

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему «**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ З
ЕКСТРАКТОМ БОСВЕЛІЇ**»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19(4,6з)-02а
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Сергій КОНОВАЛ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, к.фарм.н., доцент Марина
БУРЯК

Рецензент: завідувач кафедри біотехнології,
д.фарм.н., професор Наталія Хохленкова

АНОТАЦІЯ

У даній магістерській роботі представлено результати експериментальних досліджень, щодо розробки складу та технології гелю з екстрактом босвелії. На основі літературних даних та експериментальних досліджень встановлено оптимальний склад гелю з екстрактом та досліджено його стабільність. Для нейтралізації водних дисперсій карбополу використано ТЕА. Органолептичні та фізико-хімічні показники модельних зразків визначено за відповідними методиками ДФУ. В результаті проведених досліджень виявлено, що розроблений гель представляє собою однорідну в'язку масу світло коричневого кольору, з середнім значенням осмотичної активності.

Ключові слова: гелеутворювачі, густий екстракт, гель, антимікробна дія

This master's thesis presents the results of experimental research on the development of the composition and technology of the gel with a extract of bosvelia. Based on literature data and experimental studies, the optimal composition of the gel with a extract was established and its stability was investigated. TEA was used to neutralize aqueous dispersions of carbopol. Organoleptic and physicochemical parameters of model samples were determined according to the relevant methods of SPhU. Studies have shown that the developed gel is a homogeneous viscous mass of light brown color, with an average value of osmotic activity.

Key words: gelling agents, thick extract, gel, antimicrobial action

Зміст

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. БАКТЕРІАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ ШКІРИ ТА М'ЯКИХ ТКАНИН. ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ	6
1.1 Шкіра та основні її функції.....	6
1.2. Босвелія – ботанічна характеристика.....	8
1.3. Описання основних бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин.....	19
1.4. Основні аспекти терапії бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин.....	22
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	36
2.1. Об'єкти дослідження.....	36
2.2. Методи дослідження.....	36
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТОМ БОСВЕЛІЇ.....	32
3.1. Аналіз номенклатури екстемпоральних лікарських засобів, які використовують для лікування бактеріальних захворювань шкіри та м'яких тканин.	38
3.2. Вибір гелеутворювача при розробці гелю для лікування бактеріальних уражень шкіри.....	40
3.3. Обґрунтування оптимальної технології модельних зразків гелю.....	44
Висновки	47
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	48
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	49

ВСТУП

Актуальність теми. В економічно розвинених країнах інфекції шкіри і м'яких тканин різної етіології становлять 1/3 всіх інфекційних захворювань. При цьому частою причиною розвитку інфекції є контамінація пошкодженої ділянки шкіри *S. Aureus*.

В даний час, на фармацевтичному ринку України для лікування бактеріальних уражень шкіри застосовуються в основному синтетичні препарати, які викликають не тільки звикання, а й мають ряд побічних дій. На відміну від синтетичних лікарських засобів терапевтичний ефект фітопрепаратів обумовлений дією не тільки основної речовини, але часто і всім комплексом біологічно активних речовин, що містяться в рослині. Поряд з широким спектром дії вони мають добру переносимість і відсутністю побічних ефектів, можливістю поєднання з різними хіміотерапевтичними препаратами. Всі перераховані переваги фітопрепаратів розширюють можливості їх використання для різних вікових груп населення.

На сьогоднішній день широко досліджується така рослина сировина, як кірказон. Природні антибактеріальні компоненти містяться в різних частинах трави кірказону. Так, кірказон містить у своєму складі алкалоїди магнофлорин і аристолохін, ситостерин, багатоядерні ароматичні сполуки. У траві є алкалоїд аристолохін, аристолохієва кислота, фенолкарбонові кислоти і їхні похідні, флавоноїди, пінит та інші речовини. Всі частини рослини містять ефірну олію, до складу якої входять α -пінен, кадинен, борнеол, α -терпінеол, ліналілпропіонат, коричний спирт, метилнонілкетон. Таким чином завдяки багатому хімічному складу кірказон має гранулюючу, епітелізуючу й антимікробну дію, а також безпечні й протисверблячі властивості.

На кафедрі хімії природних сполук і нутріціології розроблено технологію густого екстракту кірказону.

Серед антимікробних зовнішніх лікарських форм сучасними і широко поширеними є м'які лікарські форми, зокрема гелі, які застосовуються при терапії пошкоджених шкірних покривів на певних стадіях. На першій стадії

загоєння найбільш оптимальною лікарською формою є гідрофільний гель, який володіє оптимальною осмотичною активністю, сприяє відтоку ексудату, забезпечує газо- і теплообмін і захищає поверхню рани.

Таким чином, розробка гелю антимікробної дії, що містить густий екстракт кірказону, є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки.

Мета дослідження. Розробити склад та технологію гелю з екстрактом босвелії.

Завдання дослідження:

- Провести аналіз літературних джерел щодо етіології та патогенезу бактеріальних захворювань шкіри ;
- Дослідити основні проблеми лікування бактеріальних інфекцій;
- проаналізувати стан сучасної фармакотерапії бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин;
- провести експериментальні дослідження щодо розробки оптимального складу гелю;

Предмет дослідження. Є фізико-хімічні властивості гелевих основ.

Об'єкти дослідження. В якості об'єктів дослідження використовували CO₂ екстракт босвелії, карбопол різних марок і метилцелюлозу, гліцерин, пропіленгліколь.

Методи дослідження. В якості об'єктів дослідження використовували органолептичні, фармако-технологічні та біофармацевтичні методи.

Практичне значення результатів. Проведено експериментальні дослідження щодо розробки оптимального складу та технології гелю з екстрактом босвелії.

Наукова новизна. Вперше розроблено технологію гелю з екстрактом босвелії.

Результати досліджень представлені у тезах.

РОЗДІЛ 1. БАКТЕРІАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ ШКІРИ ТА М'ЯКИХ ТКАНИН. ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

1.1 Шкіра та основні її функції

Шкіра – особливий орган тіла людини, її площа у дорослої людини становить від 1,5 до 2,5 м². Вона складається із трьох щільно прикріплених один до одного шарів: епідермісу, дерми і підшкірної жирової клітковини.

Епідерміс представлений багатошаровим плоским ороговілим епітелієм епідермального типу. Він складається з наступних шарів клітин: базального, шипуватого, зернистого, блискучого (присутній тільки в шкірі долонь і підшоп) і рогового. Дерма складається з двох шарів, чітко відмежованих один від одного: сосочкового і сітчастого.

Підшкірна жирова клітковина є продовженням дерми та складається з білої жирової тканини і прошарків пухкої волокнистої сполучної тканини, має різну товщину. Розподіл підшкірної жирової клітковини регулюється статевими гормонами. Адипоцити виконують ендокринну функцію, беручи участь в синтезі гормонів і релізінг-факторі у різні вікові періоди.

Основні функції шкіри.

- 1) **Захисна** – відповідає за міцність з'єднання епідермісу та дерми (базальна мембрана), за високоспеціалізовані міжклітинні ліпіди та амортизацію за рахунок каркаса дерми (колагенові волокна) і підшкірної жирової клітковини. Захищає від ультрафіолету (синтез меланіну, наявність рогового шару).

Захист від мікроорганізмів забезпечує щільне зчеплення рогових лусочок, наявність високоспеціалізованих ліпідів, водно-ліпідної мантії, а також за рахунок оновлення епітеліального пласта і злущування рогових лусочок.

- 2) **Підтримання водного балансу** шкіри.

3) **Обмінна** – відповідає за синтез вітамінів А і D (епідерміс) та гормонів (підшкірна жирова клітковина)

- 4) Терморегулююча – відповідає за діяльність екринних потових залоз, фізичні властивості водно-ліпідної мантії.
- 5) Рецепторну функцію забезпечують клітини Меркеля, еферентні і аферентні нервові волокна, інкапсульовані і вільні нервові закінчення
- 6) Участь у водно-солевому обміні забезпечує секреція поту потовими еккринними залозами.
- 7) Резорбційну функцію шкіри забезпечує всмоктування в системний кровотік речовин, які потрапляють на шкіру.
- 8) Імунна – синтез в епідермісі інтерлейкінів та інших цитокінів; процесинг і транспорт антигенів.
- 9) Екскреторна – відповідає за виділення з потом і шкірним салом продуктів метаболізму, лікарських і токсичних речовин. [28].

1.2. Босвелія – ботанічна характеристика

БОСВЕЛІЯ (*Boswellia Serrata*) Синоніми: олібанум, індійський ладан, ладанне дерево, курильна смола.

Босвелія священна (*Boswellia sacra*) – невелике смолянисте деревце з кам'янистих гірських схилів Південної Аравії – було вперше описане лише в 1867 р. швейцарським фармацевтом Фрідріхом Флюкігером. Учений зарахував його до роду босвелія (*Boswellia*), раніше названого так на честь відомого англійського письменника Джеймса Босвелла. Смола босвелії – ладан – знайома людям набагато краще, ніж саме дерево. Ладан відвіку вживається на Сході для обкурювань під час релігійних обрядів. Як й інші цінні продукти, в давнину його таємно вивозили з півдня Аравійського півострова і через численних посередників доставляли в сусідні країни. От чому джерело походження ладану довгий час залишалося загадкою.

Рід босвелія включає близько 20 видів рослин, які ростуть у посушливих частинах Африки та Південної Азії і мають перисте листя із зазублинами по краях. У суху пору року босвелія священна скидає листя.



Рис. 1.1 Босвелія священна

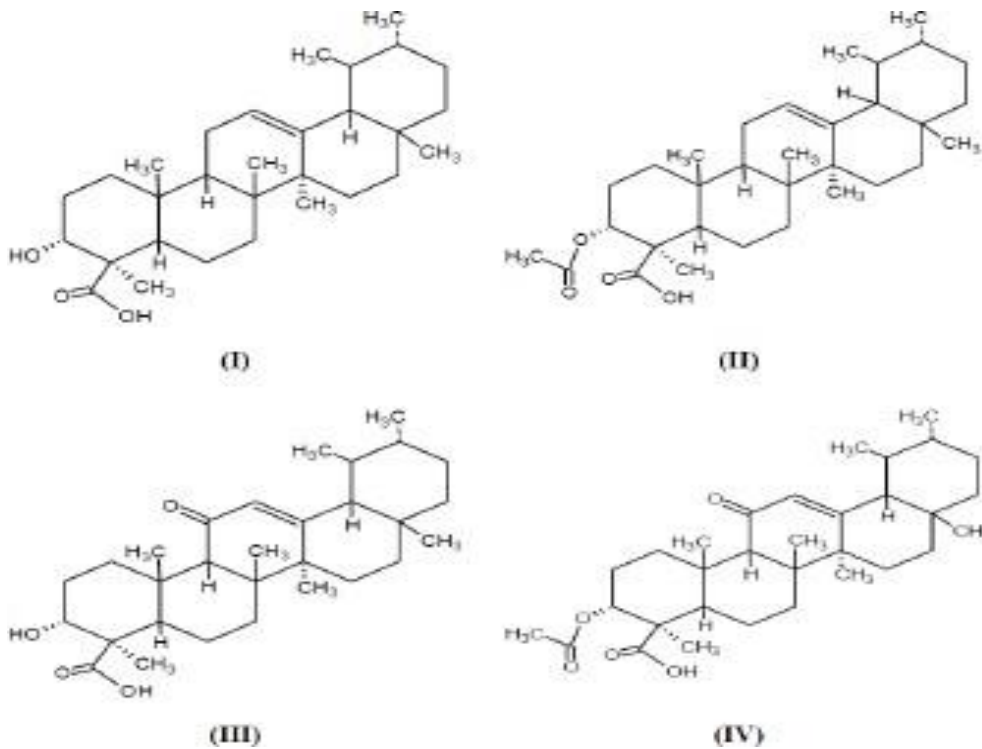
Boswellia sacra є одним з найбільш економічно важливих видів роду *Boswellia* Roxb, належить до родини Burseraceae. Він здебільшого обмежений регіонами Махра та Хадрамаут у Ємені та південно-західними регіонами Оману та вважається єдиним місцевим видом на Аравійському півострові (Raffaelli & Tardelli, 2006). *Boswellia sacra* відома з давніх часів виробництвом смол, які є економічно та культурно важливими (Khan et al., 2017). Ладан — жовтувато-коричнева камедь, що виділялася зі стовбура дерева, використовувалася для стерилізації ранніми єгиптянами. Оман і Ємен також брали участь у зборі ладану, і торгівля ними процвітала протягом багатьох епох. Залишки доісторичного порту Сумхарам (I-III ст. до н. е.), звідки розповсюджували ладан, збереглися поблизу Хор Рорі на схід від Салала (Groom, 2000; Avanzini, 2000).

