two case reports. *Contact Dermat.* 2017, 77, 59–60.
2. Andryushayev, O. V., Ruban, O. A., Masliy, Y. S., & Iakovlieva, L. V. (2020). The current state and the development prospects of the Ukrainian market of antihistamines. *Social Pharmacy in Health Care*, 6(2), 69-80.
3. Bircher, A.J.; Sigg, R.; Scherer Hofmeier, K.; Schlegel, U.; Hauri, U. Allergic contact dermatitis caused by a new temporary blue-black tattoo dye—Sensitization to genipin from jagua (*Genipa americana* L.) fruit extract. *Contact Dermat.* 2017, 77, 374–378.
4. Desroche, T.; Barbaud, A.; Bauvin, O.; Poreaux, C.; Schmutz, J.-L.; Waton, J. Care of pets entails the risk of allergic contact dermatitis caused by plants. *Contact Dermat.* 2017, 77, 264–266.
5. Foti, C.; Romita, P.; Bufano, T.; Antelmi, A. Allergic contact dermatitis caused by panthenyl ethyl ether in a patient with psoriasis. *Contact Dermat.* 2017, 76, 181–182.
6. Gether, L.; Gyldenløve, M.; Thyssen, J.P. Christmas tree dermatitis caused by colophonium allergy. *Contact Dermat.* 2017, 77, 412–414.
7. Handbook of Pharmaceutical Excipients / Ed. by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. London, Chicago. 2006.
8. Heratizadeh, A.; Geier, J.; Molin, S.; Werfel, T. Contact sensitization in patients with suspected textile allergy. Data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2007–2014. *Contact Dermat.* 2017, 77, 143–150.
9. Hroshovyi, T. A., Blazhko I. V., Shyrko A. Y., Pavliuk, B. V., & Chubka, M. B. (2020). Порівняльний аналіз асортименту м'яких лікарських засобів на фармацевтичному ринку України.

Фармацевтический часопис, (4), 40–46. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.4.11647>

10. Lecamwasam, K.; Latheef, F.; Walker, B.; Wilkinson, M. Contact allergy to reactive dyes in footwear. *Contact Dermat.* 2017, 76, 370–371.
11. Lefèvre, S.; Valois, A.; Truchetet, F. Utility of scratch tests for allergic contact dermatitis caused by Dermabond®. *Contact Dermat.* 2017, 76, 193–194.
12. Mertens, M.; Gilissen, L.; Goossens, A.; Lambert, J.; Vermander, E.; Aerts, O. Generalized systemic allergic dermatitis caused by *Cinnamomum zeylanicum* in a herbal tea. *Contact Dermat.* 2017, 77, 259–261.
13. Morris, R.A.; Lowe, A.; Hughes, J.; D'Souza, N. Help and hindrance: Continuous glucose monitors and contact allergy. *Arch. Dis. Child.* 2017.
14. Ormerod, E.; Hughes, T.M.; Stone, N. Allergic contact dermatitis caused by resorcinol following a temporary black henna tattoo. *Contact Dermat.* 2017, 77, 187–188.
15. Paulsen, E.; Hyldgaard, M.G.; Andersen, K.E.; Andersen, F.; Christensen, L.P. Allergenic sesquiterpene lactones from cushion bush (*Leucophyta brownii* Cass.): New and old sensitizers in a shrub-turned-a-pot plant. *Contact Dermat.* 2017, 76, 280–286.
16. Peeters, C.; Herman, A.; Goossens, A.; Bruze, M.; Mowitz, M.; Baeck, M. Allergic contact dermatitis caused by 2-ethyl cyanoacrylate contained in glucose sensor sets in two diabetic adults. *Contact Dermat.* 2017, 77, 426–429.
17. Prokopenko, V. V., Kabakova, T. I., Chernikov, M. V., Goryachev, A. B., Mikhailova, S. A., & Knysh, O. I. (2021). Antihistamines: research and analysis of the regional retail market. *Pharmacy & Pharmacology*, 9(5), 400-409.
18. Rehman, Khurram; Zulfakar, Mohd Hanif. Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery. *Drug development and industrial pharmacy.* 2014, 40.4: 433-440.

19. Sato, M.; Inomata, N.; Aihara, M. A case of contact dermatitis syndrome caused by Dermabond®, followed by contact dermatitis caused by false eyelash glue and Aron Alpha® glue: Possibility of cross-reactions among cyanoacrylates. *Contact Dermat.* 2017, 77, 414–415.
20. Svitlana, D., Kateryna, K., Dmitriy, Z., Anna, K., Viktoriia, H., Viktor, K., & Stanislav, S. (2021). Potential risks of antiallergic drugs. *Pharmacologyonline*, 2, 978-983.
21. Wikipedia contributors. (2022, September 11). Triethanolamine. In Wikipedia, The Free Encyclopedia. Retrieved 14:32, December 2, 2022, from <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Triethanolamine&oldid=1109762428>
22. Wikipedia contributors. (2022, September 2). Polyacrylic acid. In Wikipedia, The Free Encyclopedia. Retrieved 14:30, December 2, 2022, from https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Polyacrylic_acid&oldid=1108036700
23. Wikipedia contributors. Methylparaben. Wikipedia, The Free Encyclopedia. 2022, 20:34 UTC. Available at: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Methylparaben&oldid=775428890>.
24. Wikipedia contributors. Purified water. Wikipedia, The Free Encyclopedia. 2022, 20:43 UTC. Available at: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Purified_water&oldid=778551486.
25. Zimmer KA, Armbrecht ES, Burkemper NM. The association of smoking with contact dermatitis and hand eczema – a review. *Int J Dermatol.* 2017 Sep 27. doi: 10.1111/ijd.13777.
26. Бутко Я. О. Удосконалення місцевої глюкокортикостероїдної терапії при лікуванні алергічних дерматозів / Я. О. Бутко // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Сімнадцяті Данилевські читання) : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 1-2 березня 2018 р. :

збірник тез / ДУ Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, Харківський національний медичний університет, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. – Харків, 2018. – С. 43–44.

27. Глушкова, О. М. (2022, January). Зв'язок між наявністю замісників в хімічній структурі антигістамінних препаратів та їх фармакологічною дією. In The 8th International scientific and practical conference “Modern directions of scientific research development”(January 26-28, 2022) VoScience Publisher, Chicago, USA. 2022. 1008 p. (p. 248).

28. Державна фармакопея України/ Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр „ 1-е вид.- Х.: РІРЕГ, 2011. - 556 с.

29. Державна фармакопея України: в 3 т./ «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».- 2-е вид., 2015.- Т.1.- 1128 с.

30. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): Методичні рекомендації / О.І.Тіхонов, Т.Г.Ярних, І.С. Гриценко, Н.В. Хохленкова та ін.; Під ред. академіка О.І.Тіхонова і Т.Г.Ярних,. - К .: Видавничій дім «Агенство Медичного Маркетингу», 2016. - 352 с.

31. Жогло Ф., Возняк В., Попович В., Богдан Я. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник. – Л., 2013. – 95 с.

32. Закон України «Про лікарські засоби » № 123/96-ВР від 04.04.06.

33. Калюжна Л. Д., Гречанська Л. В. Підхід до розробки уніфікованого клінічного протоколу з діагностики та лікування atopічного дерматиту. – 2016.

34. Компендиум. Лекарственные препараты [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://compendium.com.ua>.

35. Костенко О. Л. Алергія: симптоматика, діагностування та її профілактика = Allergy: Symptoms, Diagnosis and Prevention :

кваліфікаційна робота (проект) на здобуття ступеня вищої освіти «бакалавр» / О. Л. Костенко, наук. керівник к. б. н., доц. О. Б. Спринь ; М-во освіти і науки України ; Херсонський держ. ун-т, Ф-т біології, географії та екології, Кафедра біології людини та імунології. – Херсон : ХДУ, 2021. – 38 с.