Ладан відомий своєю лікарською дією проти різних захворювань, таких як вірусний гепатит, патогенез, рак, черевний тиф і запалення (Woldeamanuel, 2011; Al-Harrasi et al., 2013; Lin, 2013; Hussain et al., 2013). ; Аль-Харрасі та ін., 2014). Збір і виробництво смоли з *Boswellia sacra* було життєво важливою діяльністю для більшості людей тих регіонів до «сімдесятих-вісімдесятих»

років минулого століття, тому *Boswellia sacra* є історично важливим деревом і вважається одним із найбільших динамічних генетичних ресурсів Султанату Оман (Raffaelli et al., 2006).

Популяції *B. sacra* показали явні ознаки знищення внаслідок різноманітних невідомих і відомих факторів, таких як випасання кіз, верблюдів і дров (Haile et al., 2011).

Хімічний склад босвелії є комплексним. Згідно з літературними даними основними компонентами босвелії є β - босвелієва, ацетил- β -босвелієва, 11-кето- β -босвелієва і ацетил-11-кето- β - босвелієва кислоти.



1.2. Хімічні формули основних АФІ босвелії: β -босвелієва (I), ацетил- β -босвелієва (II), 11-кето- β -босвелієва (III) і ацетил-11-кето- β -босвелієва кислоти

Boswellia serrata є тропічним деревом, широко поширеним в Індії, на Близькому Сході і в Північній Африці, і джерелом ароматної смоли, відомої як «ладан» або «олібанум». Смола, отримана з кори, використовується в якості пахощів на релігійних церемоніях в багатьох культурах світу, а також цінується за її терапевтичні ефекти. Згадуваний як індійський ладан, смола *Boswellia* широко призначається в аюрведі для лікування декількох станів,

включаючи діарею, дизентерію, легеневі захворювання, артрит, кашель, виразки, укуси змії, стригучий лишай і астму.

Наукові дослідження, проведені за останні кілька десятиліть, показали, що босвелієві кислоти, основні складові смоли босвелії, відповідають за багато лікувальні властивості трави. Поточні клінічні дані свідчать про ефективність смоли або її екстракту проти астми, хвороби Крона і ревматоїдного артриту.

Boswellia доступна в магазинах з продажу дієтичних продуктів і онлайн в формі таблеток, капсул, екстрактів і як інгредієнт для місцевих кремів і мазей.

Для суглобів - боротьба з болем. Уже кілька років застосування екстракту босвелії особливо популярно для полегшення болю в суглобах, викликаній запаленням. Кілька досліджень показали, що протизапальна активність Акбал і інших босвелієвих кислот допомагає зменшити біль при остеоартриті та ревматоїдному артриті. Згідно з дослідженнями, оптимальної ефективності можна досягти, екстракт босвелії для суглобів з іншими активними речовинами, корисними для здоров'я суглобів.

- Хронічна запальна хвороба кишечника. Протизапальну дію босвелієвих кислот також привернуло науковий інтерес до їх потенціалу в лікуванні хронічного запального захворювання кишечника. Зокрема, дослідження показали, що активні принципи екстракту покращують симптоми хвороби Крона. Ці позитивні попередні результати є ще більш обнадійливими, оскільки в даний час не існує ефективного лікування цього захворювання.

- Діарея. Наукові дані, зібрані в останні роки, показують, що протизапальна активність босвелієвих кислот також допомагає боротися з деякими формами діареї.

- Астма. Добавки босвелії можуть також принести користь тим, хто страждає на астму. По суті, хронічне запалення дихальних шляхів, астма

часто є дуже обмежує станом, але, згідно з кількома дослідженнями на цю тему, її можна полегшити за допомогою добавок на основі босвелії.

Таблиця 1

Перелік біологічно активних добавок з босвелією

№	Назва	Склад	Виробник	Показання до застосування
1	2	3	4	5
1	Арто веда	Босвелія Сerrated (Boswellia serrata), куркума довга (Curcuma longa), калган великий (Alpina galangal), імбир лікарський (Zingiber officinale), гуньба (Trigonella foenum-graecum), насіння селери (Apium), мускатний горіх (Myristica), перець довгий (Piper longum).	«Конарк Аюрведа Пвт. Лтд», Індія	Деформуючий остеоартроз, ревматоїдний артрит, остеохондроз, анкілозуючий спондиліт, радикуліт, подагра
2	Атромаксимум 5 днів	Метілсульфонілметан, екстракт босвелії, екстракт лопуха, екстракт білої верби, екстракт куркуми, екстракт імбиру, екстракт чорного перцю.	«Евалар», Росія	Поліпшення рухливості і гнучкості суглобів
3	Босвелін	Стандартизований екстракт босвелії 65 %.	«Vitaline», Америка	Суглобові захворювання різної етіології

- Проблеми зі шкірою. У традиційній азіатській медицині смола босвелії рекомендують для лікування різних проблем зі шкірою. Дослідження, проведені на цьому напрямку, показують, що босвелієві кислоти можуть мати терапевтичні переваги для боротьби з низкою запальних захворювань шкіри, таких як псоріаз і прищі.

- Рак. Вчені недавно припустили, що босвелієва смола може володіти протираковою потенціалом. Вони вважають, що протизапальна активність кислот може допомогти боротися з розвитком ракових клітин. Результати подальших досліджень очікуються в найближчі роки.

Смола босвелії здавна використовувалася в медицині як протизапальний засіб . останнім часом досліджувалося її використання для лікування артриту . Було встановлено, що механізм її дії заснований на блокуванні синтезу лейкотрієнів і схожий із механізмом дії НПЗп . Також її використовують при виготовленні пластирів, зубних паст, еліксирів через протизапальну, антиревматоїдну, аналгетичну, імуно- модулюючу, антибактеріальну дію.

На сьогодні на ринку України немає лікарських засобів із вказаною сировиною. Проте є ряд біологічно активних добавок до складу яких входить босвелія.

1.3. Описання основних бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин.

Бактеріальні інфекції шкіри, які викликають її гнійне запалення, були виділені в групу інфекційних дерматозів французьким вченим Н. Leloir в 1891 р під назвою піодерміти (руон - гній, derma - шкіра).

В економічно розвинених країнах інфекції шкіри і м'яких тканин становлять 1/3 всіх інфекційних захворювань. За даними вітчизняних досліджень, гнійничкові інфекції шкіри складають 30-40% всієї дерматологічної патології у осіб працездатного віку, у військовослужбовців цей показник досягає 60%. У дитячій дерматологічній практиці дана

патологія відноситься до числа найбільш частих і становить від 30 до 50% всіх випадків звернень до лікаря. [4, 4. 22, 69].

Основним джерелом інфекцій шкіри і м'яких тканин є мікроорганізми, які контамінують та колонізують поверхню шкіри. Грампозитивні бактерії: *S. aureus* і *S. Pyogenes*, здатні проникати в товщу епідермісу при наявності його ушкоджень, відіграють провідну роль в етіології гнійних інфекцій шкіри. Причому найбільш частим збудником є саме *S. Aureus*, дещо рідше зустрічаються інфекції, викликані *S. pyogenes*, а також змішана інфекція з участю обох мікроорганізмів. Однак у розвитку інфекцій шкіри і м'яких тканин можуть брати участь також *Corynebacterium diphtheriae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp*: в залежності від причини контамінації поверхню шкіри частіше уражається тими чи іншими мікроорганізмами.

Викликають піодермії в основному стафілококи і стрептококи, перетворюючи нормальну мікрофлору шкіри в патогенну.

Стафілококи вражають в більшості випадків волосяні фолікули, сальні і потові залози, викликаючи гнійно-ексудативну запальну реакцію з подальшим утворенням пустули. Стрептококи вражають шкіру, не проникаючи в її придатки, і викликають серозно-ексудативну запальну реакцію з утворенням фурункулів. Важливу роль у розвитку піодермії грає стан шкіри і загальний стан організму.

Основними чинниками розвитку бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин, а також виникнення ускладнень інших дерматозів є патогенні (транзиторні) стрептококи – 5%, патогенні (транзиторні) стафілококи – 17%, умовно-патогенні (резидентні) дифтероїди, мікрококи – 51% і змішана мікрофлора – 27% випадків [24]. На рисунку представлено видовий розподіл стафілококів, які викликають ураження шкіри.

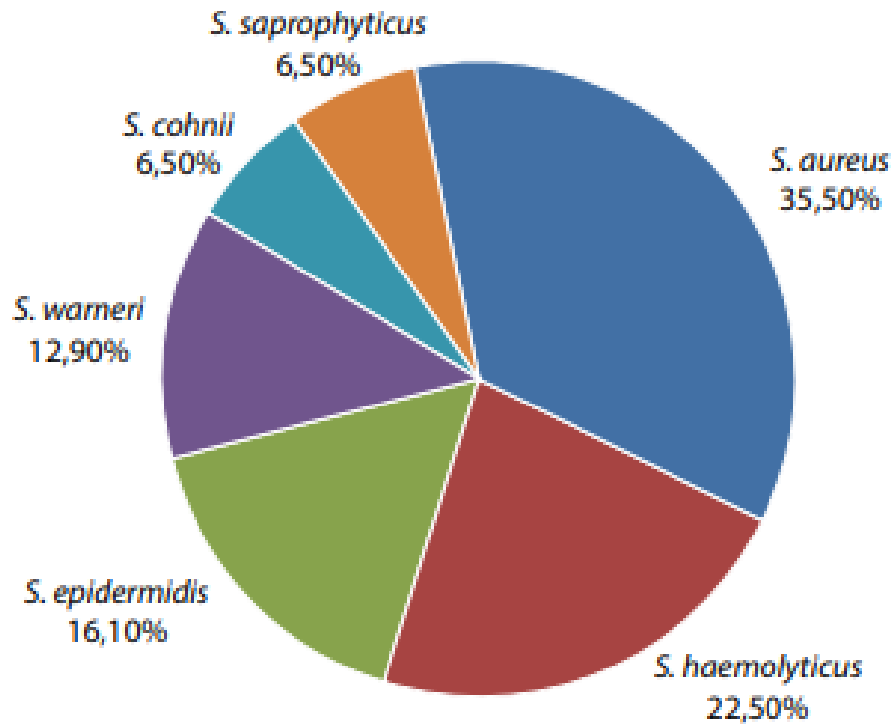


Рис 1.2 Видовий розподіл стафілококів, вилучених від хворих на бактеріальні інфекції шкіри

Джерелами інфекції можуть бути сапрофіти шкірного мікробіоценозу, ендогенні мікробні резервуари організму й агенти зовнішнього середовища. Фактори, що призводять до розвитку бактеріальних інфекцій, можна розділити на:

- місцеві – травми та пошкодження рогового шару, підшкірної жирової клітковини і зміна рН епітелію;
- системні – зниження загальної резистентності організму, обмінні захворювання, вікові фактори, розлади потовидільної та терморегулюючої функції шкіри, а також нестача ензиматичних факторів.