36. Курченко А. І. Атопічний дерматит: характеристика змін системного та локального імунітету : дис. – К. : Автореф. дис.... д ра мед. наук, 2007.

37. Ляпунов А. Н. и др. Исследование некоторых физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ на этапе фармацевтической разработки препаратов в форме гелей // Фармаком. 2017. № 4. С. 7-15.

38. Мебгідролін. (2022, березня 17). Вікіпедія. Процитовано 18:14, січня 23, 2023 з <https://uk.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9C%D0%B5%D0%B1%D0%B3%D1%96%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BB%D1%96%D0%BD&oldid=34860104>.

39. Метилпарабен. (2020, грудня 3). Вікіпедія. Процитовано 14:31, січня 16, 2023 з <https://uk.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BB%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D0%B1%D0%B5%D0%BD&oldid=30199921>.

40. М'які лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації/ О.І. Тихонов , Т.Г.Ярних та ін. 2011, 21с

41. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка : настанова 42-3.1:2004 / Держ. наук. центр лікар. засобів ; розроб. : М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла [та ін.]. – Вид. офіц. – Київ : МОЗ України, 2004. – 15 с.

42. Орищенко А. Ю., etal. Гелі, як м'яка лікарська форма для зовнішнього застосування. 2021.

43. Про затвердження правил виробництва та контролю якості лікарських засобів в аптеках: наказ МОЗ України №812 від 17.10.2012 р.- К., 2012.- 28с.
44. Сучасні підходи до терапії хронічних алергічних захворювань шкіри / Г. О. Охматенко, Н. Ю. Резніченко, В. А. Хар'яков, Ю. Г. Резніченко // Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції : матеріали наук. конференції присвяч. 160-річчю з дня народження проф. І. Ф. Зеленева. – Харків, 2020. - С. 69-81.
45. Фоміна Л. В. Екзема як один з найбільш поширених захворювань шкіри / Л. В. Фоміна // Актуальні проблеми дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції : матеріали науково-практичної конференції (з міжнародною участю), присвяченої 145-річчю з дня народження професора Соболева Л. А., Харків 16 листопада 2018 р. – Харків, 2018. – С. 121–126.
46. Щотижневик аптека [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://www.apteka.ua>.

ДОДАТКИ

Додаток А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ



МАТЕРІАЛИ
VII Міжнародної науково-практичної
інтернет-конференції

**«ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»**

**«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
ASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH
DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»**

24-25 листопада 2022 р.
м. Харків

УДК: 615.014.2:615.2

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Рубан О. А., проф. Ярих Т. Г., проф. Сагайдак-Нікітюк Р. В., доц. Ковалевська І. В., доц. Ковальов В. В., ас. Пономаренко Т. О.

Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2022. – 501 с. (Серія «Наука»).

Збірник містить матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії».

Розглянуті теоретичні аспекти та перспективи розробки лікарських препаратів, висвітлені напрямки наукової роботи спеціалістів фармацевтичної галузі, що стосуються питань сучасної технології створення лікарських препаратів, контролю їх якості, організаційно-економічних аспектів діяльності фармацевтичних підприємств, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку, фармакологічних досліджень біологічно активних речовин.

Для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями розробки та впровадження сучасних лікарських препаратів.

Матеріали подаються мовою оригіналу.

За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.

УДК: 615.014.2:615.2
© НФаУ, 2022

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЇ ДОСТАВКИ МЕБГІДРОЛІНУ.

Шкробот Т.А., Котенко О.М., Ковальов В.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

volodyakw@gmail.com

Вступ. Коли ми говоримо про лікарські форми, ми говоримо про поєднання активного фармацевтичного інгредієнта разом із допоміжними речовинами. Допоміжні речовини виступають як система доставки ліків, спрямована на досягнення необхідного ефекту на організм з найменшими побічними ефектами. Важливість лікарської форми полягає в її користі як для розкриття властивостей АФІ, так і зручності використання.

Мebгiдролiн є блокатором H1-рецепторів гістаміну. Мebгiдролiн ослаблює спазмогенний ефект гістаміну відносно гладких м'язів бронхів, кишечника, а також його вплив на проникність судин. На відміну від інших антигістамінних препаратів першого покоління (димедрол, супрастин) має менш виражений седативний та снодійний ефект. Має слабо виражені м-холіноблокуючі та анестезуючі властивості. Використовують для профілактики і лікування сезонного та алергічного риніту, полінозу, кропив'янки, харчової та медикаментозної алергії, дерматозів, що супроводжуються свербіжем шкіри (екзема, нейродерміт).

Мета дослідження. Обґрунтування вибору лікарської форми, як систему доставки АФІ мebгiдролiну при зовнішньому застосуванні.

Матеріали та методи. У якості об'єкта дослідження обрано МЛФ гель. Для обробки літературних даних було використано загальнонаукові методи дослідження: зіставлення, узагальнення, порівняння, аналіз, синтез, систематизація.

Результати дослідження. Гель — це двосегментна перехресно з'єднана тривимірна система, що складається з гелеутворювача та рідини. Гель - це перехідний стан матерії, що володіє властивістю міцності та рідини, що називається в'язкопружністю. Допоміжні матеріали, які формують гелеву систему, можуть бути створені з неорганічних частинок або природних макромолекул, по суті полімерів. Гелі на основі карбомерів добре диспергуються у воді з утворенням в'язких дисперсій зі складною матрицею хрестоподібних зв'язків, що ефективно утримують і легко вивільняють діючі речовини, мають низьке значення рН.

Висновки. Завдяки високій біодоступності АФІ в гелях, специфічним реологічним параметрам, гель є придатною системою доставки мebгiдролiну при зовнішньому застосуванні.

Продовження дод. А

Обґрунтування вибору АФІ мазі для лікування II та III фази ранового процесу <i>Потійчук К. Є., Ковальов В.М., Ковальов В.В.</i>	398
Обґрунтування вибору лікарської форми для локальної доставки мекгідроліну <i>Шкробот Т.А., Котенко О.М., Ковальов В.В.</i>	399
Обґрунтування вибору фексофенадіну гідрохлориду як АФІ МЛФ антигістамінної дії <i>Наумович А.А., Котенко О.М., Ковальов В.В.</i>	400
Обґрунтування використання екстракту ряски в терапії запальних захворювань шкіри <i>Ковалевська І.В., Вініченко К. Р.</i>	401
Обґрунтування складу екстемпорального лікарського засобу для лікування запальних захворювань носоглотки <i>Богущька О.Є., Мельниченко А.С.</i>	402
Обґрунтування складу основи сиропу з екстрактом шкваро <i>Хохлова Л.М., Манвелян М. Л.</i>	405
Озонвмісні препарати у програмах терапії та профілактики репродуктивних патологій тварин <i>Склярів П.М., Федоренко С.Я., Науменко С.В., Кошевой В.І.</i>	407
Отримання екстракту річкового з лопуха великого коренів сухих <i>Мацюк О. Д., Вишневіська Л. І.</i>	409
Оцінка ефективності введення важкорозчинної субстанції до складу лікарського препарату на основі самоемальгуючої системи доставки ліків <i>Боднар Л.А., Половко Н.П., Грудько В.О.</i>	410
Оцінка тенденцій споживання протигерпетичних засобів на регіональному фармацевтичному ринку <i>Бабічева Г. С., Жадько С. В., Малініна Н. Г.</i>	412
Переваги використання поліетиленгліколю 400 у складі екстемпоральних м'яких лікарських засобів <i>Єгоркіна Д.М., Пуль-Лузан В.В., Ярних Т.Г.</i>	419
Перспективи використання водоростей для адресної доставки ліків <i>Рибалкін М.В., Маслова Т.Ю.</i>	421
Перспективи використання плодів сумаха дубильного та дуба звичайного у медичній практиці <i>Авад А.А.Дж.А., Король В.В., Рамчинська В.О., Помазан О.Ю.</i>	422
Перспективи застосування ефірних олій як активних компонентів лікарських засобів для лікування корости <i>Ващенко К. Ф., Козак Ж.Е.</i>	426