Піодермія буває первинна і вторинна. Первина розвивається як самостійне захворювання, друга - як ускладнення інших шкірних захворювань.

Збільшують ризик розвитку піодермії:

- сухість шкіри;

- тріщини;
- мікротравми і мікрорани шкіри (наприклад, при дерматозах);
- активний вплив хімічних речовин (в т.ч. миючих засобів);
- недотримання правил особистої гігієни.

Провокувати розвиток піодермії можуть: імунодефіцитні стани, порушення обміну речовин, дефіцит вітамінів і мінералів в організмі.

Найбільшу небезпеку піодермії представляють у новонароджених, оскільки можливі генералізація інфекції і розвиток сепсису. Захисні механізми у дітей першого року життя ще не можуть давати повноцінну імунну відповідь. Також, велике значення мають особливості шкіри: у новонароджених тонкий і пухкий роговий шар, пряме розташування проток потових залоз і лужне середовище поверхні шкіри.

Все це, також сприяє поширенню захворювання. Додатковими факторами, які можуть впливати на розвиток піодермії у новонароджених, є перегрівання, зміна підгузника, порушення правил гігієни.

У дітей дошкільного та шкільного віку після стрептодермії можливі такі ж ускладнення, як і після інших стрептококових інфекцій (ангіна, скарлатина), можливо також розвиток гломерулонефриту.

Лікування піодермії має проводитися під контролем лікаря, самолікування може викликати загострення захворювання і наступні ускладнення, тому строго протипоказано.

Види і характеристики піодермії

Поверхневі піодермії:

I. Стафілодермії

1. Остіофоллікуліт

2. Фолікуліт поверхневий

3. Сикоз вульгарний

4. Вугрі звичайні
5. Епідемічна пухирчатка новонароджених
- II. стрептодермії
 1. Імпетиго стрептококове:
 - а. стрептококові ураження червоної кайми губ;
 - б. поверхневі панаріції.
 2. Суха стрептодермія
- III. Стрепто-стафілодермія
 1. Імпетиго вульгарне (змішане)
 2. глибокі піодермії
- I. Стафілодермія
 1. Глибокий фолікуліт
 2. Фурункул, фурункульоз
 3. Карбункул
 4. Гідраденіт
- IV. стрептодермії
 1. Целюліт:
 - а. гострий стрептококовий - рожа
 2. Екзема звичайна
- III. Стрепто-стафілодермія
 1. Хронічна виразкова піодермія
 2. Шанкроформна піодермія

Всі вище перераховані форми мають певні характерні лише для них клінічні прояви. А саме:

Фолікуліт - гнійне запалення волосяного фолікула.

Остіофолікуліт це дрібні фолікулярні поверхнево розташовані конусоподібні пустули з гнійними головками. Локалізація: область сально-волосяних фолікулів. По краях пустулу обрамляє рожевий валик, шириною 1

мм. Найчастіше остіофолікуліт виникає на обличчі, тулубі та кінцівках. Через 3-5 днів на місці пустул утворюються шкірочки, які потім відпадають.



Фолікуліт поверхневий відрізняється великими розмірами і глибиною ураження волосяного фолікула. Зона почервоніння навколо гнійного ураження становить 2-3 мм. Пустула щільна, гній густий, жовтувато-зеленого кольору. Хворобливість в місцях висипань зникає після розриву пустул.



Фолікуліт глибокий - хворобливі гнійники до 1,5 см в діаметрі, повністю охоплюють волосяний фолікул. Відмінність від фурункула -

відсутність некротичного стрижня. При великій площі ураження шкіри може виникати погіршення загального стану: лихоманка, головний біль, відхилення в лабораторних показниках крові.

Сикоз вульгарний - хронічний гнійний процес, що відрізняється запаленням волосяних фолікулів носо-губної області, області шиї і підборіддя, рідше в інших зонах. Найчастіше виникає у чоловіків. На розвиток сикозу може впливати часте гоління, хронічний риніт, порушення в роботі нервової системи, внутрішніх органів і ендокринних залоз, підвищена чутливість до стафілококів і продуктів їх життєдіяльності, наявність вогнищ інфекції (карієс, хронічний тонзиліт). Захворювання відрізняється множинним висипанням хворобливих уражень, які викликають свербіння.



Остиофолікуліти ураження шкіри, що містять гнійний вміст. Вогнища зливаються, утворюючи великі ділянки запалення. Процес відрізняється хронічним перебігом. Загальний стан здоров'я пацієнта не змінюється, але естетичні дефекти можуть спричиняти значний дискомфорт.

Вульгарні вугри - хронічне захворювання, що вражає сальні залози. З'являються зазвичай в пубертатний період і пов'язані з генетичною схильністю, зниженням імунітету, ендокринними порушеннями, локальною

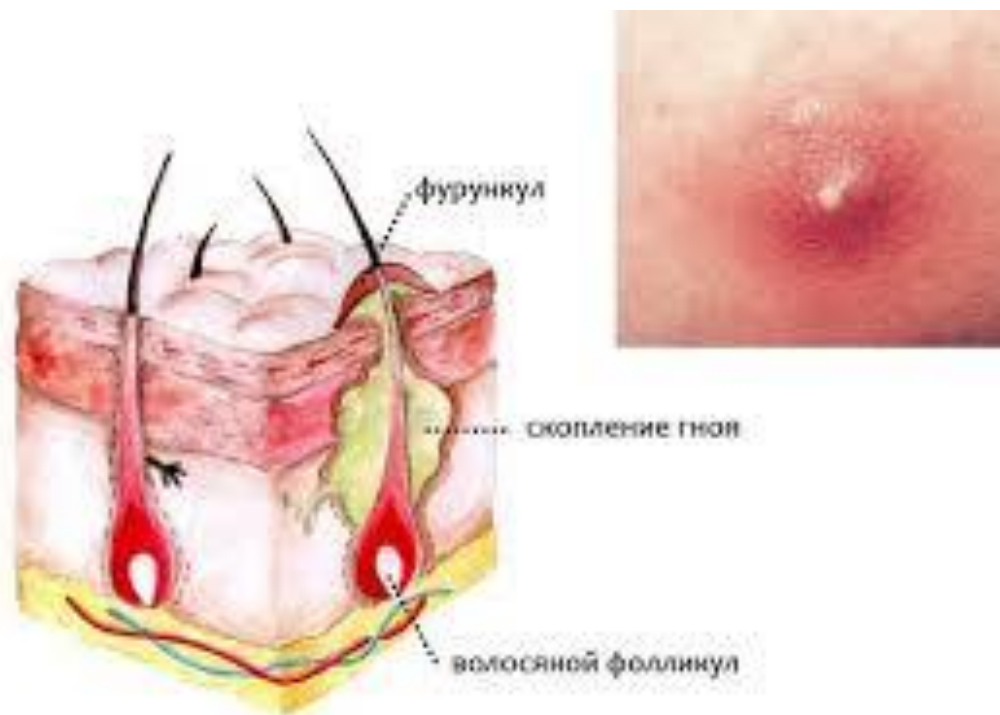
інфекцією, захворюваннями шлунково-кишкового тракту. На розвиток захворювання також впливає надмірне вживання вуглеводів.



Найчастіше розташовуються на шкірі обличчя, грудей і спини, при важкому перебігу процесу залучаються плечі і верхня третина передпліччя. В результаті закупорки волосяних фолікулів утворюються комедони (чорні точки), потім розвивається папульозна форма, що виявляється рожево-червоними папулами шаровидної або конічної форми. В результаті приєднання стафілококової інфекції в центрі утворюється невелика пустула, яка підсихає з утворенням кірочки або розкривається. Ускладнення захворювання - некротичні акне, коли в глибині фолікула розвивається некроз, а потім відбувається утворення струпа і осповидного рубця. Такого роду висипання частіше виникають на лобі і скронях. Особлива форма захворювання - вугрі конглобатні (кулясті). Виникають переважно у чоловіків і локалізуються в основному на спині. Для них характерне утворення великих, часто множинних комедонів, оточених запальним інфільтратом, з формуванням млявого абсцесу і з поверхнею, яка довго не загоюється.

Фурункул, фурункулез - глибока стафілодермія, що відрізняється гнійно-некротичним запаленням волосяного фолікула і оточуючих тканин.

Основна локалізація: на обличчі, шиї, плечах, стегнах або сідницях. На початку в області волосяного мішечка виникає почервоніння і припухлість. Потім вогнище перетворюється в вузол конусоподібної форми діаметром до 5 см, в центральній частині якого через кілька днів з'являється некротичний стрижень. Після розтину фурункула виділяється гній, відбувається відторгнення некротичного стрижня і гнійно-кров'янистого виділень. Новоутворена виразка поступово заживає з утворенням рубця. Еволюція фурункула зазвичай займає близько 2 тижнів. Можлива переведення процесу у хронічний протягом тривалого часу, коли множинні фурункули перебувають на різних стадіях розвитку і періодично з'являються нові (фурункульоз). Цей стан багато в чому пов'язано з ослабленням імунної системи організму.

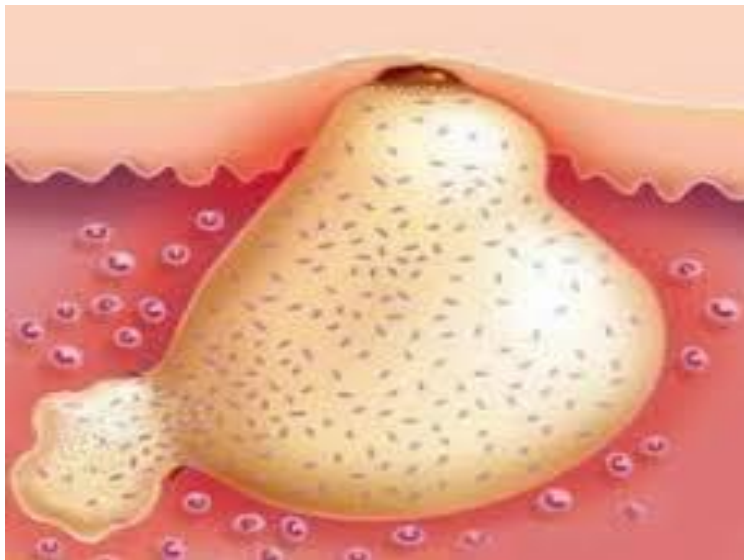


Поодинокі фурункули як правило, не впливають на загальний стан здоров'я пацієнта. При множинних фурункулах може підвищуватися температура, з'являтися нездужання, головні болі.

У разі локалізації фурункулів на обличчі, це потребує термінового лікування, щоб не допустити розвиток серйозних ускладнень: гнійного

тромбофлебиту лицевих вен, менінгіту, сепсису з утворенням множинних абсцесів в різних органах і тканинах.

Карбункул - гнійно-некротичні запалення декількох волосяних фолікулів з утворенням гнійно-некротичних стрижнів і запального інфільтрату, локалізованого в дермі і підшкірній клітковині. Розміри карбункула можуть досягати 5-10 см в діаметрі. Різко болючий інфільтрат повільно розм'якшується, утворюючи кілька отворів для виходу, через які виділяється гній. На дні великої виразки спостерігаються множинні некротичні стрижні, після їх відторгнення залишається значна рана. Виразка поступово заживає, на її місці залишається великий втягнутий рубець.



Карбункули протікають на тлі підвищення температури, різких больових симптомів у вогнищі запалення, більш активних проявів інтоксикації, септичних ускладнень.

Гідраденіт - гнійне запалення апокринових потових залоз, що викликається стафілококами, проникаючими в залози через протоки і мікротравми шкіри, які часто виникають при голінні. Гідраденіт розвивається повільно, виникає з однаковою частотою, як у чоловіків, так і у жінок. Основна локалізація в пахвових впадинах.



Запалення починається з хворобливого вузла розміром з горошину в товщі шкіри. Через 2-3 доби ущільнення розростається до 2 см в діаметрі, шкіра в місці запалення стає багряно-червоною. Одночасно близько основного інфільтрату виникає кілька вузлів, які швидко зливаються в щільний болючий конгломерат, який виступає на поверхні у вигляді конусів. Набряклість збільшується, вузли нагноюються і розкриваються, з отвору виділяється велика кількість гнійних виділень.

Дозрівання гідраденіту протікає на тлі підвищення температури, нездужання. У людей, які страждають надмірною вагою, цукровим діабетом, дисфункцією статевих залоз, гідраденіт може переходити в хронічну форму.

Основні підходи у лікуванні бактеріальних уражень шкіри полягають у:

- Усунути причину захворювання за допомогою антибактеріальної терапії.
- Усунути провокуючі фактори: корекція вуглеводного обміну, відновлення балансу вітамінів і мінералів, усунення джерела хронічної інфекції, імуностимулююча терапія.
- Зупинити поширення інфекції.

- Антибактеріальна терапія може бути загальною (системною) або місцевою (топічною).

Причина виникнення розацеа невідома. У патогенезі захворювання провідну роль відіграють судинні порушення, обумовлені впливом різноманітних екзогенних та ендогенних факторів.

До екзогенних причин розвитку розацеа відносять аліментарні фактори (алкоголь, гарячі напої, прянощі), наявність вогнищ супутньої інфекції, а також наявність кліща *Demodex folliculorum*.

До ендогенних відносять захворювання ендокринної системи, порушення імунної системи та ін.

Початок захворювання характеризується еритемою, яка є незмінним і самим раннім з видимих симптомів розацеа.

Локалізація частіше обмежується носо-губною областю. Періоди рецидивів і ремісії можуть тривати довго. Надалі на місці гіперемії з'являється помірна інфільтрація, телеангіектазії. Еритема стає більш помітною, з синюшним відтінком, нерідко переходить на шкіру лоба і підборіддя. Пізніше на тлі дифузного потовщення ураженої шкіри виникають папуло-пустули. Надалі, патологічний процес призводить до утворення запальних вузлів, інфільтратів і пухлинноподібних розростань за рахунок прогресуючої гіперплазії сполучної тканини і сальних залоз та стійкого розширення судин.

Діагностика розацеа та діагноз встановлюється на підставі клінічної картини й анамнезу. [13]

1.3. Основні аспекти терапії бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин

Основним методом етіотропного лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин є антибіотики. При гострих поверхневих непоширених процесах

(імпетиго, фолікуліт) терапія може бути обмежена місцевим застосуванням антибіотиків і антисептиків.

У всіх інших випадках потрібне проведення системної антибактеріальної терапії. Терапія включає в себе також виявлення і лікування супутніх захворювань, обстеження на вогнища фокальної інфекції, а в разі тривало плавно перехідного процесу - дослідження імунної системи організму. [4]

При лікуванні піодермій велика увага приділяється проблемі антибіотикорезистентності мікроорганізмів. У зв'язку з цим особливого значення набувають лікарські препарати рослинного походження, що володіють антимікробної активністю, для яких характерна відсутність формування до них лікарської резистентності у мікроорганізмів.

Ці препарати відрізняються високою ефективністю, добре переносяться в терапевтичних дозах і відсутністю алергічних реакцій. Препарати рослинного походження придатні для тривалого застосування і системної дії. [3]

Варто зазначити, що на сьогоднішній день існує широкий спектр підходів до терапії уражень шкірних покривів, що супроводжує рановий процес, наприклад, хірургічна обробка рани, застосування антибактеріальної терапії, використання антисептиків, вітамінів, моноклональних фібробластів, штучного еквіваленту шкіри.

У ряді досліджень виявлено позитивний вплив спеціалізованого лазерного опромінення на регенерацію тканин під час ранового процесу: спектральний і гістологічний аналізи демонструють підвищення рівня колагену, зниження кількості лейкоцитів, збільшення числа фібробластів, в порівнянні з контрольною групою.

Основні лікарські засоби, які використовуються в терапії бактеріальних інфекцій наведені в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

**Лікарські та парафармацевтичні засоби для лікування бактеріальної
інфекції шкіри**

Препарат	Діюча речовина	Дія	Ціна (грн.)
1	2	3	4
Сірчана мазь проста	Сірка	Антипаразитична	10,03
Бензилбензоат-дарниця	бензилбензоат		28,40
Перметринова мазь 4%	Перметрин 40 мг	Протизапальна	40 г – 64,60
Зинерит (антимікробна)	Еритромицин 1,2 г Цинк ацетат 360 мг		104,54
Саліцилова мазь (протизапальна)	Саліцилова кислота	Кератолітична	2%-10,40 5%-12,03 10%-12,35
Колломак	кислоти саліцилової 2 г, кислоти молочної 0,5 г, полідоканолу 0,2 г,		від 225,99
Карбодерм	сечовина 5% або 10%	Кератолітична	53,21
Ацербін	кислоти яблучної кислоти бензойної кислоти саліцилової	Антимікробна	P-н 30 мл 116,62 P-н 80 мл 233,63
Гель метрогіл	метронідазол		93,10
Розамет	10 мг метронідазолу		86,21
Фузидерм	20 мг фузидієвої кислоти		117
Судокрем	цинку оксид 15,25 %, бензиловий спирт 0,39 %, бензилбензоат 1,01 %, бензил цинамат 0,15 %;	Пом'якшувальна	60 г – 123,65 125 г – 183,15 250 г – 272,50
Куріозін гель	цинк і алуронат	Препарати для лікування акне для місцевого застосування	159,08
Азогель	Азелаїнова кислота 15 % (протизапальна)		131,00
Угресол	бензоїлу пероксиду		101,64
Акнестоп	Азелаїнова кислота 0,2 в 1 г (протизапальна)		121,85

Продовження табл. 1.2

Скінорен	Азелаїнова кислота 15 % (протизапальна)		гель 5 г – 84,60 гель 30 г – 242,60 крем 30 г – 255,20
Клиран цинк	кліндаміцину фосфату 12,5 мг цинку ацетату 5,13 мг		від 90 грн
Ізотрексин гель	ізотретиноїну 0,5 мг, еритроміцину 20 мг;		249,86
Дерива с гель	адапалену 1 мг, кліндаміцину (у вигляді кліндаміцину фосфату) 10 мг;		285,65
Дуак	бензоїлу пероксиду безводного 50 мг кліндаміцину (у вигляді кліндаміцину фосфату) 10 мг;	Препарати для лікування акне для місцевого застосування	15 г – 222,68 25 г – 294,83
Роаккутан	Ізотретиноїну 10 мг або 20 мг		150,12
Акнетін	8 мг або 16 мг ізотретиноїну		8 мг №30 - 634,16 16 мг №30 – 1264,43
Лоринден с	флуметазону півалату – 0,2 мг, кліохінолу – 30 мг;	Кортикостероїди для місцевого застосування	100,89
Кутивейт	500 мкг флютиказону пропіонату;		108,71
Триакутан	бетаметазону дипропіонату* – 0,64 мг; гентаміцину сульфату у перерахуванні на гентаміцин** – 1 мг; клотримазолу – 10 мг;		80,00
"Нова Ера" з саліцилової кислотою «Анна Лотан»	Склад захищен патентом		Від 442

Продовження табл. 1.2

AsnoDerm	аргінін, екстракт кори коричного дерева Cinnamomum loureirii		В Україні немає
лінія Антиугревая «Premium»	Екстракт ехінацеї, гліколева кислота, ZnPCa, хлорид натрія, хлорид кальція, триклозан, ефірна олія чайного дерева, камфора.		530
Стоп Демодекс «Голден-Фарм»	Склад захищен патентом		76,96

На підставі проведеного аналізу було встановлено, що більшість лікарських препаратів для лікування захворювань шкіри обличчя мають односпрямовану дію та велику вартість, тому розробка екстемпоральних препаратів для лікування даного класу захворювань залишається актуальним питанням сучасної фармації.

Напрямок, який активно досліджується є вивчення можливості контролювати розмір рубця, який утворюється в процесі загоєння, а саме, його зменшення, так як крім того, що це поліпшує зовнішній вигляд, так і сприяє нормальному функціонуванню шкіри. Відомо, що розмір рубця збільшується, якщо запальна фаза ранового процесу була тривалою. Останнім часом активно вивчається можливість використання мезентеральних стовбурових клітин для зменшення розмірів рубцевої тканини: доведено, що їх застосування сприяє посиленню регенерації тканини, виділяючи біологічно активні речовини, хемоатрактанти, які регулюючи діяльність лейкоцитів. Крім цього *in vitro* вивчена здатність мезентеральних стовбурових клітин диференціюватися в дермальні фібробласти і міобласти. [17, 27]

Крім того, доведено, що куріння є фактором ризику розвитку ускладнень при терапії ранового процесу, так як сприяє подовженню

запальної фази, впливаючи на структуру оточуючих рану тканин. При цьому відмова від куріння сприяє відновленню фізіологічного стану тканин, проте фаза проліферації в рановому циклі залишається уповільненою. [14].

Висновки до розділу 1

- 1 Проаналізовано етіологію а патогенез розвитку бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин.
1. В результаті аналізу літературних джерел вивчено та виділено основні підходи щодо лікування бактеріальних уражень. Виявлено, що актуальним є розробка та дослідження лікарського препарату на основі сировини природного походження.

РОЗДІЛ 2

ОБЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Карбопол (ДФУ 1.1, С. 215) – високомолекулярні полімери акрилової кислоти. Містить не менш 56 % та не більше 68 % карбоксильних груп у перерахунку на суху речовину.

Білий гігроскопічний порошок. Після диспергування набухає у воді та інших гідрофільних неводних розчинниках. Для утворення структури гелю необхідне перетворення кислотної форми на лужну. Після нейтралізації водної дисперсії нейтралізуючими агентами утворюються прозорі гелеві системи.

Гідроксиетилцелюлоза (CAS № 9004-62-0) – білий, жовто-білий бо сіро-білий порошок та / або гранули, розчинні у воді з утворенням колоїдного розчину, практично не розчинні в ацетоні, спирті, толуолі.

Простий ефір целюлози та окису етилену, молекулярний ступінь заміщення 2,5. Неіонний, водорозчинний полімер, чинить структурну дію, при високих концентраціях утворює плівку, забезпечує захисний вплив. Використовується з метою приготування розчинів широкого діапазону в'язкості.

Натрію альгінат (CAS № 9005-38-3) – полісахарид, складається із залишків D-мануронової та L-гулууронової кислот. Отримують із бурих морських водоростей роду *Laminariaceae*.

Дрібнодисперсний порошок білого, блідного жовто-коричневого кольору, рН (1 % розчину) 6,50-7,00. Повільно розчинний у воді із утворенням в'язкого розчину, практично не розчинний у спирті та ефірі.

Гліцерин (ДФУ 1.1) – прозора, в'язка, безбарвна або майже безбарвна гігроскопічна рідина. Змішується з *водою P*, дуже мало розчинна в *ацетоні P*, 96 % *етанолі P* і *метиленхлориді P*, практично не розчинна у жирних оліях і мінеральних маслах.

Триетаноламін (ДФУ 2.0, том 2, С. 638; ЄФ, 8.0, с. 3483) – в'язка рідина білого або жовтуватого кольору. Легко розчинний у *воді P*, помірно розчинний в *етанолі P*, дуже мало розчинний в *етилацетаті P*. Водний розчин має рН від 10,0 до 11,5.

Вода очищена (ДФУ 1.1, С. 308-309) – безбарвна, прозора рідина без запаху і смаку, рН 5,0-7,0 (потенціометрично).

2.2. Методи дослідження

Визначення органолептичних характеристик – за ДФУ, 2.0.

Контролювали зовнішній вигляд та характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо) [17].

Визначення однорідності

Визначення однорідності зразків гелю, приготуваних за наведеною технологією, проводили за методикою ДФУ 1.1, С. 511 [16].

Визначення колоїдної стабільності

Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) досліджуваними зразками (так, щоб маси пробірок із препаратом не відрізнялись більш, ніж на 0,02 г), і зважували з точністю до 0,01 г. Потім пробірки поміщали на водяну баню при температурі $(42,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ на 20 хв, після чого насухо витирали з зовнішнього боку і розміщували в гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування [26].

Визначення термостабільності

Пробірку з $8,0 \pm 2,0$ г досліджуваних зразків поміщали у термостат із температурою (40 ± 2) °С залишали на 1 тиждень, потім поміщали у холодильник із температурою (10 ± 2) °С на 1 тиждень, після чого витримували протягом 3-х діб при кімнатній температурі $(1-25^\circ \text{C})$. Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування [26].

Визначення рН

Визначення рН водного витягу проводили згідно із ДФУ 1.2, 2.2.3, С. 46 [16].

Статистична обробка результатів

Статистичну обробку результатів здійснювали у відповідності з методиками ДФУ 1.1, С. 187 [11].

Висновки до розділу 2

1. Охарактеризовано лікарські та допоміжні речовини які необхідні при розробці складу гелю з густим екстрактом кірказону.
2. В розділі представлено основні методи дослідження, які використовували під час розробки складу гелю.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ З ЕКСТЕМПОРАЛЬНИМ БОСВЕЛІЇ

3.1. Аналіз номенклатури екстемпоральних лікарських засобів, які використовують для лікування бактеріальних захворювань шкіри та м'яких тканин.

Недивлячись на достатній асортимент лікарських засобів, що виготовлені в промислових умовах та бурхливий розвиток фармацевтичної промисловості, актуальним до цього часу є екстемпоральне виготовлення ліків. Проходження практики в аптеці та дослідження виробничих функцій сприяло аналізу рецептурних прописів для лікування бактеріальної інфекції шкіри. В якості об'єктів дослідження було залучено дані сайту виробничої аптеки «Леда» м. Харків та методичних рекомендацій «Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування)», затверджені Міністерством охорони здоров'я України (наказ № 398 від 01.07.2015 р.).

В результаті аналізу виявлено, що для лікування бактеріальних захворювань шкіри пропонуються наступні рецептурні прописи представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Рецептурні прописи для лікування бактеріальних інфекцій шкіри

Rp.: Hydrargyri amidochloridi 10,0 (6,0) Adipis suilli 88,0 (48,0) Olei Coriandri 2,0 Misce. Da. Signa: При фурункульозі (мазь	Rp.: Zinci oxydi 2,0 Acidi benzoici 0,12 Adipis suilli 12,0 Misce. Da. Signa: При фурункульозі (мазь Вільсона).
---	--

Аверіна).	
<p>Rp.: Sulfuris praecipitati Glycerini Kalii carbonatis Aetheris medicinalis ana 10,0 Spiritus aethylici 70 % 10 ml Misce. Da. Signa: При фурункульозі (лінімент косметичний Гебра).</p>	<p>Rp.: Aluminium sulfatis 46,5 Acidi acetici 30 % 39 ml Calcii carbonatis 14,5 Aquaе purificatae ad 100 ml Misce. Da. Signa: При фурункульозі (рідина Бурова).</p>
<p>Rp.: Chlortetracyclini hydrochloridi 1,0 Lanolini Vaselini ana 10,0 Misce. Da. Signa: при фурункульозі (мазь Гульяна).</p>	<p>Rp.: Olei Olivarum 12,0 Solutionis Kalii hydroxydi (vel Solutionis Natrii hydroxydi) 14 ml Spiritus aethylici 96 % 60 ml Aquaе purificatae 34 ml Misce. Da. Signa: при фурункульозі (спирт Мікуліча). Примітка: Омилюють при кімнатній температурі.</p>
<p>Rp.: Norsulfazoli (vel Sulfathiazoli) 7,5 Glycerini 2,5 Misce. Da. Signa: При фурункульозі (паста Старбинського-Гутнера).</p>	<p>Rp.: Succii Arctii 30,0 Misce. Da. Signa: Приймати по 30 крапель у 100 мл води 3 рази на день після їди (4-6 тижнів) при фурункульозі.</p>
Rp.: Nicotianae rusticae 25,0	Rp.: Succii Hyperici

<p>Acidi salicylici 2,0 Spiritus aethylici 70 % 100 ml Misce. Da. Signa: При фурункульозі. Примітка: Махорку настоюють на спиртовому розчині саліцилової кислоти протягом 7 днів при частому збовтуванні і фільтрують (гранули Шашина).</p>	<p>Succi Arctii ana 10,0 Succi Betulae Succi Taraxaci ana 15,0 Misce. Da. Signa: Приймати по 25 крапель у 100 мл води 3 рази на день після їди при фурункульозі.</p>
<p>Rp.: Furacilini 0,012 Vaselini gtts. X Olei Camphorati gtts. XIV Zinci oxydi 3,0 Collodii 60,0 Misce. Da. Signa: При фурункульозі (паста Черняка).</p>	<p>Rp.: Emplastri Plumbi Vaselini ana 5,0 Misce. Da. Signa: При фурункульозі (паста Черняка).</p>
<p>Rp.: Succi Hyperici Succi Arctii ana 10,0 Succi Betulae Succi Taraxaci ana 15,0 Misce. Da. Signa: По 30 крапель після їди при сикозі.</p>	<p>Rp.: Hydrargyri oxydi flavi 0,6 Ichthyoli 0,8 Unguenti Zinci 20,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Змазувати шкіру при сикозі.</p>
<p>Rp.: Olei Citri 1,0 Dimedroli 0,5 Paraffini 40,0</p>	<p>Rp.: Unguenti Wilkinsoni Unguenti Zinci ana 50,0 Misce, fiat unguentum</p>

<p>Olei Vaselini 50,0 Lanolini 10,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Протизапальна, протиалергічна мазь при екземі.</p>	<p>Da. Signa: для лікування екземи</p>
<p>Rp.: Picis liquidae 1,0 Pastae Zinci 50,0 Misce. Da. Signa: Антисептична, пом'якшувальна мазь при сухих формах екземи, себорейному та атопічному дерматиті.</p>	<p>Rp.: Herbae Violaе Herbae Hyperici Fructuum Rosae Radicum Arctii ana 20,0 Misce, fiant species. Da. Signa: 10 г збору залити 200 мл кропу настоювати 15 хв. По 200 мл 2 рази на день при екземі.</p>
<p>Rp.: Herbae Hyperici 45,0 Herbae Tanacetі 15,0 Radicum Symphyti 40,0 Misce, fiant species. Da. Signa: Відвар для примочок при екземі. 10 г збору залити 200 мл кропу настоювати 30 хв.</p>	<p>Rp.: Ichthyoli 5,0 Bentoniti 5,0 Aquaе purificatae ad 50,0 Misce. Da. Signa: для лікування екземи.</p>

Аналізуючи рецептурні прописи виявлено, що найчастіше лікарі виписують саме мазі на вазеліновій основі та різноманітні рідкі лікарські форми.

Вазелін – гідрофобна мазева основа, яка утворює на поверхні шкіри плівку, утруднює відходження ексудату та сприяє мокрінню ран, що є небажаним для лікування бактеріальних інфекцій. Тому, метою наших досліджень стало розробка більш оптимально складу екстемпоральної м'якої лікарської форми.

3.2. Вибір гелеутворювача при розробці гелю для лікування бактеріальних уражень шкіри.

Антибактеріальні препарати для місцевого застосування повинні:

- володіти такою ж ефективністю, як і препарати, призначені для перорального прийому;
- володіти хорошою переносимістю; мати активність по відношенню до всіх основних збудників, що викликають інфекції шкіри легкого та середнього ступеня тяжкості;
- випускатися в лікарських формах, зручних для застосування як при первинних, так і при вторинних інфекціях шкіри.

Антибактеріальні препарати для місцевого застосування не повинні:

- викликати перехресної резистентності до інших схожих антибіотиків, які застосовують для лікування тяжких системних інфекцій;
- містити компонентів, які надають системну дію.

Враховуючи всі перераховані вимоги оптимальною лікарською формою є гелі.

Гідрофільні гелі (гідрогелі) приготовлені на основах, які складаються з води, гідрофільного змішаного або неводного розчинника (гліцерин, пропіленгліколь, етанол, ізопропанол) і гідрофільного гелеутворювача (карбомер, похідні целюлози, трагакант і ін.).

Гелі отримують шляхом суспендування в воді порошку полімеру (що є за хімічною структурою кислотою) і додаванням дуже невеликої кількості (в порівнянні з об'ємом води) нейтралізуючого агента (луг, сода, карбонати і гідрокарбонати амонію, аміак, триетаноламін і ін.). При перемішуванні маси (300-500 об / хв.) суміш загускає з утворенням в'язкого гелю.

В'язкість зазвичай вимірюють в пуаз (Пз) або сантіпуаз (СПЗ). Для гелів характерно відновлення гелевою структури після її руйнування, так званої петлі гістерезису.

В даний час йде активне вивчення властивостей гелевих полімерів (російських - Ареспол, Марс; бельгійських - Ultrez 10; німецьких - Carborol 940, Carborol 941, Carborol 2020 і Carborol 2001) з метою впровадження в фармацевтичну практику безлічі м'яких лікарських форм на основі гелю.

Карбопол (Carborol) - карбоксиполіметилен, за міжнародною класифікацією - Карбомер (Carbomer).

Карбопол - це товарна марка крос-кополімерів на основі поліакрилової кислоти.

Це полімерні загусники, в сухому вигляді макромолекули крос-сополімера містять нейтральні COOH-групи і являють собою згорнуту безладним чином просторову сітку. Взаємодія з водою призводить до гідратації молекули, сітка розтягується і збільшується в розмірах (рН = 3-4). Сітка займає максимальний обсяг, пов'язуючи і загущуючи гідрофільний розчинник, дозволяє створити привабливий прозорий продукт, зберегти прозорість гелів, при введенні в їх склад жиророзчинних компонентів.

У фармації карбопол грає роль гелеутворювача. Використовується в офтальмології: на його основі створені препарати "штучна сльоза" (Офтагель, Карбомер МНН).

В даний час йде активне вивчення властивостей гелевих полімерів (вітчизняних - Ареспол, Марс; бельгійських - Ultrez 10; німецьких - Carborol 2020 і Carborol 2001) з метою впровадження в фармацевтичну практику різних м'яких лікарських форм на основі гелю.

Гелеутворювач, аналог Карбопол відноситься до класу рідкозшитих акрилових полімерів - називається Ареспол TM і використовується в технології м'яких лікарських форм.

Дерматологічні засоби на основі Аресполу, при нанесенні на шкіру утворюють найтонші гладкі плівки, добре розподіляються по ураженій поверхні, забезпечують пролонговану дію, повне і рівномірне вивільнення активних речовин, поглинають шкірні екскреторні і секреторні продукти, надають охолоджуючу дію, не володіють токсичністю і подразнюють, добре видаляються водою, не забруднюють одяг. Гелеві і емульсійні основи з Аресполом інкорпоруують лікарські речовини гідрофільній і гідрофобною природи.

Карбопол дає стабільні рецептури: гель з Карбопол не розшаровується, що не висихає, що не бгають, не змінює колір. Легкий у застосуванні: добре розчиняється в воді, легко змішується з будь-якими активними інгредієнтами

Переваги Карбопол:

- Висока в'язкість гелів при низьких концентраціях полімеру;
- Термічна і мікробіологічна стійкість;
- Стабільність і хімічна стійкість при зберіганні;
- Сумісність з багатьма активними речовинами;
- Можливість отримання гелів з широким діапазоном рН від 4 до 10;
- Легкість контролю вязкостних властивостей одержуваних гелів;
- Здатність стабілізувати емульсії;
- Гипоаллергенность;
- Легкість нанесення і видалення з поверхні шкіри;
- Висока абсорбція активних і лікарських речовин

Рекомендації щодо застосування: відсоток введення 0,1-1,5. Розвести водою, перемішати, почекати 1-2 години до розбухання грудочок, ще раз добре перемішати, нейтралізувати лугом (можна дабавить кілька крапель розчину бури в гліцерині). Гель залишиться густим при рівні рН від 5,5 до 8. Якщо ви додасте щелочних або кислих інгредієнтів, рівень рН зміниться, і гель може перетворитися в воду.

На першому етапі наших досліджень було обрано оптимальну гелеву основу. Як гелеутворювачі досліджувалися наступні лікарські речовини альгінат натрію Protanal CR 8223 (FMC BioPolymer), гідроксипропілцелюлоза Klucel® (Ashland), гідроксиетилцелюлоза Natrosol® 250G (Ashland), блок-сополімер поліоксиетилену і поліоксипропілен Poloxamer 407 (BASF), рідкосшитий акриловий полімер Carbopol ETD 2020 (Lubrizol).

Модельний склад гелевих основ наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Модельний склад гелевих основ

Назва компоненту	№ зразку				
	1	2	3	4	5
Альгінат натрію Protanal CR 8223	3,0				
Klucel®		5,0			
Natrosol® 250G			5,0		
Poloxamer 407				15,0	
Carbopol ETD 2020					1,5
Триетаноламін					1,5

Води очищеної	до 100,0
------------------	----------

Технологія отримання експериментальних зразків полягала в отриманні гелевою основи за методикою, рекомендованою для даного полімеру.

Зразки гелів на основі Protanal CR 8223 отримували за такою методикою: гелеутворювач диспергували в 1/3 необхідної кількості води очищеної при температурі 80°C, залишали для набухання, потім додавали залишок 2/3 холодної води очищеної при перемішуванні. [3]

Зразки гелів на основі гідроксипропілцелюлози Klucel® і гідроксиетилцелюлози Natrosol® отримували шляхом повільного диспергування гелеутворювача в воді очищеній, нагрітої до температури 50°C. [4]

Для отримання гелів на Карбопол, полімер просівали на поверхню води очищеної і залишали для набухання при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після набухання Carborol ETD 2020 для утворення стабільного гелю необхідно провести нейтралізацію розчином триетаноламіну.

Зразки гелів на основі Poloxamer 407 отримували «холодним методом». Необхідний обсяг води очищеної охолоджували до 50 С. При постійному перемішуванні до розчинника додавали полімер. Отриману дисперсію витримували при дотриманні температурного режиму 4-6 °С 30 хвилин, потім нагрівали зразки до кімнатної температури і до отримання в'язкого прозорого гелю.

Якісні характеристики зразків досліджували візуально а також перевіряли їх термостабільність та колоїдну стабільність.

Результати проведення досліджень представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Результати фармако-технологічних випробувань

Випробування	№ зразку				
	1	2	3	4	5
Опис	В'язка рідинна	Прозора пластична маса	Прозора пластична маса	Прозора пластична маса	Прозора пластична маса
Однорідність	однорід на	неоднорід на	неоднорід на	неоднорід на	однорідн ий
Термостабільність	-	+	-	+	+
Колоїдна стабільність	+	-	+	-	+

Результати досліджень показали, що лише зразок мажевої основи № 5 витримує тести на термічну і колоїдну стабільність.

Таким чином, саме він і був обраний нами для проведення подальших експериментальних досліджень.

Наступним етапом наших досліджень став вибір неводного розчинника. Враховуючи попередні дослідження відомо, що густий екстракт кірказону розчинний у гліцерині.

Тому, готували модельні зразки гелів з уведенням гліцерину у різних концентраціях.

До зразка №1 вводили гліцерин у кількості -5 %, зразок №2 – 10 % і зразок №3 – 15 %. Ефективність введених кількостей оцінювали за осмотичною активністю. Визначення осмотичної активності проводили методом діалізу через напівпроникну мембрану в дослідах *in vitro*.

Дослідження здійснювали при температурі $(37,0 \pm 0,5)$ °С. Діалізним середовищем була вода Р. Термостатували в ультратермостаті ТС-16А

(Німеччина) із точністю $\pm 0,1$ °С. Результати досліджень представлені на рис.3.1.

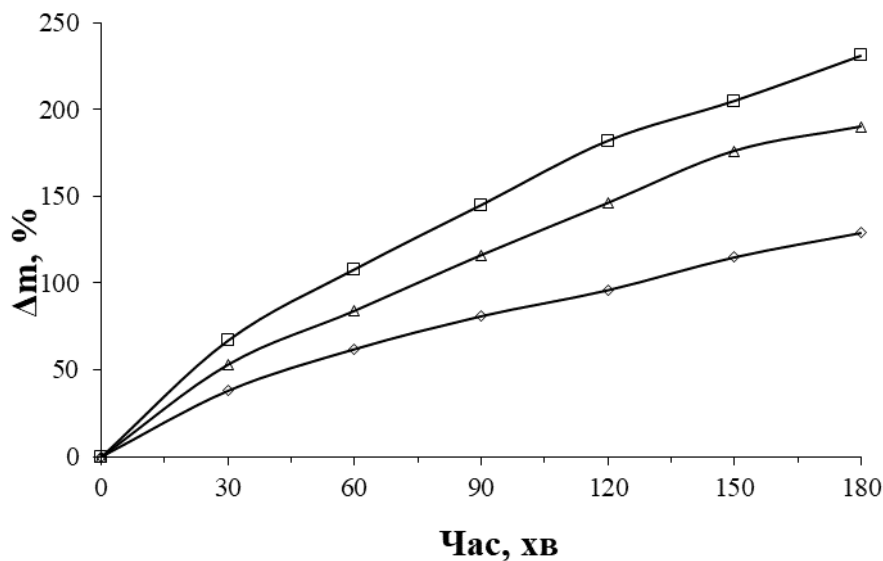


Рис. 3.1. Осмотична активність зразків гелів різного складу: 1 – склад №1; 2 – склад №2; 3 – склад №3.

Як бачимо з даних малюнку введення гліцерину у кількості 5% (зразок №1) забезпечує оптимальну осмотичну ефективність розробленого лікарського засобу.

3.3. Обґрунтування оптимальної технології модельних зразків гелю

Наступним етапом наших досліджень стало обґрунтування технології розробленого гелю.

Також була запропонована та апробована екстемпоральна технологія гелю.

Технологія лабораторних серій гелів базується на загальних принципах виготовлення гелів. При розробці технології гелю необхідно було дослідити вплив на якість гелю наступних факторів:

- послідовності та способу введення діючих речовин;

Тому нами було опрацьовано декілька варіантів технології гелю.

1 варіант – готували водну дисперсію карбополу, після набухання проводили його нейтралізацію. До нейтралізованого гелю вводили діючі компоненти.

2 варіант – готували дисперсію карбополу у воді. Потім додавали активні компоненти. Проводили нейтралізацію.

Модельні зразки, отримані за різними технологіями оцінювали за органолептичними показниками та досліджували їх термо- та колоїдну стабільність. Результати наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Результати досліджень зразків гелю, що були виготовлені за різними технологіями

Показник	Технологія 1	Технологія 2
Зовнішній вигляд	Однорідний гель зі специфічним запахом	Однорідний гель зі специфічним запахом
Термічна стабільність	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Не стабільний

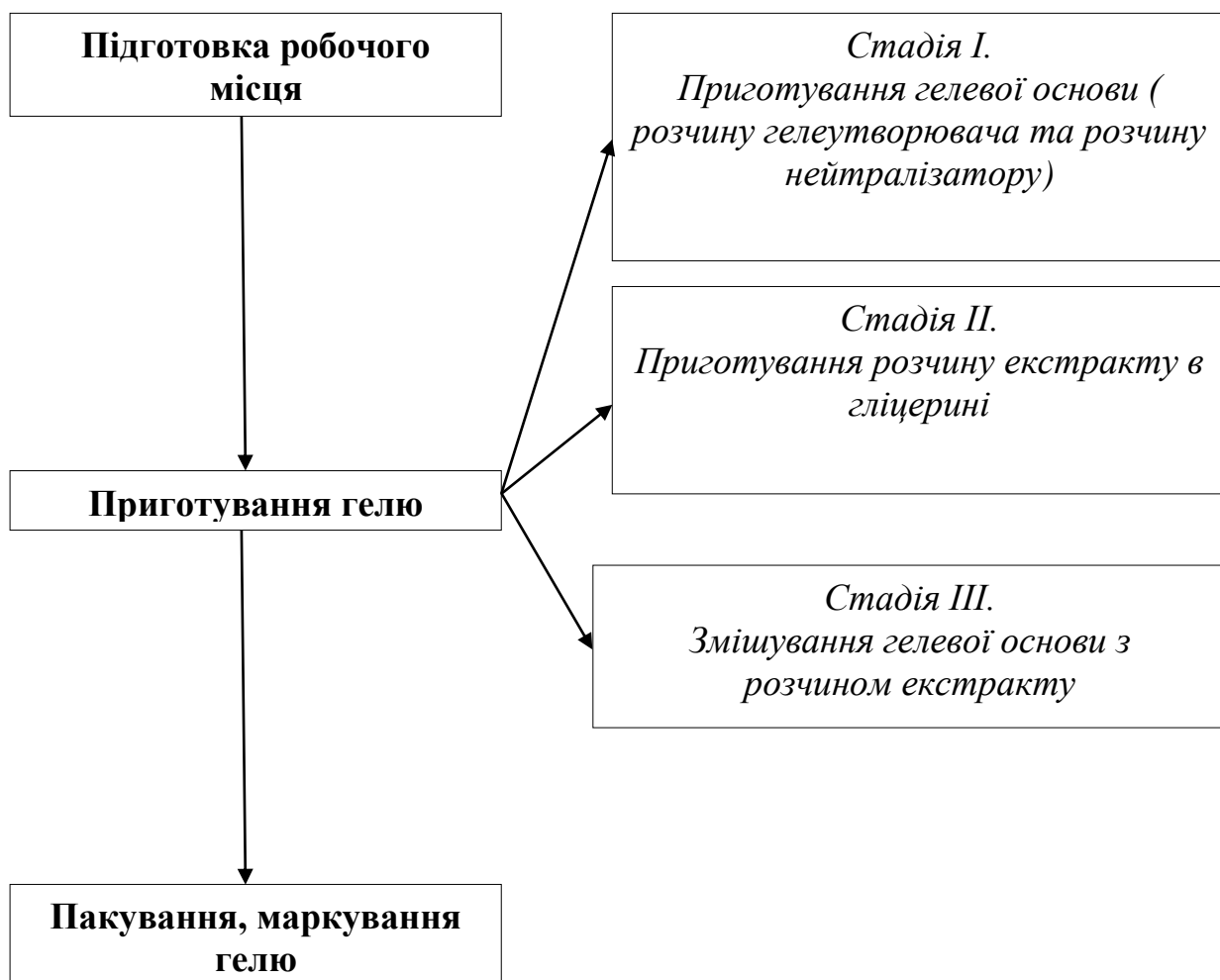
Результати експериментальних досліджень показали, що введення діючих речовин до нейтралізації гелю призводить до отримання нестабільної структури. Враховуючи результати досліджень, при опрацюванні технології гелю активні інгредієнти вводили до складу гелю після нейтралізація карбомеру та отримання стійкої структурованої системи.

Виготовлення гелю здійснювали за кімнатної температури. Загальна технологія лабораторних серій досліджуваних гелів включала наступні технологічні стадії:

1. Підготовка виробництва.
2. Підготовка сировини, зважування або відмірювання компонентів.

3. Виготовлення концентрованої основи карбополу ETD 2020 NF.
4. Приготування розчину густого екстракту.
5. Введення розчину густого екстракту до основи.

Технологія гелю з густим екстрактом кірказону ломоносовидного



Опис стадій технологічного процесу для виготовлення лабораторних серій 500 г гелю

1. *Підготовка виробництва.* Перед тим як розпочати будь-яку технологічну операцію, необхідно переконатися, що робоча зона та обладнання чисті та вільні від будь-яких вихідних матеріалів і продуктів, які не використовуються в цій операції. Санітарну підготовку персоналу, виробничих приміщень, обладнання, допоміжних, пакувальних матеріалів,

посуду тощо необхідно здійснювати відповідно до чинних нормативних документів.

Діючі речовини та проміжні продукти (концентрати) необхідно зберігати в належних умовах з недвозначним маркуванням. Після кожного відважування (відмірювання) речовин шийку і пробку штангласу слід витирати чистою серветкою з марлі й обов'язково ставити його на попереднє місце. Усі технологічні операції необхідно здійснювати при точному виконанні технологічних прийомів і дотриманні правил особистої гігієни. Після виготовлення ЛЗ чи косметичного засобу слід впорядкувати робоче місце і використовувані прилади (ваги, рН-метр та ін). Відважування (відмірювання) діючих та допоміжних речовин необхідно проводити послідовно згідно з визначеним порядком введення речовини у лікарську або косметичну форму. Забороняється заздалегідь відважувати (відмірювати) одразу всі компоненти, що входять до складу лікарського або косметичного засобу. Під час виготовлення косметичного засобу необхідно заповнювати протокол виготовлення.

2. *Підготовка сировини, зважування або відмірювання компонентів* передбачає зважування карбополу, триетаноламіну, гліцерину, густого екстракту кірказону, відмірювання необхідної кількості води очищеної. З метою прискорення процесу приготування гелю попередньо готується концентрована основа карбополу ETD 2020 NF.

3. *Виготовлення концентрованої основи карбополу ETD 2020 NF.* Відміряли воду очищену. В половині розчину у контейнері №1 готували дисперсію карбомеру та залишали для набухання на 30 хвилин. В іншому контейнері №2 в половині води очищеній розчиняли триетаноламін.

Поступово додавали розчин з контейнеру №2 до розчину карбополу. Та перемішували до однорідності.

Склад і зовнішній вигляд концентрованої гелевої основи представлений в табл. 3.5 і рис. 3.3.

Таблиця 3.5

Компонентний склад концентрованої гелевої основи на основі карбополу ETD 2020 NF для виготовлення 100 г гелю

№	Компоненти	Масова частка, г	Функціональне призначення компоненту
1.	Карбопол ETD 2020NF	1,5	Гелеутворювач, компонент синтетичного походження
2.	Триетаноламін	1,5	Регулятор рН, який сприяє гелеутворенню карбополів
3.	Гліцерин	5,0	Гідрофільний розчинник, утримувач вологи, зволожувач шкіри
4.	Вода очищена	До 100,0	Гідрофільний розчинник



Рис. 3.3. Зовнішній вигляд концентрованої гелевої основи карбополу ETD 2020 NF, яка набухла протягом 30 хв.

4. *Відважування концентрованої основи карбополу ETD 2020 NF, гліцерину і води очищеної та відмірювання інших компонентів.*

У допоміжний контейнер відважували гліцерин та воду в якому розчиняли густий екстракт кірказону. Отриманий розчин додавали до гелевої основи і ретельно перемішували. Отриману масу переносили у контейнери. Контейнери закривають кришками.

Запропоновано опис технологічного процесу для екстемпорального виробництва гелю.

1. Підготовка виробництва. Перед тим як розпочати будь-яку технологічну операцію, необхідно переконатися, що робоча зона та обладнання чисті та вільні від будь-яких вихідних матеріалів і продуктів, які не використовуються в цій операції. Санітарну підготовку персоналу, виробничих приміщень, обладнання, допоміжних, пакувальних матеріалів, посуду тощо необхідно здійснювати відповідно до чинних нормативних документів. Діючі речовини та проміжні продукти (концентрати) необхідно зберігати в належних умовах з недвозначним маркуванням. Після кожного відважування (відмірювання) речовин шийку і пробку штангласу слід витирати чистою серветкою з марлі й обов'язково ставити його на попереднє місце. Усі технологічні операції необхідно здійснювати при точному виконанні технологічних прийомів і дотриманні правил особистої гігієни. Після виготовлення косметичного засобу слід впорядкувати робоче місце і використовувані прилади (ваги, рН-метр та ін). Відважування (відмірювання) діючих та допоміжних речовин необхідно проводити послідовно згідно з визначеним порядком введення речовини в косметичну форму. Забороняється заздалегідь відважувати (відмірювати) одразу всі компоненти, що входять до складу лікарського або косметичного засобу. Під час виготовлення косметичного засобу необхідно заповнювати протокол виготовлення.

2. Підготовка сировини, зважування або відмірювання компонентів передбачає зважування карбополу, триетаноламіну, гліцерину, густого екстракту кірказону та відмірювання необхідної кількості води очищеної. З метою прискорення процесу приготування гелю попередньо готується концентрована основа карбополу ETD 2020 NF.

3. *Виготовлення концентрованої основи карбополу ETD 2020 NF.*
Відміряли воду очищену. В половині розчину у контейнері №1 готували дисперсію карбомеру та залишали для набухання на 30 хвилин. В іншому контейнері №2 в половині води очищеній розчиняли триетаноламін. Поступово додавали розчин з контейнеру №2 до розчину карбополу. Та перемішували до однорідності.
4. *Додавання розчинну густого екстракту кірказону*
До підставки відважують 5,0 гліцерину в якому розчиняють густий екстракт кірказону. Отриманий розчин додають до контейнера з основою і перемішують до однорідності.
5. *Фасування у відповідну тару, маркування.* Отриману гелеву масу фасують у контейнери відповідного об'єму. Контейнери закривають корками і маркують.

Готовий м'який лікарський засіб представляє собою однорідний гель коричневого кольору зі специфічним бальзамічним запахом. Препарат закупорюють і оформляють до відпуску етикетками «Зовнішнє», «Зберігати в прохолодному місці».

Таким чином, на підставі проведених досліджень нами обгрунтовано склад гелю з густим екстрактом кірказону (%):

Густий екстракт босвелії	1,0
Гліцерин	5,0
Карбопол ETD 2020 NF	1,5
Триетаноламін	1,5
Вода очищена	до 100,0

Визначення рН. Потенціометричне визначення рН проводили шляхом вимірювання різниці потенціалів між двома відповідними

електродами, зануреними у випробовуваний розчин: один з електродів чутливий до іонів водню (скляний електрод), другий – електрод порівняння (насичений каломельний електрод).

Перед початком вимірювання рН проводили перевірку шкали приладу за буферними розчинами зі значенням рН 6,86 і 9,23 (при температурі 20 °С) - значеннями рН, в межах яких знаходяться очікувані значення рН гелів. рН зазначених буферних розчинів було 6,90 і 9,18.

Межі рН гелів були в діапазоні 6,0-7,5.

Також, досліджували фізикохімічні властивості готового екстемпорального гелю.

Отриманий продукт мав приємний запах, витримував випробування щодо колоїдної та термостабільності.

Висновки до розділу 3

1. При аналізі літератури в якості допоміжних речовин, а саме гелеутворювачів було обрано карбопол, натрію альгінат сучасних марок.
2. Експериментальними дослідженнями обрано карбопол в концентрації 1,5 % та триетаноламін як структуроутворюючі компоненти основи.
3. Встановлено, що обрана основа забезпечує відповідні показники якості та фізико-хімічні властивості розробленого гелю.
4. Обґрунтована оптимальна технологія розробленого гелю.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано етіологію а патогенез розвитку бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин.
2. В результаті аналізу літературних джерел вивчено та виділено основні підходи щодо лікування бактеріальних уражень. Виявлено, що актуальним є розробка та дослідження лікарського препарату на основі сировини природного походження.
3. При аналізі літератури в якості допоміжних речовин, а саме гелеутворювачів було обрано карбопол, натрію альгінат сучасних марок.
4. Експериментальними дослідженнями обрано карбопол в концентрації 1,5 % та триетаноламін як структуроутворюючі компоненти основи.
5. Встановлено, що обрана основа забезпечує відповідні показники якості та фізико-хімічні властивості розробленого гелю.
6. Обґрунтована оптимальна технологія розробленого гелю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Баранова, І. І. Розробка складу і технології гелю для лікування вугрової хвороби : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / І. І. Баранова. – Х., 2001. – 121 с.
2. Баранова, І. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально–косметичних засобів : дис. ... д-ра фармацевт. наук : 15.00.01 / І. І. Баранова. – Х., 2011. – 304 с.
3. Безрукавий, Є. А. Розробка складу, технології та дослідження мазі для застосування на стадії репарації : дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01 / Є. А. Безрукавий. – Х., 2007. – 159 с.
4. Губченко, Т. Д. Розробка складу та технології лікувально–косметичного крему з густим екстрактом листя горіха грецького : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / Т. Д. Губченко. – Х., 2007. – 162 с.
5. Державна Фармакопея України / ДП «Науково–експертний фармакопейний центр». – 1–е вид., 1 доп. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 494 с.
6. Державна Фармакопея України / ДП «Науково–експертний фармакопейний центр». – 1–е вид., 2 доп. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
7. Державна Фармакопея України / ДП «Науково–експертний центр». – 1 вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
8. Дерматология : учеб. пособие для студентов вузов (заоч. Форма обучения) спец. «Технология парфюмерно–косметических средств» / А. Г. Башура, Н. П. Половко, С. Г. Ткаченко, Е. С. Шмелькова. – Х. : Изд–во НФаУ : Золотые страницы, 2006. – 184 с.
9. Дмитрук, С. И. Фармацевтическая и медицинская косметология / С. И. Дмитрук. – М. : МИА, 2007. – 184 с.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с

11. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
12. Креми косметичні. Загальні технічні умови : ДСТУ 4765:2007. – [Чинний від 2009–01–01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2008. – 7 с. – (Національні стандарти України).
13. Косяченко, К. Л. Аналіз сучасних організаційно-економічних проблем виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки / К. Л. Косяченко, А. С. Немченко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. - 2011. - № 2. - С. 34-39. - Бібліогр. : с. 38.
14. Купріянова, О. М. Створення перев'язувальних засобів з густим екстрактом кори дуба : автореф. дис. ... канд. фармацев. наук : 15.00.01 / О. М. Купріянова. – Х., 2012. – 24 с. – Бібліогр. : с. 19-21.
15. Кучинська, І. В. Фармакологічне вивчення нової мазі ліпофільного комплексу з кори осики : автореф. дис. ... канд. фармацев. наук : 14.03.05 / І. В. Кучинська . – Х., 2011. – 22 с. – Бібліогр. : с. 18-19.
16. Левачкова Ю.В. Актуальность эфирных масел для лечения воспалительных заболеваний в гинекологии / Ю.В.Левачкова // Фармакогнозия XXI столетия. Достижения та перспективы: материалы ювил. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 26 березня 2009 р., Харків. – Х., 2009. – С. 136.
17. Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.12. «Про затвердження правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках».
18. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. Лікарські засоби. Належна виробнича практика (затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 30.07.2015, № 478).

- 19.Мазитова, Л. П. Современные аспекты патогенеза и подходы к терапии акне у подростков / Л. П. Мазитова // *Consilium medicum*. – 2007. – № 2. – С. 10–17.
- 20.Нікітіна, М. В. Обґрунтування вибору емульгаторів з метою розробки емульсії 1 роду з молочною кислотою / М. В. Нікітіна, І. І. Баранова, Н. А. Ніколайчук // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2010. – Вип. XXIII, кн. 4. – С. 51–53.
- 21.Нікітіна, М. В. Розробка складу та комплексне дослідження крем-гелю для лікування вугрової хвороби / М. В. Нікітіна, І. І. Баранова // *Фармац. журн.* – 2012. – № 2. – С. 73–76.
- 22.К вопросу об изосалилпурпозиде-стандарте в контроле сырья и фитопрепаратов из бессмертника песчаного / В.И.Литвиненко, Т.П.Попова, Н.В. Попова, В.П. Георгиевский // *Фармаком.*-2016.- №3. -С.23-27.
- 23.Дубинська Г.М., Коваль Т.І., Боднар В.А., Ізюмська О.М. Основи епідеміології. Навчальний посібник для студентів стоматологічного факультету. – Полтава, 2015. – 155 с.
- 24.Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазей та гелів : інформ. лист № 101-2008 / улад. : Л. В. Яковлева, І. Г. Бутенко, К. П. Бездітко. – К., 2008. – 5 с.
- 25.Основные положения теории регулирования, определения структурномеханических показателей и деформационных характеристик мягких лекарственных и косметических форм / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. С. Шпичак и др. // *Косметология: сьогодення та майбутнє : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15 листоп. 2013 р. - X., 2013. С. 30-34.*
- 26.Gollnick, P. M. Acne and Related DisordersHarald / P. M. Gollnick // *Textbook of Clinical Pediatrics*. – 2012. – Vol. 9. – P. 1447–1466.
- 27.Goodman, G. Acne. Natural history, facts and myths / G. Goodman // *Aust Fam Physician*. – 2006. – Vol. 35, № 9. – P. 613–616.

28. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – 6 th ed. – Washington; London : The Pharm. Press, 2009. – 917 p.
29. Hayashi, N. Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity / N. Hayashi, H. Akamatsu, M. Kawashima // J. Dermatol. – 2008. – Vol. 35. – P. 255–260.
30. Identification of Triclosan Intermediates Produced by Oxidative Degradation Using TiO₂ in Pure Water and Their Endocrine Disrupting Activities / K. Sankoda, H. Matsuo, M. Ito et al. // Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology. – 2011. – Vol. 86, № 5. – P. 470–475.
31. Influence of emulsion droplet size on antimicrobial properties / U. Buranasuksombat, Y. J. Kwon, M. Turner, B. Bhandari // Food Science and Biotechnology. – 2011. – Vol. 20, № 3. – P. 793–800.
32. In-sample acetylation–non–porous membrane–assisted liquid–liquid extraction for the determination of parabens and triclosan in water samples / E. Villaverde–de–Sáa, I. González–Mariño, J. B. Quintana et al. // Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2010. – Vol. 397, № 6. – P. 2559–2568.
33. Investigation on Processing Variables for the Preparation of Fluconazole–Loaded Ethyl Cellulose Microspheres by Modified Multiple Emulsion Technique / S. Maiti, P. Dey, S. Kaity et al. // AAPS PharmSciTech. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 703–715.
34. Jan, W. Resin Emulsion Paint / W. Jan // Encyclopedic Dictionary of Polymers. – New York : Gooch Second Edition Springer, 2011. – P. 643–726.
35. Kazakevich, Y. V. HPLC for Pharmaceutical Scientists / Y. V. Kazakevich, R. LoBrutto. – Wiley, 2007. – 1140 p.

36. Kishore M. Spectrophotometric Determination of Azelaic Acid In Pharmaceutical Formulations / M. Kishore, M. Jayaprakash, Reddy T. Vijayabhaskara // *J. Pharm. Res.* – 2010. – Vol. 3, № 12. – P. 3090-3092.
37. Laser and Light Therapies for Acne / V. Vejjabhinanta, A. Singh, R. Charoensawad, K. Nouri // *Lasers in Dermatology and Medicine.* – 2012. – P. 187–192.
38. Medications Used for Acne Vulgaris: Practice Trends and the Use of Topical Combination Products / E. S. Robin, A. D. Scott, M. L. Michelle, S. R. Feldman // *Combination Products in Therapy.* – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 201–208.
39. Microarray analysis of toxicogenomic effects of triclosan on *Staphylococcus aureus* / H.-J. Jang, M. W. Chang, F. Toghrol, W. E. Bentley // *Applied Microbiology and Biotechnology.* – 2008. – Vol. 78, № 4. – P. 695–707.
40. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group / D. Thiboutot, H. Gollnick, V. Bettoli et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – Vol. 60, № 5. – S. 1–50.
41. Osman, Kose Adapalene Gel 0,1% in the Treatment of Infantile Acne: An Open Clinical Study / Osman Kose, Erol Koc, Ercan Arca // *Pediatric Dermatol.* – 2008. – Vol. 25, № 3. – P. 383–386.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра аптечної технології ліків

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА
“_01_” вересня 2023 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Сергія КОНОВАЛА

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу та технології гелю з екстрактом босвелії», керівник кваліфікаційної роботи: Марина БУРЯК, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ від “_23_” жовтня 2023 року № 233
2. Строк подання здобувачки вищої освіти кваліфікаційної роботи: _грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Розробка складу та технології гелю з екстрактом босвелії.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): методів лікування бактеріальних захворювань шкіри, а також дослідити роль м'яких лікарських засобів, а саме, гелів у локальній терапії вказаних патологій; обґрунтувати необхідність створення екстемпорального гелю з антибактеріальною активністю для лікування бактеріальних захворювань шкіри; теоретично довести актуальність складу запропонованого екстемпорального гелю з антибактеріальною активністю; вивчити зовнішній вигляд, однорідність і величину рН досліджуваного гелю; дослідити осмотичну активність гелю для лікування запальних захворювань шкіри.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
6 таблиць, 12 рисунки.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Марина БУРЯК, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	28.09.2023	28.09.2023
2	Марина БУРЯК, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	17.10.2023	17.10.2023
3	Марина БУРЯК, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	14.11.2023	14.11.2023

7. Дата видачі завдання: « 01 » вересня 2023 року.

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Вибір теми	вересень 2023 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	жовтень 2023 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень-листопад 2023 р.	виконано
4	Оформлення роботи	листопад-грудень 2023 р.	виконано
5	Надання готової роботи до комісії	грудень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Сергій КОНОВАЛ

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Марина БУРЯК

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету
від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 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.	Коновал Сергій Анатолійович	Розробка складу та технології гелю з екстрактом босвелії]	Development of the composition and technology of the gel with boswellia extract	доц. Буряк М. В.	проф. Хохленкова Н. В.

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**

№ 125354 від «9» січня 2024 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Коновала Сергія Анатолійовича, 5 курсу, 02а групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та технології гелю з екстрактом босвелії / Development of the composition and technology of the gel with boswellia extract», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіїляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

13%

ВІДГУК

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація**

Сергія КОНОВАЛА

на тему: «Розробка складу та технології гелю з екстрактом босвелії»

Актуальність теми. Не існує чисто шкірних захворювань, всі причини їх виникнення виникають через порушення нормальної роботи внутрішніх органів - нирок, печінки, а також імунної та лімфатичної системи. Також у багатьох людей, які страждають захворюваннями шкіри, з часом виявляється наявність внутрішніх алергенів (наприклад, глисти і продукти їх життєдіяльності, грибкові культури). Згідно зі статистикою в Україні проблемну шкіру має 85% молодих людей у віці від 12 до 25 років і 11% – старші 25 років.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Запропоновані здобувачем підходи до розробки оптимального складу гелю екстемпорального виготовлення можуть бути використані у виробничому процесі аптек при виготовленні м'яких лікарських форм.

Оцінка роботи. Робота виконана на достатньому теоретичному і практичному рівнях наукового дослідження. Кваліфікаційна робота містить обґрунтовані висновки і має практичну значимість.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Сергія КОНОВАЛА виконана на належному науковому рівні і може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____

Марина БУРЯК

5 грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація

Сергія КОНОВАЛА

на тему: «Розробка складу та технології гелю з екстрактом босвелії»

Актуальність теми. В економічно розвинених країнах інфекції шкіри і м'яких тканин різної етіології становлять 1/3 всіх інфекційних захворювань. При цьому частою причиною розвитку інфекції є контамінація пошкодженої ділянки шкіри *S. Aureus*. В даний час, на фармацевтичному ринку України для лікування бактеріальних уражень шкіри застосовуються в основному синтетичні препарати, які викликають не тільки звикання, а й мають ряд побічних дій. На відміну від синтетичних лікарських засобів терапевтичний ефект фітопрепаратів обумовлений дією не тільки основної речовини, але часто і всім комплексом біологічно активних речовин, що містяться в рослині.

Теоретичний рівень роботи. Проведена здобувачем робота щодо аналізу даних літератури з досліджуваного питання є ґрунтовною і систематизованою.

Пропозиції автора по темі дослідження. На основі аналізу даних літератури та проведеного експерименту, автором запропоновано оптимальний склад лікарської форми.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати проведеної роботи можуть бути використані у виробничому процесі аптек при виготовленні м'яких лікарських форм.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються невдалі вирази, орфографічні та граматичні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Сергія КОНОВАЛА за складом і змістом відповідає вимогам і може бути

представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Рецензент _____ проф. Наталія ХОХЛЕНКОВА

12 грудня 2023 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

« 19 » грудня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

аптечної технології ліків
(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л. І.

Секретар: докт. філ., доц. Коноваленко І. С.

ПРИСУТНІ:

проф. Половко Н.П., проф. Семченко К.В., проф. Сагайдак-Нікітюк Р.В., проф. Зуйкіна С.С., проф. Левачкова Ю.В., доц. Ковальова Т.М., доц. Буряк М.В., доц. Ковальов В.В., доц. Олійник С.В., доц. Марченко М.В., доц. Живора Н.В., ас. Зуйкіна Є.В., ас. Іванюк О.І., асп. Бондар Л.А., асп. Паливода П.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти групи Фм19(4,6з)–02а спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Сергія КОНОВАЛА – з доповіддю на тему «Розробка складу та технології гелю з екстрактом босвелії» (науковий керівник, доц. Марина БУРЯК).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф. _____
(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

доцент _____
(підпис)

Ілона КОНОВАЛЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувача вищої освіти Сергія КОНОВАЛА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу та технології гелю з екстрактом босвелії».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Сергія КОНОВАЛА представила кваліфікаційну роботу «Розробка складу та технології гелю з екстрактом босвелії», яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Марина БУРЯК

«05» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Сергія КОНОВАЛА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
Аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«19» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

«05» лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Марія ЗАРІЧКОВА/