Додаток Б

Міністерство охорони здоров'я України
 Ministry of Health of Ukraine
 Національний фармацевтичний університет
 National University of Pharmacy
 Кафедра заводської технології ліків
 Industrial Technology of Drugs department
 Кафедра технології ліків
 Technology of Drugs department
 Ліцензія: Наказ МОН від 16.09.2020 № 418
 License: MH ORDER 16.09.2020 NO. 418



СЕРТИФІКАТ

CERTIFICATE

№ 259

Цим засвідчується, що
 This is to certify that

Шкробот Т.А.

25 листопада 2022 року взяв (ла) участь у практичному тренінгу, який включав наступні вебінари:

**«Оптимізація технології мазей
 в умовах аптек»**

**«Огляд роботи екстемпоральної аптеки
 в Норвегії»**

Загальною тривалістю 15 годин (0,5 кредиту ЄКТС), з яких 7 годин практичної сесії та 8 годин самостійної роботи.

Результат навчання: отримання знання та вміння з упровадження засобів малої механізації при отриманні м'яких лікарських засобів в аптеці; з визначення критичних точок технології м'яких лікарських форм та правил роботи з технологічним обладнанням «Unguator»; знання та вміння з основних підходів щодо виготовлення лікарських форм у виробничих аптеках Норвегії.

Ректор НФаУ,
 проф.
 Rector of
 prof.



Алла КОТВИЦЬКА

Alla KOTVITSKA



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
технології ліків

Тетяна ЯРНИХ
“16” вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧКИ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Тетяни ШКРОБОТ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Обґрунтування складу та технології гелю з мебгідроліном»
керівник кваліфікаційної роботи: Олександр КОТЕНКО, д.фарм.н., професор
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 238
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи:
обґрунтування складу і технології гелю з мебгідроліном для лікування алергічних захворювань шкіри.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
вивчити наукову літературу, щодо лікування алергічних захворювань шкіри; виділити основні напрямки використання АГП при зовнішньому лікуванні алергічних захворювань шкіри; обрати зручну та ефективну лікарську форму для лікування алергічних захворювань шкіри; вивчити особливості використання гелей у фармацевтичній практиці; обґрунтувати склад гелю для лікування захворювань шкіри; розробити та обґрунтувати технологію гелю з мебгідроліном.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
1 таблиця та 8 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Олександр КОТЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри технології ліків	17.09.22	17.09.22
2	Олександр КОТЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри технології ліків	17.09.22	17.09.22
3	Олександр КОТЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри технології ліків	04.11.22	04.11.22

7. Дата видачі завдання: « 16 » вересня 2022 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Вибір теми	вересень 2022 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	вересень 2022 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень-листопад 2022 р.	виконано
4	Оформлення роботи	листопад-грудень 2022 р.	виконано
5	Надання готової роботи до комісії	грудень 2022 р.	виконано

Здобувачка вищої освіти _____

Тетяна ШКРОБОТ

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Олександр КОТЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету

від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Шкробот Тетяна Андріївна	Обґрунтування складу та техно-логії гелю з мекгидроліном	Gel composition and technology substantiated with mebhhydro-line	проф. Котенко О. М.	проф. Вишневська Л. І.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 110752 від «26» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Шкробот Тетяни Андріївни, 5 курсу, 3б групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування складу та технології гелю з мекгідроліном / Gel composition and technology substantiation with mebhydroline», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

23%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти

магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Тетяни ШКРОБОТ

на тему: «Обґрунтування складу та технології гелю з мебгідроліном»

Актуальність теми. Проблема лікування алергічних захворювань шкіри визначається частотою розповсюдження, складністю патогенезу і лікування. Алергія і лікування її є серйозною проблемою, оскільки до цього захворювання схильний кожен десятий. Атмосфера в містах все більше насичена шкідливими сполуками, з цього приводу, питання лікування алергічних захворювань шкіри стає все більш актуальною. Тому розробка сучасних гелей для їх лікування є актуальним завданням сучасної фармації.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Практична цінність роботи базується на теоретичному обґрунтуванні АФІ та виборі його концентрації. Здобувачем вищої освіти розроблено та обґрунтовано склад і технологію гелю з мебгідроліном для лікування алергічних захворювань шкіри.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Кваліфікаційна робота Тетяни ШКРОБОТ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник _____

Олександр КОТЕНКО

«05» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Тетяни ШКРОБОТ

на тему: «Обґрунтування складу та технології гелю з мебгідроліном»

Актуальність теми. Частота алергічних захворювань шкіри завжди була дуже високою, що пов'язано зі значним забрудненням повітря, води, ґрунту. За останні 5 років захворюваність на алергічні дерматози зросла на 14%. Проблема розширення номенклатури лікарських засобів, які вживаються для місцевого лікування алергічних захворювань шкіри, на сьогоднішній день залишається важливою для практичної та наукової медицини та фармації.

Теоретичний рівень роботи. Для вирішення даного питання здобувачка вищої освіти досконало вивчила сучасні літературні дані відносно лікування алергічних захворювань шкіри, у літературному огляді навела основні напрямки використання АГП при зовнішньому лікуванні алергічних захворювань шкіри, особливості використання гелей у фармацевтичній практиці, довела актуальність використання мебгідроліну у якості АФІ.

Пропозиції автора по темі дослідження. Автором теоретично обґрунтовано склад, розроблено та обґрунтовано технологію гелю з мебгідроліном для лікування алергічних захворювань шкіри.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Розроблений гель з мебгідроліном може бути використаний для розширення асортименту м'яких лікарських форм вітчизняного виробництва для лікування алергічних захворювань шкіри.

Недоліки роботи. За текстом роботи зустрічаються орфографічні та граматичні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Тетяни ШКРОБОТ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Рецензент _____ проф. Лілія ВИШНЕВСЬКА

«14» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 7

«23» грудня 2022 року

м. Харків

**засідання кафедри
технології ліків**

Голова: завідувачка кафедри, доктор фарм. наук, професор
Тетяна ЯРНИХ

Секретар: канд. фарм. наук, асистент Світлана ОЛІЙНИК

ПРИСУТНІ: професор Тетяна ЯРНИХ, професор Ріта САГАЙДАК-
НІКІТЮК, професор Олександр КОТЕНКО, професор Юлія ЛЕВАЧКОВА,
доцент Марина БУРЯК, доцент Наталія ЖИВОРА, доцент Володимир
КОВАЛЬОВ, асистент Світлана ОЛІЙНИК, асистент Єлизавета ЗУЙКІНА.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ

**1. Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії
кваліфікаційних робіт другого (магістерського) рівня вищої освіти**

СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фс18(4,5з)-03б спеціальності 226
Фармація, промислова фармація Тетяна ШКРОБОТ з доповіддю на тему
«Обґрунтування складу та технології гелю з мебгідроліном» (науковий
керівник: професор Олександр КОТЕНКО).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова засідання

Тетяна ЯРНИХ

Секретар

Світлана ОЛІЙНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Тетяна ШКРОБОТ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Обґрунтування складу та технології гелю з мебгідроліном»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК/

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Тетяна ШКРОБОТ представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Олександр КОТЕНКО

«05» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Тетяна ШКРОБОТ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
технології ліків

Тетяна ЯРНИХ

«23» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН