

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ
МАЗІ НА ЕМУЛЬСІЙНІЙ ОСНОВІ ДЛЯ ТЕРАПІЇ
АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс17(5.5з)-026
Спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Анна КОПТЄВА

Керівник: асистент кафедри технології ліків, докт. філ.

Єлизавета ЗУЙКІНА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної
технології ліків, к. фарм.н., доцент Михайло МАРЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі наведено актуальність створення екстемпоральної мазі репаративної дії на емульсійній основі для використання в комплексній терапії для терапії atopічного дерматиту. На підставі вивчення фізико-хімічних і структурно- механічних властивостей мазевих основ обґрунтовано раціональний склад мазі та її технологія. Робота викладена на 44 сторінках, включає 10 таблиць, 4 рисунків, 38 джерел літератури та 1 додаток.

Ключові слова: мазі, емульсії, atopічний дерматит, екстемпоральне виробництво.

ANNOTATION

The qualification work presents the relevance of creating an extemporaneous ointment of reparative action on an emulsion basis for use in complex therapy for the treatment of atopic dermatitis. On the basis of studying the physicochemical and structural-mechanical properties of ointment bases, the rational composition of the ointment and its technology are substantiated. The work is presented on 44 pages, includes 10 tables, 4 figures, 38 references and 1 appendix.

Key words: ointments, emulsions, atopic dermatitis, extemporaneous production.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1. Роль допоміжних речовин при створенні МЛФ.....	8
1.2. Етіологічні аспекти розвитку atopічного дерматиту.....	11
1.3. Властивості та механізм дії декспантенолу для лікування atopічного дерматиту.....	13
Висновки розділу 1.....	15
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	16
2.1. Об'єкти дослідження.....	16
2.2. Методи досліджень.....	16
Висновки розділу 2.....	23
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МАЗІ РЕПАРАТИВНОЇ ДІЇ	24
3.1 Аналіз екстемпоральних прописів призначених для лікування atopічного дерматиту.....	24
3.2. Визначення природи та концентрації олійної фази емульсійної основи.....	28
3.3. Розробка складу емульсійної основи.....	32
3.4. Біофармацевтичні дослідження емульсійної основи МЛФ.....	36
3.5. Обґрунтування складу та технології екстемпоральної мазі для терапії atopічного дерматиту.....	39
3.5.1 Технологічна схема виготовлення емульсійної мазі в умовах аптек.....	39
Висновки розділу 3.....	44
ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	46
ДОДАТКИ	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД	–	атопічний дерматит
АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ГЛЗ	–	готові лікарські засоби
ДФУ	–	Державна Фармакопея України
ЄФ	–	Європейська фармакопея
ЕЛЗ	–	екстемпоральні лікарські засоби
ЛЗ	–	лікарські засоби
ЛФ	–	лікарські форми
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я

ВСТУП

Актуальність теми. Сьогодні в медицині використовуються різноманітні за характером та призначенням лікарські засоби. Проте, потреба в нових, ефективних і доступних лікарських препаратах, які можуть використовуватися в дерматології для лікування atopічного дерматиту, дуже актуальний.

Ураження шкірних покривів людини будь-якого типу та ступеня тяжкості може значним чином погіршити якість життя. Тому важливим та актуальним питанням є розробка нових лікарських форм екстемпорального виробництва.

Занепад екстемпорального ринку в Україні обумовлений розширенням асортименту готових лікарських засобів (ГЛЗ), через що багато екстемпоральних аптек не витримують конкуренції та вимушені зачиняти рецептурно-виробничий відділ й займатися лише реалізацією ліків. Також на це впливає не конкурентоспроможність самих лікарських форм, які не відповідають споживчим тенденціям сьогодення.

Одним з важливих завдань фармації сьогодні є забезпечення населення економічно доступними, якісними лікарськими засобами з репаративною, антимікробною дією екстемпорального виробництва.

Незважаючи на великий асортимент лікарських засобів, які застосовують для лікування ран, опіків та станів, що супроводжуються порушенням цілості шкірних покривів, важливість ефективної етіотропної (місцевої) терапії залишається актуальною. Фармацевтичні дослідження спрямовані на створення відповідних лікарських форм, що дозволять забезпечити лікувально-профілактичний ефект при різних патологічних процесах і розширити область клінічного застосування вітчизняних лікарських препаратів з використанням нових, ефективних мазевих основ є нагальною.

Мета дослідження. Розробка складу та технології екстемпоральної мазі на емульсійній основі для терапії atopічного дерматиту.

Завдання дослідження:

- проаналізувати дані про стан екстемпоральної рецептури що застосовується в дерматології, спираючись на дані джерел літератури;

- провести дослідження етіологічних аспектів розвитку атопічного дерматиту;
- привести дослідження властивостей та механізмів дії декспантенолу для лікування атопічного дерматиту;
- розробити та обґрунтувати склад емульсійної основи;
- розробити склад мазі на емульсійній основі.

Предмет дослідження. Дослідження з розробки складу та технології екстемпоральної мазі на емульсійній основі для терапії атопічного дерматиту.

Об'єкти дослідження. декспантенол, олія кукурудзяна, оливкова олія, соняшникова олія, цетилстеариловий спирт, сорбітан олеат (Span 80), сорбітан стеарат (Span 60), вазелін, вода очищена.

Методи дослідження. Інформаційно–пошукові, інформаційно–аналітичні, органолептичні, біофармацевтичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні.

Практичне значення отриманих результатів На підставі проведених досліджень обрано АФІ та допоміжні речовини для розробки складу екстемпоральної мазі на емульсійній основі для терапії атопічного дерматиту.

Практичне значення отриманих результатів Обґрунтовано склад та запропонована технологія екстемпоральної мазі на емульсійній основі.

Елементи наукових досліджень. Проведені дослідження реологічних параметрів розроблених емульсійних основ та розробленої мазі.

Апробація результатів дослідження і публікації. Основні положення кваліфікаційної роботи викладені та обговорені у II Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальної частини (розділи 2 і 3), загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, додатків. Робота викладена на 44 сторінках, включає 10 таблиць, 4 рисунки, 38 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Роль допоміжних речовин при створенні МЛФ

На сьогоднішній день однією із проблем, яка виникла в медичній практиці, є значне поширення дерматологічних захворювань. Підвищилась захворюваність населення на контактний, атопічний дерматит, екзему, грибові ураження, псоріаз та інші хвороби. Для лікування дерматологічних захворювань перевага, здебільшого, надається МЛФ, тому що вони забезпечують комплексний підхід до лікування, стали концентрацією діючих речовин у місці нанесення препарату, простоту у застосуванні, можливість поєднання декількох діючих речовин різного фармакологічного спектру дії, комплексний підхід до лікування [30].

Трансдермальний шлях уведення ЛЗ дозволяє знизити ефект пресистемного метаболізму в печінці, не залежить від часу прийому їжі, можливостей метаболічної інактивації. Надходження ЛП через шкіру виключає можливість передозування та зменшує частоту прояву побічної дії, що досить часто виникають при пероральному шляху введення.

На фармацевтичному ринку України МЛФ займають приблизно 10 % серед інших препаратів промислового виробництва. Велику частку такі ЛФ займають і в екстемпоральному виробництві як в Україні, так і за кордоном [20]. В геріатричній практиці екстемпоральні ліки є незамінними. Аналізуючи екстемпоральні рецептури для таких хворих, зустрічаються паста левоміцетинова 10 %, стрептоцидова 10 %, дексаметазонова 0,05 %, саліцилова 5 %, камфорна 10 % та резорцинова 2 % . Популярними є також авторські прописи – паста Лассара з саліциловою кислотою та паста цинкова [17].

Одним із важливих питань при розробці МЛЗ є вибір оптимального носія. Правильно підібрана основа забезпечує відповідні параметри фармакодинаміки мазі: необхідну швидкість, повноту вивільнення лікарських речовин, стабільність при зберіганні ЛЗ [4]. Вибір основи залежить від фізико-хімічних

властивостей ЛЗ, що призначаються, і характеру дії мазей. Мазева основа впливає на біодоступність ЛЗ, терапевтичну дію, рівномірність розподілу АФІ, точність дозування тощо [5]. Якість мазевих основ оцінюється за багатьма показниками, зокрема вони повинні відповідати таким вимогам:

- мати необхідні структурно-механічні властивості (в'язкість, пластичність); добре вивільняти лікарські речовини;
- володіти хімічною стійкістю (не змінюватися під дією світла, повітря, не реагувати з активними речовинами);
- бути біологічно не шкідливими, тобто не викликати сенсibiliзуючої, алергізувальної дії;
- володіти мікробіологічною стабільністю [19].

Аналіз літературних джерел показав, що для створення МЛФ у дерматології найбільш часто використовують наступні компоненти мазевих основ (табл. 1.1)

Таблиця 1.1

Компоненти мазевих основ

Група речовин	Перелік речовин
Жири та жироподібні речовини	Ланолін, вазелін, білий м'який парафін, цетиловий спирт, ізопропілмірилат, олія какао.
Емульгатори	Цетиловий спирт, стеариновий спирт
Зволожувачі	Пропіленгліколь, гліцерин
Консерванти	Феноксietанол, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, ніпагін, ніпазол, хлоркрезол
Пенетратори	Пропіленгліколь, саліцилова кислота
Гелеутворювачі	Карбомери, похідні целюлози, проксаноли

Компоненти мазевих основ можна класифікувати за джерелом отримання на природні та синтетичні. За ступенем розчинності у воді розрізняють основи гідрофільні (гелі білків, карбополу, колагену, полісахаридів, макрогелів), гідрофобні (вуглеводневі, силіконові, жири тваринного і рослинного

походження) та дифільні (емульсії типу о/в та в/о, силікон вмісні та ін.) [18, 33].

До складу маzewої основи вводять речовини, що є індиферентними по відношенню до АФІ, вони мають поліпшувати споживчі властивості готової лікарської форми, сприяючи легкому нанесенню мазі на шкіру та слизові оболонки [36]. З цією метою використовують різні основи але найбільш популярними в аптечній практиці є вазелін, ланолін, рослинні і мінеральні олії, тощо. Мазеві основи синтетичного походження на відміну від природних, перешкоджають випаровуванню вологи і добре емульгуються [49].

Одним із важливих факторів, що впливає на ефективність лікарського препарату, є допоміжні речовини. На сьогодні у виробництві лікарських засобів використовують більше 500 найменувань допоміжних речовин. За походженням їх поділяють на природні, синтетичні та напівсинтетичні [34]. Контроль якості допоміжних речовин, Міжнародними фармацевтичними організаціями (ICH, IPEC, FDA) здійснюється згідно фармакопейних статей [25]. Так як у сучасній рецептурі відсотковий вміст допоміжні речовин може досягати більше 90 % у складі ЛП [13].

Вони повинні відповідати наступним вимогам:

- забезпечувати структурно-механічні, фізико-хімічні та органолептичні властивості ЛФ;
- не сприяти мікробній контамінації ЛП;
- відповідати призначенню фармацевтичного препарату;
- забезпечувати необхідну біологічну доступність АФІ;
- бути біосумісними з тканинами організму.

За характером використання у виробництві допоміжні речовини класифікують на речовини, що регулюють консистенцію (емульгатори, гелеутворювачі); що покращують властивості ЛЗ (стабілізатори, консерванти, коригенти, ароматизатори, пролонгатори, антиоксиданти); речовини, речовини, що оптимізують технологічні процеси (солубілізатори, склеювальні, розпушувальні, ковзні).

Обираючи допоміжні речовини (ДР) потрібно враховувати їх вплив

на біофармацевтичні характеристики та стабільність лікарського засобу. Відомі випадки взаємодії допоміжних речовин з АФІ, що можуть призводити до зміни хімічної та фізико-хімічних властивостей фармацевтичного препарату. Використання допоміжних речовин у фармацевтичній технології спрощує процес виробництва, покращує характеристики лікарського препарату (стабільність, термін придатності). ДР виступають як носії та регулятори біологічної активності та забезпечують технологічну якість ліків [1].

На сьогодні при виробництві ліків більш широке застосування знаходять синтетичні допоміжні речовини близько 70 %, порівняно з природними. Це обумовлено їх доступністю, стабільністю, вищою ефективністю та можливістю отримувати бажані властивості. Введені до складу АФІ разом з допоміжні речовини утворюють єдину фармацевтичну систему, забезпечують якісні та споживчі властивості, а також необхідну фармакотерапевтичну дію ЛЗ. Узагальнюючи вищенаведене можна сказати, що створення МЛФ – складний і багатостадійний процес, який повинен здійснюватися з урахуванням сучасних вимог до активних фармацевтичних та допоміжних речовин, технологічного процесу, обладнання та контролю якості, що надасть змогу забезпечити сучасних українських пацієнтів високоефективними, якісними та доступними ліками [37].

1.2 Етіологічні аспекти розвитку atopічного дерматиту

Атопічний дерматит (АД) — це хронічне запальне захворювання шкіри, що характеризується сверблячкою та рецидивуючим запаленням [2].

Атопічний дерматит дуже поширений у дітей. Близько 15-20% дітей (дослідження ISAAC) і до 3 % дорослих у всьому світі страждають на це захворювання. Регіони з високою поширеністю АД характеризуються урбанізацією та індустріалізацією. Недавнє дослідження показало, що поширеність АД у китайських немовлят в віці 1–12 місяців становила 30,48 %. Рівень поширеності, заснований на Корейському національному дослідженні здоров'я та харчування (2010–2012), був найвищим і становив 3,5 % для чоловіків і 4,3 % для жінок у віці 19–29 років і різко знизився у людей у віці 30 років і

старше. У Японії поширеність дитячого АД становила близько 12–13 % на материку. Оскільки АД має надзвичайно високу поширеність серед дітей у всьому світі, необхідно забезпечити ефективність, безпечність та добру переносимість засобу, зручність при щоденному використанні [26].

Розвиток atopічного дерматиту є багатофакторним процесом, що включає імунологічні дефекти, дисфункціональний шкірний бар'єр, генетичні варіації та фактори навколишнього середовища. Протягом перебігу хвороби часто спостерігається двофазний тип запалення. Гострі спалахи викликаються Th2-упередженою імунною відповіддю, тоді як відхилення Th1/Th22 є головним чином відповідальним за хронічні ураження [28]. Роговий шар, який підтримується пластинчастим позаклітинним ліпідним матриксом, що складається з керамідів, холестерину та вільних жирних кислот, відіграє незамінну роль у запобіганні втрати води через шкірні покриви та бактеріальної інвазії. Втрата шкірою бар'єрних функцій призводить до збільшення трансепідермальної втрати вологи і зниження гідратації, що характеризувалось сухістю шкіри. Ці симптоми вказували на характерні ознаки АД [35]. Порушення шкірного бар'єру відіграє важливу роль у різних захворюваннях шкіри, таких як сухість шкіри, чутлива шкіра, себорейний дерматит, контактний дерматит або АД [27, 30].

Складнощі виникають не лише через симптоми, а й через хронічний перебіг захворювання. АД може включати фізичні, соціальні та психічні наслідки, що зрештою погіршує якість життя пацієнта. Багато пацієнтів з АД страждають від сверблячки та болю, що призводить до значного порушення сну, тривоги та депресії [31]. Однією з найскладніших частин лікування АД є те, що важко повністю запобігти спалахам і повністю подолати хворобу. Останні дані вказують на те, що АД є не лише дерматологічним захворюванням, але й запальним захворюванням, яке поширюється за межі шкіри. Пацієнти з АД мають більший ризик розвитку серцево-судинних розладів, ніж здорові особи. До зони ризику знаходяться верстви населення, що страждають на цукровий діабет, інфаркт міокарда, стенокардію та захворювання периферичних судин.

Крім того, дороговатрісне лікування може спонукати пацієнтів вагатися щодо використання рекомендованого переліку препаратів.

На основі останніх рекомендацій місцевої терапії є використання пом'якшувальних та зволожуючих засобів, топічних кортикостероїдів, місцевих інгібіторів кальциневрину, місцеві інгібітори фосфодіестерази 4, пероральні імунодепресанти та біопрепарати [32]. Тривалий час топічні кортикостероїди були препаратом вибору для терапії АД, як правило, у поєднанні з місцевими зволожувальними (гідратувальними) засобами [29]. Незважаючи на прогрес у розробці системних препаратів, місцева терапія продовжує залишатися важливою для доставки протизапальних терапевтичних засобів.

1.3 Властивості та механізм дії декспантенолу для лікування атопічного дерматиту

Декспантенол є правообертаючим ізомером пантенолу, і тільки декстроформа є біологічно активною. Пантенол (провітамін B5) і пантотенова кислота (вітамін B5) мають схожу структуру, а при окисленні пантенолу утворюється пантотенова кислота. Усі тварини потребують пантотенової кислоти для синтезу коферменту А (КоА), який відіграє вирішальну роль у окисленні та синтезі жирних кислот. Декспантенол — прозора, безбарвна та високов'язка рідина без запаху при кімнатній температурі. Він легко розчинний у воді та спирті. Його фізичні властивості дозволяють легко виготовляти фармацевтичні лікарські форми, такі як мазі, гелі, креми та гідрогелі. Декспантенол, пантотенова кислота та їх похідні вважаються безпечними за версією Cosmetic Ingredient Review, а декспантенол схвалено Управлінням з контролю за продуктами й ліками та Європейською комісією з косметики.

Шкірний бар'єр служить першим захистом, тому його незмінна функція та відновлення пов'язані з різними захворюваннями шкіри, включаючи сухість шкіри, чутливу шкіру, себореїний дерматит, АД та контактний дерматит. Профілактична гігієна шкіри, така як стабілізація функції шкірного

бар'єру за допомогою місцевого лікування, має вирішальне значення в догляді за пацієнтами з АД. У більшості рекомендацій і консенсусів рекомендовано або потрібно щоденне, часте, регулярне застосування зволожуючих засобів, які можуть допомогти покращити бар'єрну функцію шкіри. Країни Азії також вважають зволожуючі засоби важливим методом догляду за шкірою для забезпечення кращої бар'єрної функції шкіри. Пом'якшувачі можуть складатися із зволожувачів для сприяння гідратації та оклюзивів для зменшення випаровування вологи. Незважаючи на те, що пом'якшувачі є основною терапією дисфункції шкірного бар'єру, безпосереднє одноосібне використання пом'якшувачів на запалених ділянках шкіри переноситься погано, тому спочатку рекомендується лікувати гострий спалах.

Завдяки своїм надзвичайно гігроскопічним характеристикам декспантенол забезпечує помітний зволожуючий ефект. Місцеве застосування декспантенолу покращує гідратацію шкіри та зменшує трансепідермальну втрату води, таким чином зберігаючи гладкість і еластичність шкіри. Згідно з оцінкою середнього утримання вологи протягом 5 годин, декспантенол забезпечує тривалий ефект зволоження тканин.

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні на шкіру 60 здорових добровольців наносили місцевий 2,5% декспантенол, складений у формі ліпофільних носіїв. Застосування декспантенолу двічі на день протягом семи днів значно покращувало підшкірну гідратацію та знижувало порівняно з контрольною групою транспортною засобу. В іншому клінічному дослідженні вплив крему з декспантенолом на відновлення шкірного бар'єру значно посилюється після подразнення, спричиненого лаурилсульфатом натрію. Після семиденного застосування крему з декспантенолом бар'єрна функція шкіри відновилася. Значні відмінності спостерігалися між використанням декспантенолу та плацебо. Зволожуючий ефект може бути взаємопов'язаний з його здатністю регенерувати епідермальний бар'єр. Відновлення шкірного бар'єру або запобігання дисфункції бар'єру є важливими стратегіями для зниження ризику екземи.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Наведено ЕЛП та допоміжні речовини, що використовуються для виготовлення дерматологічних МЛФ.
2. Вивчено та узагальнено основні сучасні етіологічні аспекти розвитку atopічного дерматиту.
3. Проаналізовано властивості та механізм дії декспантенолу при лікування atopічного дерматиту.

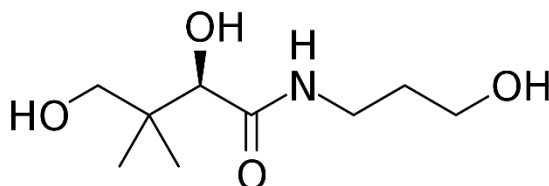
РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти досліджень

2.1.1 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів

Декспантенол (CAS номер: 81-13-0)



Формула $C_9H_{19}NO_4$

М.м. 205.25

Опис: прозора в'язка рідина, майже без запаху.

Хімічна назва та синоніми: (R)-2,4-дигідрокси-N-(3-гідроксипропіл)-3,3-диметилбутирамід; D(+)- α , γ -дигідрокси-N-(3-гідроксипропіл)- β , β -диметилбутирамід, (+)-Panthenol; (R)-(+)-2,4-дигідрокси-N-(3-гідроксипропіл)-3,3-диметилбутирамід; (R)-2,4-дигідрокси-3,3-диметилбутирамід 3-гідроксипропіламіду; D-Пантотеніловий спирт; Provitamin B.

Фізико-хімічні властивості:

Щільність 1,20

Температура кипіння 118-120 °C

Індекс рефракції (589 нм): 1.495-1.502

Оптичне обертання (589 нм, $c = 5$, у воді на ан.) α_D^{20} +29.00 до +31.50 (за сухою речовиною)

Полімеризація не відбувається

Добре розчинний у воді, легко розчинний у спирті, розчинний у гліцерині, слабо розчинний в ефірі, нерозчинний у рослинній олії, мінеральній олії та жирах.

2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

Олійна фаза.

Олія кукурудзяна (*Oleum Zea Mays*) (ЄФ. 8.0, С. 2683) [10].

Опис: прозора, світло-жовта або жовта в'язка рідина. Практично не розчиняється у воді *P* й етанолі (96 %) *P*; густина при 10 °С – 924 кг/м³; температура застигання – від –10 до –15 °С; кінематична в'язкість (при 20 °С) – $60,6 \cdot 10^{-6}$ м²/с; показник заломлення (при 20 °С) – 1,471–1,473; йодне число – 117–123. Склад жирнокислотної фракції олії: насичених кислот (сумарно) – 10–14 %, ненасичених (сумарно) – 85–86 %. Галузь використання: фармацевтична та парфумерно-косметична промисловості як розчинник, формоутворювач, компонент олійної фази.

Оливкова олія (*Olium Olivarum*) (ЄФ. 8.0, С. 2613) [10].

Опис: прозора безбарвна або зеленувато-жовтуватого кольору олієподібна рідина зі своєрідним непрогірклим запахом і смаком. Належить до нелетких олій. За температури 10 °С починається помутніння, а за 0°С застигає в маслоподібну масу. Показники: густина – 0,915–0,918 г/см³; $T_{\text{займ.}}$ – 225 °С; показник заломлення $n_{40D} = 1,4657$ –1,4893; точка помутніння – 160–188 °С, кислотне число – не більше 0,5 (ЄФ) або 1,0 (Японська фармакопея). Змішується з хлороформом, ефіром, світлим петролейним етером (50–70 °С). Зберігають у прохолодному сухому місці у герметичних, захищених від світла контейнерах.

Соняшникова олія (*Helianthi annui oleum raffinatium*) (ЄФ. 7.0, с. 3028; USP32/NF27 р. 1366) [10].

Опис: прозора олієподібна рідина від світло-жовтого до жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом та приємним смаком. $T_{\text{кип.}}$ – 40–60 °С; $T_{\text{п}}$ – 18 °С; щільність – 0,915–0,919 г/см³; гідроксильне число – 14–16; йодне число – 125–140; кислотне число $\leq 0,5$; перекисне число $\leq 10,0$; число омилення – 188–194; показник заломлення $n_{40D} = 1,472$ –1,474, $n_{40D} = 1,466$ –1,468. Змішується з хлороформом, чотирихлористим вуглецем, діетиловим етером та парафіном; практично не розчиняється в етанолі (95 %) та воді. Стійкість до окиснення знижується за наявності оксидів заліза та міді

Цетилстеариловий спирт (*Cetostearyl alcohol*) (30:70) (ЄФ. 8.0, с. 1833) [10].

Опис: воскоподібна маса, пластинки або гранули білого або блідо-жовтого кольору. Практично не розчиняється у воді *P*, розчиняється в етанолі (96 %) *P* і в легкій нафті. Коли плавиться, добре змішується з жирними оліями та рідким парафіном. Температура плавлення – 49– 56 °С, температура кипіння – 249 °С.

Галузь використання: фармацевтична і парфумерно-косметична промисловості. Використовується як допоміжна речовина, структуроутворювач (загущувач), емульгатор, емомент, розчинник (солюбілізатор), піноутворювач, стабілізатор емульсій; неводний стабілізатор в'язкості. Відсоток введення – 0,5– 6 %, ГЛБ – 15,5.

Сорбітан олеат (*Sorbitani oleas, Span 80*) (ЄФ. 8.0 Р. 3282) [10].

Опис: коричнево-жовта в'язка рідина. Практично не розчиняється, але диспергується у воді, розчиняється в жирних оліях, утворює каламутний розчин, змішується зі спиртом. В'язкість – 1,068 г/см³, точка кипіння – 579,3 °С при 760 мм рт. ст. Галузь використання: фармацевтична і парфумерно-косметична промисловості. За своєю функціональністю може виступати в ролі емульгатора і диспергувального агента. Відсоток уведення – 0,5–10 %, ГЛБ – 4,3.

Сорбітан стеарат (*Sorbitani stearas, Span 60*) (ЄФ. 8.0 Р. 3283) [10].

Суміш зазвичай отримують шляхом часткової етерифікації сорбіту та його моно- і діангідридів зі стеариноювою кислотою.

Опис: блідо-жовта воскоподібна тверда речовина. Практично не розчиняється, але диспергується у воді, слабо розчиняється у спирті. Температура плавлення – 50–60 °С; щільність – 1,00 г/см³; точка кипіння – 579,01 °С при 760 мм рт. ст. Галузь використання: фармацевтична і парфумерно-косметична промисловості. Використовується як нейногенний емульгатор для прямих емульсій. Відсоток уведення – 0,5–6 %, ГЛБ – 4,7.

Вазелін (*Vaseline album*) (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 109) [7].

Опис: напівпрозора, м'яка на дотик маса білого або майже білого кольору, в розплавленому стані злегка флуоресціює у денному світлі. Практично не розчиняється у воді, 96 % спирті і гліцерині, мало розчиняється у метиленхлориді.

Водна фаза.

Вода очищена (Aqua purificata) (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 129) [7].

Опис: безбарвна, прозора рідина без запаху і смаку, рН – 5,0–7,0 (потенціометричн

2.2 Методи дослідження

Методики технологічного контролю м'яких лікарських засобів

Оптимальну стратегію зі створення сучасних ЛЗ можна виробити тільки на базі ретельно спланованих технологічних і біофармацевтичних експериментальних досліджень та кваліфікованої інтерпретації отриманих даних.

У роботі були використані сучасні фармакотехнологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та фармакологічні методи дослідження, що дозволяють оцінювати якість ЛЗ.

Для проведення контролю якості зразків розроблених ЛФ дотримувалися рекомендацій і методик, наведених у ДФУ 2.0, розділ «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування» [8].

2.3.1 Фізичні, фізико-хімічні методи досліджень

Опис. Відповідно до вимог ДФУ 2.0 та ДФУ 1.2, С. 312. контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо). Досліджувані зразки ЛЗ також контролювали щодо наявності згірклого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, розшарування).

Визначення однорідності проводили за методикою, наведеною в ДФУ 2.0. Брали чотири проби кожного зразка по 20–30 мг кожна, розміщували по дві проби на предметне скло, накривали другим предметним склом і міцно притискали до утворення плям діаметром близько 2 см.

Отримані проби розглядали неозброєним оком (на відстані близько 30 см від очей). Зразок вважали однорідним, якщо в усіх чотирьох пробах не було виявлено видимих частинок, сторонніх включень і ознак фізичної

нестабільності: агрегації і коалесценції частинок, коагуляції. Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, при цьому всі вісім проб повинні були витримувати тест [9].

Визначення термостабільності (ДСТУ 29188.3-91). Брали 5–6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм, наповнювали їх 8–10 мл досліджуваних зразків і поміщали в термостат марки ТС-80М-2 із температурою $(42,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ на 7 діб.

Після цього зразки переносили на 7 діб у холодильник із температурою $(6 \pm 2) ^\circ\text{C}$ і потім протягом 3 діб витримували їх у кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально – якщо в жодній із пробірок не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним [11].

Визначення колоїдної стабільності (ДСТУ 29188.3-91). Для проведення тесту використовували лабораторну центрифугу з набором пробірок. Центрифугували протягом 25 хв зі швидкістю 3000 об/хв (відносна сила центрифугування при цьому становила близько 5000 г).

Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо у повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Визначення рН (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 51). Величина рН є одним із показників, що характеризують фізико-хімічні властивості МЛЗ. Від його значення залежить стабільність препарату, всмоктування лікарських речовин, індиферентність МЛЗ щодо живих тканин. Визначення рН модельних зразків проводили потенціометричним методом у 10 % водній витяжці з крему на рН-метрі рН 150 МИ (РФ) [7].

Визначення реологічних властивостей зразків (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.10, С. 58–60). Реологічні дослідження проводили на віскозиметрі BROOKFIELD HB DV-II PRO (США) в діапазоні швидкостей зсуву від 18,6 до 93 с^{-1} (шпindelь SC4-21 для камери об'ємом 8,3 мл) за температури 20 та

32 °С. Його використовують для проведення широкого спектра реологічних досліджень неньютонівських систем [9].

Механічну стабільність (МС) зразків розраховували як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2) за формулою:

$$МС = \tau_1 / \tau_2. \quad (2.1)$$

Значення МС характеризує ступінь руйнування структури мазі у процесі необоротної деформації [14,15].

Для визначення структурно-механічних характеристик розроблених мазей розраховували коефіцієнти динамічного (K_d) розрідження, які характеризують реологічні властивості препарату при нанесенні на шкіру. Для дослідження екструзійних властивостей основ розраховували коефіцієнт динамічного розрідження за формулою:

$$X = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \cdot 100 \%}{\eta_{18,6}}, \quad (2.2)$$

де $\eta_{18,6}$ – в'язкість основи за швидкості зсуву 18,6 c^{-1} [12];

$\eta_{93,0}$ – в'язкість основи при швидкості зсуву 93,0 c^{-1} .

Розрахунки проводили з використанням програми Excel (Microsoft Office TM, 2013).

2.2.1 Методи біофармацевтичних досліджень

Метод «агарових пластинок».

Виготовлення мазей. АФІ просіюють через набір сит, відокремлюючи частки розміром більше 0,38 мм. Фракцію, що пройшла через сито, додатково подрібнюють у ступці протягом 2–3 хв і просіюють через набір сит, відбираючи фракцію з розміром часток менше 0,1 мм.

АФІ відповідної фракції змішують з вазеліном у ступці або використовують пропелерну мішалку (1500 об / хв).

Для детекції АФІ використовують реактив Ерліха, який додають при приготуванні агару у кількості 5 % від маси агару. Склад реактиву Ерліха: 0,5 г п-диметиламінобензальдегіду, 15 мл концентрованої кислоти хлористоводневої, 15 мл етанолу 95 %, 90 мл н-бутанолу.

Приготування агарового гелю з реактивом. Агаровий гель виготовляють 2 %-вої концентрації у тарованому контейнері, щільно закритому кришкою. Подрібнений агар заливають водою очищеною і залишають на 30 хв для набухання. Агар нагрівають до кипіння, доводять до необхідної маси і до теплого гелю додають обраний реактив.

Агаровий гель з реактивом розливають у чашки Петрі двома порціями – по 10 і 15 мл. Після застигання першої порції агару на його поверхню в кожному чашку поміщають по три скляних циліндри (із зовнішнім діаметром ~10 мм, висотою – до 10 мм) і заливають другий шар агару. Після застигання агару циліндри обережно виймають.

Визначення швидкості вивільнення АФІ із мазей. Зразки мазей поміщають у лунки двох чашок з агаром. Чашки нумерують або вказують ступінь подрібнення. Мазь у лунки вносять за допомогою скляної палички, контролюючи наявність повного контакту з агаром. Чашки поміщають в термостат при температурі 37 °С. Вивільняючись із мазі, АФІ дифундує в агаровий гель, взаємодіє з реактивом і утворює забарвлену зону. Через певні проміжки часу за допомогою лінійки вимірюють діаметр забарвленої зони навколо кожної лунки. У разі утворення еліпса вимірюють більший і менший діаметр і визначають середнє значення діаметру забарвленої зони. За величиною забарвленої зони судять про інтенсивність вивільнення АФІ з мазей.

Методика виконання Поміщають зразки мазей у лунки двох чашок з агаром і витримують в термостаті при температурі 37°С. Через півгодини, 1,0 год і 1,5 год вимірюють діаметри забарвлених зон навколо кожної лунки.

Статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів проводять за методикою ДФУ (2 вид., стор. 881) з використанням програми статистичної обробки в Excel.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено коротку характеристику речовин, що були використані для виготовлення та дослідження мазі для лікування atopічного дерматиту.
2. Наведено методики технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень, які дали змогу обґрунтувати склад екстемпоральної мазі для лікування АД.

РОЗДІЛ 3

ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ ЕМУЛЬСІЙНОЇ МАЗІ

3.1 Аналіз екстемпоральних прописів призначених для лікування атопічного дерматиту

На першому етапі дослідження нами було проаналізовано екстемпоральні прописи для лікування АД, якими керуються працівники виробничих аптек України при виготовленні ЕЛЗ.

Таблиця 3.1

Прописи ЕЛЗ для лікування атопічного дерматиту

<p>Rp.: Acidi borici Picis liquidae ana 1,2 Pastae Zinci 60,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Антисептична, ротизапальна мазь при атопічному дерматиті.</p>	<p>Rp.: Atropini sulfatis 0,05 Dimedroli 0,3 Tincturae Valerianae Tincturae Convallariae ana 2,5 Unguenti Naphthalani 1,5 Pastae Zinci 30,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Для лікування дерматиту.</p>
<p>Rp.: Zinci oxydi Unguenti Naphthalani ana 5,0 Tincturae Convallariae Tincturae Calendulae ana 5 ml Misce, fiat unguentum. Da. Signa: При дерматиті.</p>	<p>Rp.: Sulfuris 20,0 Unguenti Prednisoloni 15,0 Dimedroli 1,0 Vaselini Lanolini ana 40,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Антисептична, пом'якшувальна мазь при сухих формах екземи, себореїному та атопічному дерматиті.</p>
<p>Rp.: Talci 10,0 Zinci oxydi 10,0 Glyceroli 40,0 Aquaе calcinatae 40 ml Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Паста для лікування дерматитів.</p>	<p>Rp.: Solutionis Dimedroli spirituosae 10 % 15 ml Pastae Lassari 15,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лікування дерматиту.</p>
<p>Rp.: Dimedroli 0,5 Solutionis Dimexidi 25 % 50 ml Lanolini 50,0 Unguenti Prednisoloni 0,5 % 20,0 Aquaе purificatae 50ml Axungiae porcinae 50,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: При дерматозах.</p>	<p>Rp.: Acidi borici 1,2 Pastae Zinci 60,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Антисептична, протизапальна мазь при атопічному дерматиті.</p>
<p>Rp.: Zinci oxydi 10,0</p>	<p>Rp.: Ichthyoli 5,0</p>

<p>Talci 10,0 Glyceroli 15,0 Aquaе purificatae 15 ml Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Паста для лікування дерматитів</p>	<p>Boracis 6,0 Dermatoli 6,0 Zinci oxydi 12,0 Talci 12,0 Glyceroli 15,0 Aquaе calcinatae ad 90,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Паста для лікування дерматитів.</p>
<p>Rp.: Boracis 2,0 Glyceroli 2,0 Spiritus camphorati 20 ml Aquaе purificatae 100 ml Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Паста для лікування дерматитів</p>	<p>Rp.: Zinci oxydi 5,0 Unguenti Naphthalani 5,0 Infusi herbae Convallariae 5 ml Infusi florum Calendulae 5 ml Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>
<p>Rp.: Dimedroli 0,5 Paraffini 10,0 Olei Vaselini 80,0 Lanolini 10,0 Olei Citri 1,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>	<p>Rp.: Unguenti Camphorati 5,0 Ichthyoli 5,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>
<p>Rp.: Picis liquidae 3,0 Sulfuris praecipitati 3,0 Acidi salicylici 1,0 Vaselini 30,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>	<p>Rp.: Sulfuris praecipitati 3,0 Acidi salicylici 1,0 Pastae Zinci 30,0 Misce. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>
<p>Rp.: Zinci oxydi 6,0 Amyli 6,0 Talci 6,0 Boli albae 2,5 Glyceroli 5,0 Aquaе purificatae 17,5 ml Aethanoli 90 % ad 50,0 Misce. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>	<p>Rp.: Ichthyoli 1,0 Naphthae Naphthalani 5,0 Pastae Lassari 25,0 Misce. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>
<p>Rp.: Boracis 1,8 Aethanoli 96% 50 ml Aquaе purificatae 60 ml Misce. Da. Signa: Паста для лікування дерматитів.</p>	<p>Rp.: Picis liquidae 1,0 Pastae Lassari 50,0 Misce. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>
<p>Rp.: Sulfuris praecipitati 6,0 Calcii chloridi 40,0 Spiritus camphorati 100 ml Solutionis Acidi borici 1% 210 ml Aquaе purificatae 400 ml Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Паста для лікування дерматитів.</p>	<p>Rp.: Mentholi 0,5 Acidi borici 5,0 Vaselini 94,5 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>

<p>Rp.: Zinci oxydi 3,0 Talci 3,0 Erythromycini 0,1 Olei Helianthi 13,7 Ichthyoli 0,2 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>	<p>Rp.: Pastae Zinci 45,0 Naphthalani liquidi 10,0 Olei Ricini 5,0 Misce. Da. Signa: Антисептична, протизапальна мазь при атопічному дерматиті.</p>
<p>Rp.: Cremoris Fluticasoni 0,5% 15,0 Olei Olivarum 15,0 Misce. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>	<p>Rp.: Aethanoli 90% ad 50 ml Zinci oxydi 6,0 Amyli 6,0 Talci 6,0 Boli albae 25,0 Misce. Da. Signa: Паста для лікування дерматитів.</p>
<p>Rp.: Unguenti Methylprednisoloni 0,1% 15,0 Zinci sulfatis 5,0 Olei Olivarum 25,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>	<p>Rp.: Chlorali hydratis 2,5 Sulfuris praecipitati 1,0 Acidi salicylici 1,0 Resorcini 1,0 Acidi borici 1,8 Glyceroli 5,0 Aethanoli 70% 50 ml Aquae purificatae 60 ml Misce. Da. Signa: Паста для лікування дерматитів.</p>
<p>Rp.: Zinci oxydi 12,0 Amyli 12,0 Acidi salicylici 1,0 Ichthyoli 0,2 Sulfuris praecipitati 0,5 Resorcini 1,0 Vaselini ad 50,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лікування дерматитів.</p>	<p>Rp.: Picis liquidiae Sulfuris praecipitati ana 3,0 Acidi salicylici 1,0 Pastae Zinci 30,0 Misce. Da. Signa: Антисептична, пом'якшувальна мазь при сухих формах екземи, себореї та атопічному дерматиті.</p>

У забезпеченні біологічної доступності та фармакологічного ефекту важливу роль відіграє мазева основа. За результатами аналізу прописів ЛЗ аптечного виготовлення, що використовуються для терапії атопічного дерматиту встановлено, що більша частка з них, близько 90 % складають МЛФ у формі мазей переважно на вазеліновій, або вазелін-ланоліновій основі. Проте, застосування гідрофобних носіїв має певні недоліки: наявність «парникового» ефекту, унеможливлення досягнення високого ступеня біодоступності,

забезпечення переважно поверхневої дії, що, у цілому, звужує спектр дії МЛЗ [3,6].

В результаті аналізу екстемпоральної рецептури було виявлено, що розробка емульсійних основ для оновлення та збільшення асортименту екстемпоральних лікарських засобів, що мають низьку токсичність, низький рівень алергійних випадків та пролонговану дією, є актуальною.

Для обґрунтування складу інгредієнтів під час розробки м'якої лікарської форми виходили з таких вимог до речовин:

- речовини, що утворюють основу повинні мати такі функціональні властивості як однорідність, рівномірний розподіл на шкіру та оптимальну липкість;
- основа має створювати умови для оптимального вивільнення комплексу діючих речовин;
- основа повинна забезпечувати таку споживчу властивість, як задовільний контакт із рановою поверхнею.

На сьогоднішній день однією з перспективних МЛФ є емульсійні мазі та креми [23]. Переваг основ донного типу є забезпечення підвищеної резорбції АФІ, підтримання водного балансу шкіри (без впливу на тепло- і газообмін шкіри). Емульсійні основи типу о/в за тривалого знаходження на шкірі можуть викликати її мацерацію, що ще більшою мірою сприяє резорбції ЛП [24]. Вони характеризуються невеликими значеннями пластичної в'язкості, межами плинності, тому легко наносяться на шкіру [25]. Емульсії другого роду меншою мірою здатні змінювати свою консистенцію під час зберігання [17].

В залежності від фізико-хімічних властивостей та бажаного терапевтичного ефекту обирається тип емульсійної основи. Аналізуючи склади мазей з табл. 1.1, можна виділити такі речовини: цинку оксид, тальк, резорцин, кислота саліцилова, кислота борна, сірка, глина біла, тальк. Переважна більшість речовин вводиться за типом суспензії та не зачинені ні у воді, ні в жирах, тому більш доцільним використання емульсійної основи другого типу в/о.

Деякі допоміжні речовини (ПГ, гліцерин, полімери) у складі основи можуть виявляти дегідратувальні властивості. Тому для розробки складу екстемпоральної лікарської форми було прийнято рішення розробити мазь на емульсійній основі першого типу вода в олії.

3.2 Визначення природи та концентрації олійної фази емульсійної основи

Обираючи олійну фазу необхідно враховувати не тільки споживчі, а й функціональні властивості лікарського засобу. При розробці м'яких лікарських форм використовуються природні, мінеральні та синтетичні олії. У деяких випадках використання синтетичної мінеральної олії недоречно, адже вони є продуктами переробки нафтових фракцій, що спричиняє погану резорбцію та хіміко-фізичні властивості, утворює плівку на шкірі, яка погіршує дихання шкіри, що в свою чергу може призводити до вторинного рану утворення, спричиняти мікробіологічне забруднення. Проте, слід відмітити їх стабільність під час технологічного процесу та в процесі зберігання.

Найбільш раціональними для розробки емульсійних основ для ЛЗ, що використовуються в дерматологічній практиці є застосування природної олій [16].

При кімнатній температурі більшість олій – рідини. Виключень небагато – це масло какао, кокосове масло. Через наявність подвійних зв'язків в їх молекулах олії досить чутливі до окиснення, до діючих мікроорганізмів і нагрівання. Вони легко розщеплюються на менші молекули, які іноді мають неприємний запах. В промисловості розроблені способи отримання твердих рослинних жирів шляхом гідратування або гідрогенізації.

В залежності від виду рослинної сировини олії відрізняються за хімічним складом, особливо вмістом насичених і ненасичених жирних кислот. Із насичених карбонових кислот найчастіше в рослинних маслах зустрічаються стеаринова кислота $C_{17}H_{35}COOH$, пальмітинова кислота $C_{15}H_{31}COOH$ і міристинова кислота $C_{13}H_{27}COOH$ і їх складні ефіри з гліцерином і вищими

одноатомними спиртами. У чистому вигляді і кислоти – тверді, схожі на віск речовини без запаху і кольору. Вони є відмінною сировиною для виготовлення кремів і емульсій. Їх ненасичені карбонові кислоти частіше зустрічаються в жирах олеїнової кислоти $C_{15}H_{31}COOH$ і її складні ефіри. Вміст олеїнової кислоти у деяких рослинних оліях може бути 83–84 %. Ненасичені жирні кислоти грають важливу роль в процесах ділення і регенерації клітин шкіри, регулюють її водний баланс. Вони не синтезуються в людському організмі тому повинні обов’язково поступати в організм разом з їжею. Вміст насичених і ненасичених жирних кислот в різних рослинних маслах наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Жирні кислоти, що входять до складу рослинних олій, % за масою

Олія	Вміст жирних кислот, мас. %			
	Ненасичені	Олеїнова	Лінолева	Ліноленова
Оливкова	15,0	79,0	1,7	0
Кукурудзяна	12,7	24,2	58,0	0,7
Мигдальна	8,2	69,9	7,4	0,1
Бавовняна	20,0	35,0	45,0	0
Ляна	4,0	22,0	57,0	17,0
Арахісова	17,0	46,2	32,0	0
Какао	59,7	32,9	2,8	0,1
Пальмітинова	49,3	37,0	9,1	0,2
Кокосова	86,5	5,8	1,8	0

З даних таблиці видно, що вміст насичених жирних кислот перевищує вміст ненасичених тільки у трьох твердих рослинних жирах: в кокосовому, пальмовому і в маслі какао. Максимальна кількість ненасичених жирних кислот – у лляному, олеїнової кислоти найбільше в оливковій олії.

До позитивних властивостей природних рослинних олій можна віднести їх спорідненість з ліпідами шкіри, позитивно впливаючи на ліпідний обмін у тканин, відновлюючи бар'єрні функції шкіри. Для вибору емоментів необхідно визначити полярність, в'язкість, хімічний склад, розтікання. Рослинні олії на 94–96% складаються із суміші тригліцеридів вищих жирних кислот, які можуть бути насиченими, полі- та мононасиченими [13].

Кукурудзяна та оливкова олії мають високий вміст олеїнової кислоти, це дозволяє говорити про стабільність до окислювання та здатність захищати від навколишнього середовища шкіри. Більший вміст ленолієвої кислоти у соєвій, соняшниковій та кукурудзяній оліях дозволяє прогнозувати, що вони будуть легко всмоктуватися та мати захисні й відновлювальні властивості. Кількісний вміст стеаринової кислоти дозволяє стверджувати про стабільність емульсійних систем на даних оліях.

Оливкова олія містить від 70 до 84 % ненасиченої олеїнової кислоти, біля 11 % пальмітинової, 4 % стеаринової і 7 % лінолевої кислот. Має йодне число близько 84. Під дією кисню, світла і тепла оливкова олія може швидко окиснитися, утворюючи ряд проміжних сполук з неприємним запахом і смаком. В склад косметичних препаратів, особливо для сухої шкіри, оливкову олію вводять в кількості від 5 до 30 %. Слід відмітити, що оливкова олія, що входить в склад емульсійних кремів, погано емульгується і для отримання на її основі стабільних емульсій типу «олія/вода» або «вода/олія» потрібні ефективні емульгатори.

Вміст олеїнової кислоти у соняшниковій олії коливається від 15 до 45 % , середній вміст складає 23 %. Стеаринова і пальмітинова кислоти входять до складу соняшникової олії у невеликих кількостях: 4 і 6 % відповідно. Йодне число складає близько 132. Олія має зволожувальні та пом'якшувальні властивості. Застосовується в м'яких лікарських засобах для нашкірного застосування, в препаратах для волосся – як плівкоутворювач. Із соняшникової олії виділяють лецитин – гігроскопічна воскоподібна речовина, суміш природних сполук. Його отримують із соняшникової, кукурудзяної і соєвої олії,

яєчного жовтка. Чистий лецитин – прозоре безколірна речовина, розчинна в етиловому спирті. Відноситься до класу фосфоліпідів. Є основним структурним елементом клітинних мембран живих організмів. Особливий ефект чинить в поєднанні з вітамінами А, D, В₁, В₆, РР.

Кукурудзяна олія має число омилення 187–200, температура охолодження від 10 до – 20 °С. До його складу входить токоферол (вітамін Е) і ферулова кислота, які є природними антиоксидантами і визначають стійкість жирів до згіркнення. В кукурудзяній олії також міститься лецитин, та в олії, отриманій екстракцією, його в 10 разів більше, ніж в отриманій методом пресування. Завдяки високому вмісту ненасичених жирних кислот і лецитину кукурудзяна олія є цінною косметичною сировиною. Застосовується в декоративній косметичці, в засобах догляду за шкірою і волоссям. В склад МЛФ на емульсійній основі вводять в кількості до 10 %.

Персикова олія застосовується як в аптечній практиці, але частіше зустрічаються у косметичних засобах, таких як креми для обличчя і для повік, в губних помадах, засобах для засмаги, кремах після гоління.

Соєва олія – важливе джерело лецитину. Відрізняється невисокою стабільністю. Має йодне число близько 135. Містить більше 75 % ненасичених жирних кислот (олеїнова, лінолева і ліноленова), близько 15 % насичених (пальмітинова і стеаринова). Вона відновлює епідермальний бар'єр і вологоутримувальну здатність шкіри.

За вмістом насичених жирних кислот кокосова олія належить до рослинних баттерів, це зумовлює тактильні відчуття жирності з поганим всмоктуванням.

Таблиця 3.3

Фізико-хімічні показники зразків олії

Назва олії	Йодне число*	Число омилення*, мг КОН	ГЛБ*	Густина, кг/м ³
Кукурудзяна	111–133	191	11,7	917,0±4,5
Оливкова	75–88	190	7,0	916,0±3,2

Персикова	96–103	192	6,0	914,0±2,7
Соняшникова	118–141	190	7,0	918,5±3,1
Соєва	120–141	191	7,0	926,0±3,8

Примітка:– за даними літератури.

Як видно з даних табл. 3.3, за показником йодного числа оливкову та персикову олії можна віднести до олій, що не висихають. Отримані дані прогнозує споживчі характеристик при використанні олії (відчуття жиру, липкості на шкірі).

За показниками гідрофільно-ліпофільного балансу соєва, оливкова, персикова, соняшникова олії мають у складі велику ліофільну частину. В свою чергу кукурудзяна олія має рівне співвідношення ліофільної та гідрофільної фракцій.

Таким чином, за комплексом фізико-хімічних властивостей зразків олії для подальших досліджень нами була обрана кукурудзяна олія.

3.3 Розробка складу емульсійної основи

Наступним етапом досліджень було визначення оптимального складу концентрації компонентів емульсійної основи. Важливим фактором, що впливає на фізичну стабільність емульсій, є достатній ступінь дисперсності олійної фази, яка у свою чергу залежить від її концентрації [16]. Руйнування емульсії може відбуватися через різницю в показниках густини дисперсійної фази та дисперсійного середовища.

Спираючись на літературні дані попередніх досліджень розробки складу емульсійних основ МЛФ, про розробці експериментальних зразків були обрані олія кукурудзяна, Span 80 та Span 60 – в якості емульгатора та цетилстеариловий спирт – в якості емульгатора та загущувача.

Склад експериментальних зразків емульсійних основ наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4.

Склад експериментальних зразків емульсійних основ

Інгредієнт	Масова частка інгредієнтів, % / Зразок
------------	--

	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Олія кукурудзяна	50			
Span 80 (сорбітан олеат)	6	6	6	6
Span 60 (сорбітан стеарат)	4	4	4	4
Цетилстеариловий спирт	–	1	3	5
Вода очищена	до 100			

Результати досліджень органолептичних, фізико-хімічних, та структурно-механічних властивостей зразків наведено в табл. 3.5. Зразки мали різні консистентні властивості, витримували тест на термо- та колоїдну стабільність.

Таблиця 3.5.

Властивості експериментальних зразків емульсійних основ

Показники	Зразок			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Органолептичні та сенсорні властивості	Рідка кремopodobна консистенція, легко наноситься, добре розподіляється та всмоктується	Кремopodobна консистенція, легко наноситься, добре розподіляється та всмоктується	Кремopodobна консистенція, легко розподіляється та всмоктується	Густа кремopodobна консистенція, добре розподіляється але повільно всмоктується
Тип емульсії	Вода/масло			
Термостабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
Структурна в'язкість, $\dot{\eta}$ мПа · с при 20 об/хв, D_r 6,8 с ⁻¹	4350 ± 10	9540 ± 20	12820 ± 20	17140 ± 20
Структурна в'язкість, $\dot{\eta}$ мПа · с при 20 об/хв, D_r 18,6 с ⁻¹	2310 ± 10	4460 ± 10	5950 ± 10	8670 ± 10

pH	7,3±0,03	7,3±0,01	7,3±0,01	7,2±0,02
Коефіцієнт динамічного розрідження (Kd)	71,74	67,64	72,88	72,73
Механічна стабільність (МС)	1,05	1,08	1,04	1,03

За результатами дослідження структурно-механічних властивостей експериментальних зразків будували реограми залежності напруги зсуву (D_r) від швидкості зсуву (τ) за температури 20 °С (рис. 3.20) та графік залежності в'язкості від швидкості зсуву (рис. 3.1).

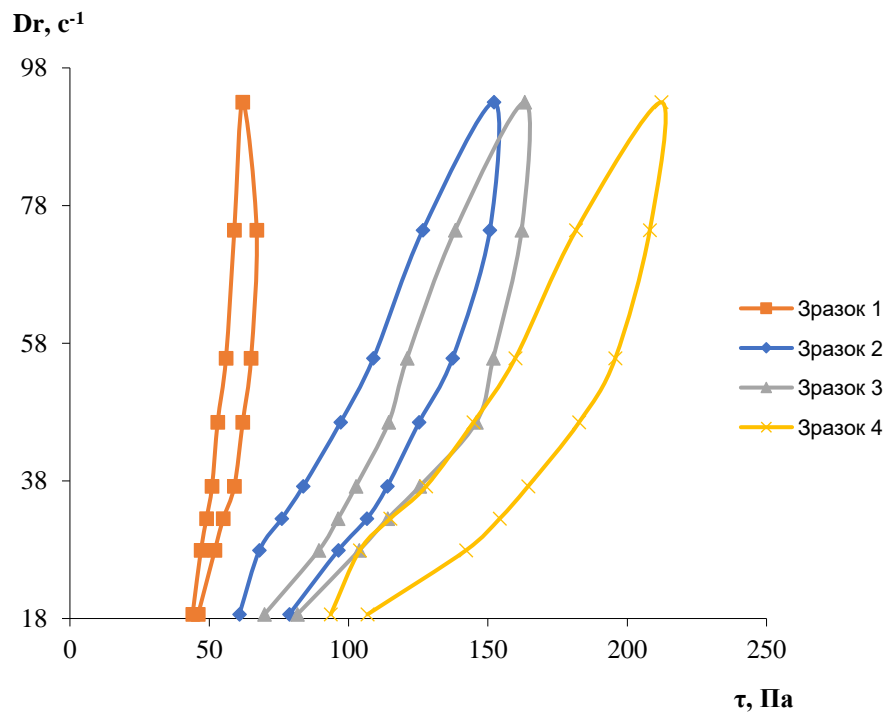


Рис. 3.1 Реограма залежності напруги зсуву (D_r) від швидкості зсуву (τ) за температури 20 °С

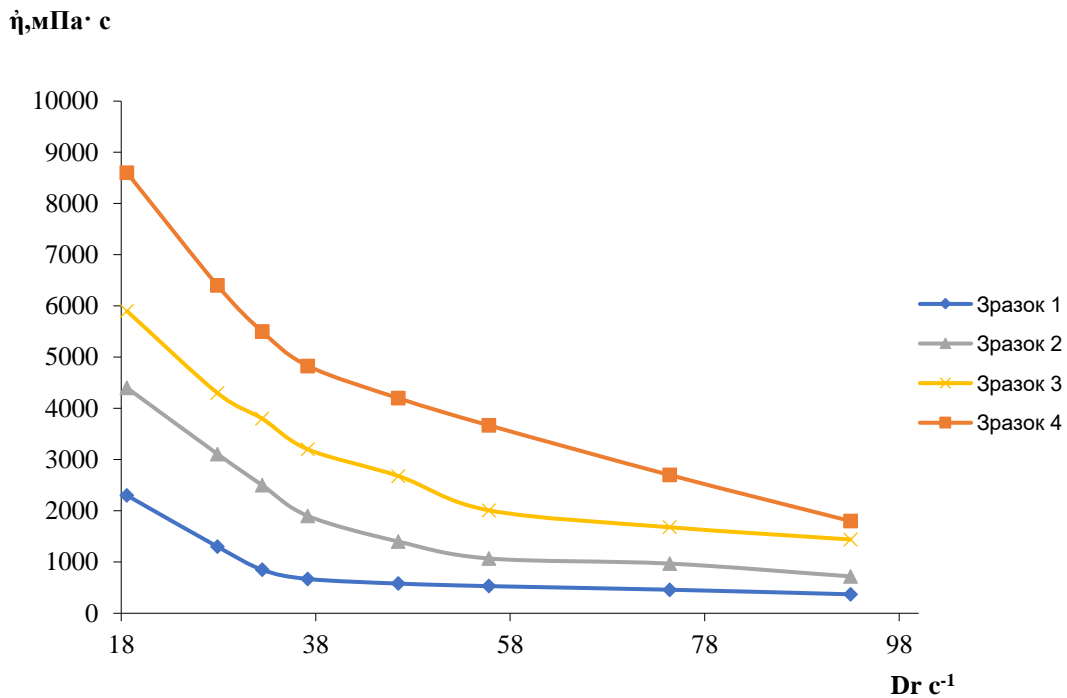


Рис. 3.2 Залежність структурної в'язкості модельних зразків від швидкості зсуву за температури 20 °С

Наявність петель гістерезису на реограмах плинущу свідчить про достатню тиксотропність опрацьованих зразків: під час дії високих швидкостей зсуву структура руйнується, проте поступово відновлюється після падіння швидкостей зсуву.

За результатами вимірювання реологічних показників розраховали механічну стабільність (МС) і коефіцієнт динамічного розрідження дослідних зразків. Оптимальним значенням МС є 1 [44].

Дослідні зразки мають значення МС, близьке до оптимального, що свідчить про незначний ступінь руйнування структури основи. Це вказує на здатність зразків витримувати механічну дію в процесі змішування і гомогенізації, а також дозволяє передбачати стабільність під час тривалого зберігання [38].

Для дослідження екструзійних властивостей основ розраховували коефіцієнт динамічного розрідження, який має середні показники – 71. Високі значення K_d свідчать про можливість більш якісного нанесення ЛЗ при механічному розтиранні, характеризують краще розрідження в режимі

перемішування, більш якісний розподіл АФІ і легке заповнення туб, що підтверджує наведена на графіку залежність в'язкості від швидкості зсуву (рис. 3.2).

3.4 Біофармацевтичні дослідження емульсійної основи МЛФ

Розроблені емульсійні основи другого роду можуть бути використані для оновлення екстемпоральної рецептури МЛФ для дерматологічних та косметичних засобів.

При розробці нового ЛЗ важливо врахувати усі фармацевтичні чинники, які впливають на терапевтичну ефективність засобу. Тому наступним етапом досліджень було вивчення впливу допоміжних речовин (основи) на біофармацевтичні показники розробленого препарату та обґрунтування доцільності заміни вазелінової або вазелін-ланолінова основи на емульсійну.

Для цього були виготовлені зразки мазі з розробленою емульсійною основою, вазеліновою та вазелін-ланолінова в якості діючої речовини був використан 30% розчин декспантенолу.

Таблиця 3.6.

Об'єкти дослідження

Мазева основа	Складові мазевої основи в г	
1. Вазелінова	Вазеліну	100,0
2. Вазелін-ланолінова	Вазеліну	70,0
	Ланоліну безводного	30,0
3. Емульсійна основа	Олія кукурудзяна	50,0
	Span 80 (сорбітан олеат)	6,0
	Span 60 (сорбітан стеарат)	4,0
	Цетилстеариловий спирт	3,0
	Вода очищена	до 100

Виготовлення зразків з декспантенолом відбувалось відповідно до вимог нормативної документації. Так як декспантенол добре розчинний у воді його вводили за типом емульсії.

Мазі № 1-№ 2. У фарфоровій чашці розплавляють приблизно 5,0 вазеліну та у ступці змішують за розчином декспантенолу та емульгували ланоліном безводним або додавали вазелін.

Мазі № 3 На електронних вагах відважували необхідну кількість емульгаторів і розплавляли на водяній бані до температури $(80 \pm 5) ^\circ\text{C}$. Додавали відважену кукурудзяну олію до розпавленої суміші емульгаторів. Після сплавлення олійної фази до неї поступово додавали розраховану кількість підігрітої до $(80 \pm 5) ^\circ\text{C}$ води очищеної з розчином декспантенолу, гомогенізували з використанням лабораторного гомогенізатора (Homogenizer HG – 15A) протягом 20 хв із 3000 об/хв до однорідної консистенції, охолоджували до кімнатної температури.

Для детекції декспантенолу використовували розчин натрію гідроксиду з сульфатом міді, який додавали при приготуванні агару у кількості 5 % від маси агару.

Агаровий гель виготовляли 2 %-вої концентрації у тарованому контейнері, щільно закритому кришкою. Подрібнений агар заливали водою очищеною і залишали на 30 хв для набухання. Агар нагрівали до кипіння, доводили до необхідної маси і до теплого гелю додавали обраний реактив.

Агаровий гель з реактивом розливали у чашки Петрі двома порціями – по 10 і 15 мл. Після застигання першої порції агару на його поверхню в кожену чашку поміщають по три скляних циліндри (із зовнішнім діаметром ~ 10 мм, висотою – до 10 мм) і заливали другий шар агару. Після застигання агару циліндри обережно виймали.

Зразки мазей помістили у лунки двох чашок з агаром. Чашки нумерували. Мазь у лунки вносили за допомогою скляної палички, контролюючи наявність повного контакту з агаром. Чашки поміщали в термостат при температурі $37 ^\circ\text{C}$. Вивільняючись із мазі, стрептоцид дифундував в агаровий гель, взаємодіючи з

реактивом і утворює забарвлену зону (темно-синього кольору). Через певні проміжки часу за допомогою лінійки вимірювали діаметр забарвленої зони навколо кожної лунки. У випадку утворення еліпса вимірювали більший і менший діаметр і визначали середнє значення діаметру забарвленої зони. Величина забарвленої зони говорить про інтенсивність вивільнення АФІ з зразку. Отримані дані занесіть до табл. 3.7.

Таблиця 3.7.

Дифузія стрептоциду з мазей, виготовлених на різних мазевих основах
(методом «агарових пластинок»)

Основа мазі	Діаметр забарвленої зони, мм		
	0,5 год	1,0 год	1,5 год
Вазелін	13	14	15
Вазелін-ланолінова	15	16	17
Емульсійна основа	20	26	29

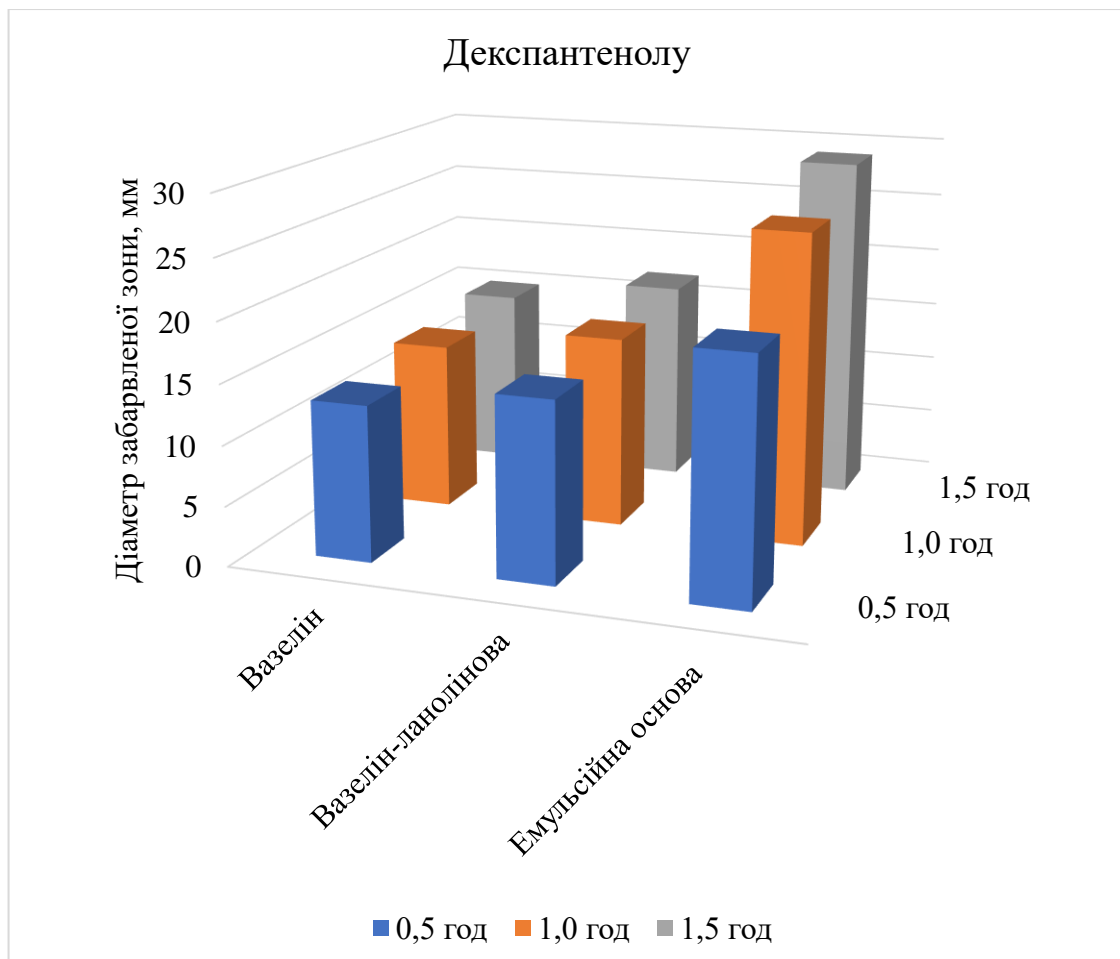


Рис 3.3 Дифузія декспантенолу з мазей, виготовлених на різних мазевих основах (методом «агарових пластинок»)

Отримані дані демонструють більш повне вивільнення діючих речовин саме з емульсійної основи, не зважаючи на їх фізико-хімічні властивості діючих речовин. Проведене дослідження демонструє доцільність вибору в якості основи емульсійну для розробки естемпоральних м'яких лікарських засобів.

3.5. Обґрунтування складу та технології екстемпоральної мазі для терапії atopічного дерматиту

Аналізуючи патогенез atopічного дерматиту та діючі речовини які застосовуються у терапії даного патологічного стану у розділі 1., зумовив вибір діючої речовини. Спираючись на вище наведену інформацію при розробці мазі в якості діючої речовини було прийнято рішення обрати декспантенол у вигляді розчину 30%. Проаналізувавши лікарські форми з декспантенол видно, що концентрація даної речовини в ній складає 5% . Тому розрахований об'єм водного розчину дорівнював 17 мл.

Розроблена мазь мала наступний склад:

Декспантенол	17 мл
Олія кукурудзяна	50,0
Span 80 (сорбітан олеат)	6,0
Span 60 (сорбітан стеарат)	4,0
Цетилстеариловий спирт	3,0
Вода очищена	до 100

Так як декспантенол добре розчинна у воді його додавали до водної фази. Мазь готували за типом емульсії.

3.5.1 Технологічна схема виготовлення емульсійної мазі в умовах аптек

На цьому етапі дослідження обрано оптимальні умови технологічного процесу виробництва та розроблена раціональна технологічна схема

виробництва емульсійної основи в умовах аптеки. Технологія складалась з 6 стадій [21].

На першій стадії необхідно було відважити та відміряти компоненти основи: розчин декспантенолу олію кукурудзяну, Span 80 (сорбітан олеат), Span 60 (сорбітан стеарат), цетилстеариловий спирт та воду очищену. Для цього були використані електронні терези та мірний циліндр. Підчас цієї стадії контролювали масу компонентів. На другій стадії отримували водну фазу шляхом підігрівання води очищеної на водяній бані до температури 85 ± 5 °C та додавання розчину декспантенолу. Підчас цієї стадії контролювали масу та температуру. На третій стадії готували олійну фазу, шляхом сплавляння олії кукурудзяної, Span 80 (сорбітан олеат), Span 60 (сорбітан стеарат), цетилстеарилового спирту, по черзі враховуючи їх температуру плавлення. На даній стадії контролювали: масу компонентів, температуру, однорідність суміші. На четвертій стадії змішували водну та олійну фази, емульгували, отриману мазь охолоджували при постійному перемішуванні. Під час цієї стадії контролювали: час та швидкість перемішування, однорідність маси, зовнішній вигляд готової основи [16].

Отриману основу на стадіях №5 та 6 фасували та маркували, контролюючи якість тари, маркування (серію, термін придатності), контроль маси та правильність друку.

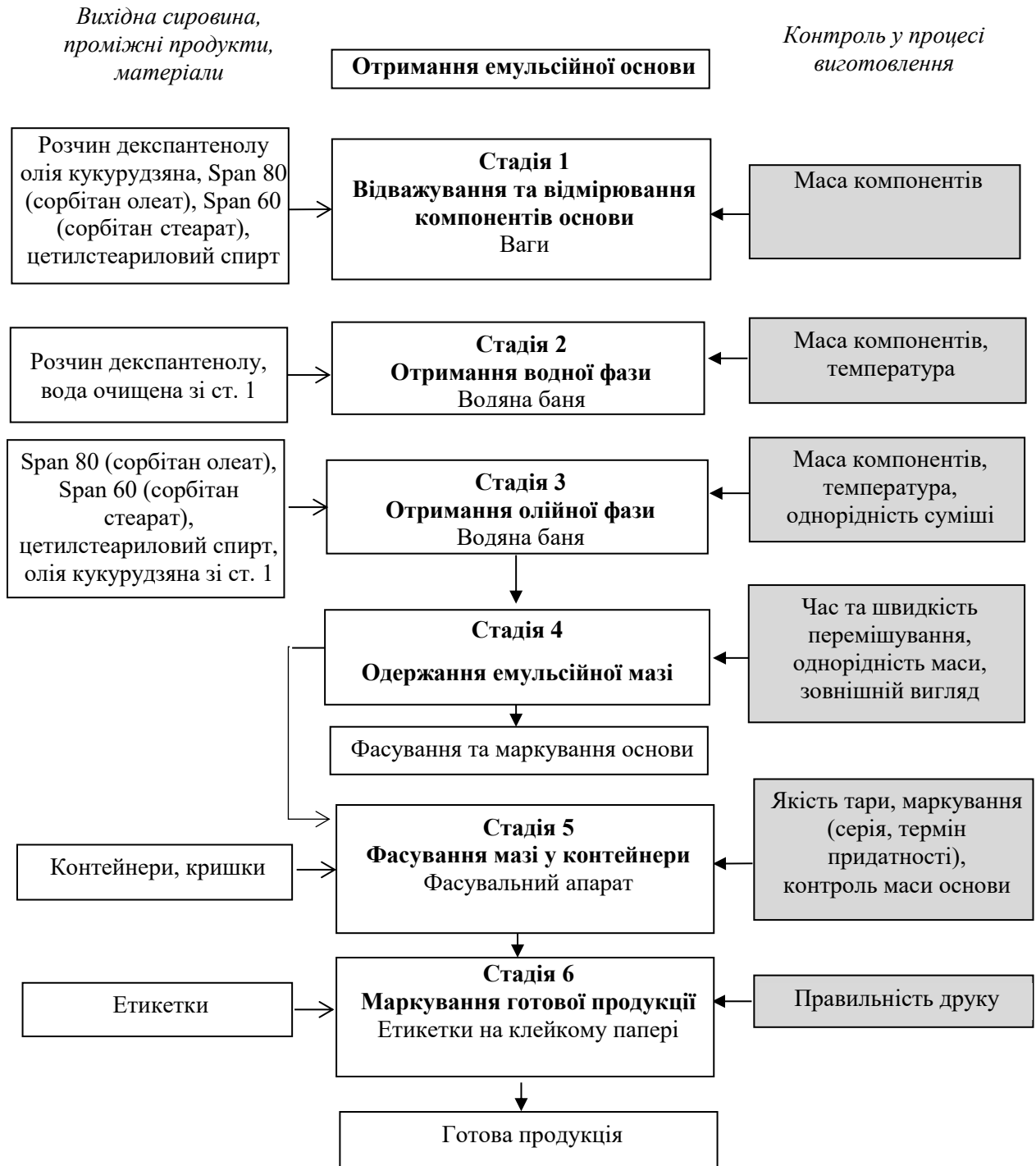


Рис. 3.4 Технологічна схема виготовлення екстемпоральної мазі на емульсійній основі для терапії атопічного дерматиту в умовах аптеки

Критичні параметри на стадіях виготовлення емульсійної основи наведені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8.

Основні критичні параметри приготування емульсійної основи

Назва технологічної стадії	Назва технологічного параметра	Показники технологічного параметра
Приготування масляної фази	повнота сплаву температура	візуально $70 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$
Приготування водної фази	повнота розчинення температура	візуально $85 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$
Отримання емульсійної мазі (змішування)	Температура Кількість обертів за одиницю часу Час перемішування під однорідність	$20 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ 3000 об / хв $10 \pm 1 \text{ хв}$ візуально
Пакування емульсійної мазі	Точність дозування	$50 \pm 1,5 \text{ г}$

Проведені дослідження з вибору складу, вивчення властивостей допоміжних та діючої речовини дозволили обрати оптимальну технологію виготовлення емульсійної мазі. Показники якості наведені у таблиці 3.9.[22]

Таблиця 3.9.

Показники якості розробленої емульсійної мазі

Показники якості	Отримані результати
Термостабільність	стабільний
Колоїдні стабільність	стабільний
Органолептичні і сенсорні властивості	Кремоподібна консистенція, легко розподіляється та всмоктується
Тип емульсії	вода / олія
pH	7,3±0,01
Структурна в'язкість, η мПа · с при 20 об/хв, D _r 6,8 с ⁻¹	12820 ± 20
Структурна в'язкість, η мПа · с при 20 об/хв, D _r 18,6 с ⁻¹	5950 ± 10
Коефіцієнт динамічного розрідження (Kd)	72,88
Механічна стабільність (МС)	1.04

Отримані данні демонструють основні фізико-хімічні властивості розробленої лікарської форми, яка може бути застосована для подальших дослідження з метою використання в екстемпоральній рецептурі.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Теоретично та експериментально на підставі результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних, реологічних досліджень обґрунтовано використання олії кукурудзяної як олійної фази, співвідношення та концентрацію емульгаторів при розробці емульсійної основи другого роду з необхідними реологічними, фармакотехнологічними та сенсорними властивостями.

2. За результатами біофармацевтичних досліджень доведено доцільність та ефективність використання емульсійних основ при розробці мазі для лікування atopічного дерматиту.

3. Розроблено технологічну схему виготовлення екстемпоральної мазі з декспантенолом для лікування АД та досліджені основні критичні параметри її отримання.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Наведено ЕЛП та допоміжні речовини, що використовуються для виготовлення дерматологічних МЛФ.
2. Вивчено та узагальнено основні сучасні етіологічні аспекти розвитку атопічного дерматиту.
3. Проаналізовано властивості та механізм дії декспантенолу при лікуванні атопічного дерматиту.
4. Наведено коротку характеристику речовин, що були використані для виготовлення та дослідження мазі для лікування атопічного дерматиту.
5. Наведено методики технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень, які дали змогу обґрунтувати склад екстемпоральної мазі для лікування АД.
6. Теоретично та експериментально на підставі результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних, реологічних досліджень обґрунтовано використання олії кукурудзяної як олійної фази, співвідношення та концентрацію емульгаторів при розробці емульсійної основи другого роду з необхідними реологічними, фармакотехнологічними та сенсорними властивостями.
7. За результатами біофармацевтичних досліджень доведено доцільність та ефективність використання емульсійних основ при розробці мазі для лікування атопічного дерматиту.
8. Розроблено технологічну схему виготовлення екстемпоральної мазі з декспантенолом для лікування АД та досліджені основні критичні параметри її отримання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анурова М. Н., Демина Н. Б. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация. *Фармация*. 2014. № 8. С. 44–48.
2. Байва П. П., Макарова О. Є., Баранова І. І., Мартинюк Т. В. Дослідження асортименту дерматологічних лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2017. № 4 (52). С. 36–41.
3. Белаш М. М., Зуйкіна Є. В. Маркетингове дослідження дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. Фундаментальні та прикладні дослідження у галізі фармацевтичної технології: матеріали І Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2021 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2021. С. 79 – 80.
4. Гаммель И. В. и др. Исследование ассортимента лекарственных средств в лекарственной форме мази. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2019. Т. 22, № 8. С. 3–9. DOI: 10.29296/25877313-2019-08-01
5. Горлачова В. І., Вишневська Л. І. Вивчення фізико–хімічних властивостей основ з метою розробки крему лікувально–косметичної дії. *Хімія, біо– и нанотехнології, екологія и економіка в пищевой и косметической промышленности* : сб. материалов II междунар. науч.–практ. конф., г. Харьков, 8–10 дек. 2014 г. Харків, 2014. С. 28–29.
6. Давтян Л. Л. и др. Изменение параметров высвобождения метилурацила в зависимости от выбранной основы. *Рецепт*. 2013. № 4. С. 89–95.
7. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Харків : Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2014. Т. 2. 724 с.
8. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських

засобів», 2015. Т. 3. 732 с.

9. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. Т. 1. 1128 с.

10. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

11. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01]. Вид. офіц. Київ : Держспоживстандарт України, 2009. 11 с.

12. Дьячкова Л. В., Трухачева Т. В., Жебентяев А. И. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ. Вестник фармации. 2012. № 3 (57). С. 23–28.

13. Жетерова С. К., Талгаева Е. В. Основные и вспомогательные вещества, используемые в косметологии. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014. № 5. С. 68–71.

14. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Розробка емульсійних основ зі сорбітан олеатом та сорбітан моностеаратом. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2019. № 11 (51). С. 42–47.

15. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П., Сілаєва Л. Ю., Ковальова Т. М. Біофармацевтичне обґрунтування вибору основи для дерматологічних мазей. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 4 (57). С. 10–14.

16. Івахненко О. Л. та ін. Визначення температурних режимів виробництва м'якої лікарської форми з катіазином. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2012. Т. 7, № 4. С. 208–211.

17. Коптєва А. Ю. Бринько А. Є. Зуйкіна Є. В. Перспектива розробки екстемпоральної м'якої лікарської форми для терапії дерматологічних захворювань. Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали II Міжнародної науково-практичної

- конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022.- С. 150 -151.
18. 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. 7–16.
19. Пелех І. Р., Білоус С. Б. Сучасні підходи до застосування емульгаторів та консервантів у складі дерматологічних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С. 52–57. DOI: 10.11603/2312-0967.2018.3.9453
20. Половко Н. П., Зуйкіна Є. В. Стан екстемпоральної рецептури України та проблеми сьогодення. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2018. № 32. С. 294–307.
21. Рубан О. А., Халавка М. В., Ковалевская И. В., Пуляев Д. С. Обоснование способа введения действующих веществ в состав мази «Глитацид». *Вестник фармации*. 2014. № 3 (65). С. 54–56.
22. Савченко Л. П. Фармакопейні вимоги до контролю якості м'яких лікарських форм аптечного виготовлення. *Фармацевтичний часопис*. – 2013. – № 2. – С. 149–152.
23. Сайт аптечної мережі 911. URL: <https://apteka911.com.ua> (дата звернення 18.10.2021).
24. Сушинская О. А., Голяк Н. С., Царенков В. М. Методы исследования высвобождения лекарственных веществ из наружных лекарственных форм. *Вестник фармации*. 2019. № 4 (86). С.86–96.
25. Шостак Т. А. та ін. Порівняльний аналіз фармакопей провідних країн світу щодо класифікації м'яких лікарських засобів. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 3-4. С. 136–139.
26. Chung, B.Y. Kim, H.O. Kang, S.Y. Jung, M.J. Kim, S.W. Yoo, K.S. Shin, K.O. Jeong, S.K. Park, C.W. Increased 1- deoxysphingolipids and skin barrier dysfunction in the skin of x-ray or ultraviolet b irradiation and atopic dermatitis lesion could be prevented by moisturizer with physiological lipid mixture. *Ann. Dermatol*. 2020. № 32. P. 306–318.

27. Kim, D.; Lee, N.R.; Park, S.Y.; Jun, M.; Lee, K.; Kim, S.; Park, C.S.; Liu, K.H.; Choi, E.H. As in atopic dermatitis, nonlesional skin in allergic contact dermatitis displays abnormalities in barrier function and ceramide content. *J. Investig. Dermatol.* 2017. № 137. P. 748–750.
28. Korean Cosmetics Act Enforcement Rule No. 1516. 2019. 12. 31 Promulgated, 2020. 1.1 Enforcement. Available online: https://elaw.klri.re.kr/eng_service/lawView.do?hseq=38682&lang=ENG (accessed on 31 May 2022)
29. Lessmann, H. Schnuch, A. Geier, J. Uter, W. Skin-sensitizing and irritant properties of propylene glycol. *Contact Dermat.* 2005, № 53. P. 247–259.
30. Maroto-Morales, D. Montero-Vilchez, T. Arias-Santiago, S. Study of Skin Barrier Function in Psoriasis: The Impact of Emollients. *Life* 2021, 11, 651.
31. McClanahan, D. Wong, A. Kezic, S. Samrao, A. Hajar, T. Hill, E. Simpson, E.L. A randomized controlled trial of an emollient with ceramide and filaggrin-associated amino acids for the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk infants. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019. № 33. P. 2087–2094.
32. Musial W. et al Surface active agents as excipients in semi-solid dosage forms. *Romanian Biotechnological Letters.* 2015. Vol. 20 (2). P. 10257–10268
33. Skjerven, H.O.; Rehbinder, E.M.; Vettukattil, R.; LeBlanc, M.; Granum, B.; Haugen, G.; Hedlin, G.; Landrø, L.; Marsland, B.J.; Rudi, K.; et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): A factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet* 2020. № 395. P. 951–961.
34. Zhang, Y.Q. Liang, R. Liu, C. Yang, C. Improved stability and skin penetration through glycosomes loaded with glycyrrhetic acid. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2022, № 44. P. 249–261.
35. Zhong, Y.; Samuel, M.; van Bever, H.; Tham, E.H. Emollients in infancy to prevent atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2021. № 77. P. 1685–1699.
36. Zuikina Ye., Polovko N. Biopharmaceutical justification for the choice of

emulsion base in vitro. Norwegian Journal of development of the International Science: Pharmaceutics. 2021. № 59, Vol 1. P. 31 – 35.

37. Zuikina, Ye., Polovko, N., Strilets, O., Strelnikov, L. The in vitro release testing and the antimicrobial activity of semi-solid dosage forms which contain salicylic acid. Farmaciathis link is disabled, 2021, 69(6), P. 1073–1079.

38. Zuykina Ye. V., Polovko N. P. Justification of conditions of salicylic acid introduction into emulsion ointment base composition. Annals of Mechnikov Institute. 2020. № 2. P. 30–34.

ДОДАТКИ

Додаток А

Нимеччина біоспеціалізованість є доказаною.

Вказані види дослідження надають об'єктивні дані щодо доведення ефікальності (генеричності) досліджуваних лікарських засобів вітчизняного виробництва щодо відповідних оригінальних препаратів та дозволяє рекомендувати представити обидва дослідження для державної реєстрації лікарських засобів з активними речовинами *Leucopiptone* та *Omeprazole-Diprositionolizid*

ПЕРСПЕКТИВА РОЗРОБКИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Коліска А. Ю., Брушкєво А. Є., Зуйкіна Є. В.
 Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. У багатьох країнах екстемпоральне виробництво розширює свій асортимент з рахунок виготовлення не лише фармацевтичних препаратів, а і лікувально-косметичних лікарських засобів.

Мета дослідження. Розглянути складові лікувально-косметичних лікарських засобів, які можуть бути застосовані у розробці екстемпоральних м'яких лікарських форм та будуть проявляти необхідні фармакологічні ефекти при лікуванні дерматологічних захворювань.

Методи дослідження. В якості об'єкта дослідження в роботі були використані інформаційні дані публікації в спеціалізованих виданнях та інтернет-джерелах. У роботі використовували методи порівняння, групування, аналізу.

Основні результати. Серед лікувально-косметичних препаратів саме зволожувальному ефекту приділяється велика увага. Такі засоби є необхідними у комплексному лікуванні атопічного, контактного дерматиту та псоріазу. Під час дослідження встановлена роль компонентів зволожуючих засобів, їх вплив на ефекти, безпеку та типи основних інгредієнтів, що входить до складу даних лікувально-косметичних лікарських препаратів.

Зволожувачі складаються з оксидійних речовин, які утворюють повітропроникну плівку на поверхні шкіри, щоб зберегти втрачу вологу; пом'якшувальних речовин, що надають відчуття м'якості та гладкості; зволожувачів, які допомагають готовому шару шкіри утримувати вологу; ліпідних компонентів (церамідів та інших бар'єрних ліпідів). Емоксенти, або пом'якшувальні засоби – це інгредієнти, які заповнюють порожнини в готовому шарі шкіри та надають відчуття м'якості. На сухий шарі ороговілої маси відшаровується, що створює шорсткість, тому на додаток до зволожуючого додається пом'якшувальний компонент. Вологотримувачі – речовини які при нанесенні на поверхню шкіри притягують вологу з атмосфери та вологу під готовим шаром до готового шару. Коли вологість в атмосфері становить менше 50 %, вона, в основному, впливає на концентрацію води нижче готового шару. Оксидики трансціпідрмальна втрача вологу може збільшитися, коли зволожувач

наноситься окремо, останні, зазначені, використовують разом із оксидійними засобом.

Висновки. Виготовлення ЛП в аптеках залишається невід'ємною складовою якісної медичної допомоги населенню. Разом з тим потребують вирішення питання розширення асортименту фармацевтичних субстанцій та допоміжних речовин екстемпорального виготовлення суцільних лікарських форм. Технологічно обґрунтована комбінація буде сприяти вирішенню даної проблеми. Проведення дослідження дозволить рationally підійти до розробки зволожуючого крему, який виконує профілактичну та лікувально-косметичну роль при різних дерматологічних захворюваннях (атопічному, контактній дерматиті, псоріазі, акне та розацеа та ін), що супроводжуються пошкодженням шкірного бар'єру або запаленням.

СИНТЕЗ АДФАТНИХ СПОЛКУК З АЦЕТИЛЕНОВИМ ФРАГМЕНТОМ ЗА РЕАКЦІЄЮ СЕИФЕРТА-ГІЛБЕРТА

Ковалева С.С.^{1,2}, Москаленко О.В.¹, Цисикова С.А.¹

¹ Нижньозальський державний університет імені Миколи Гоголя, Ніжин, Україна

² ТОВ НВП "Сніжин", 02094, м.Київ, вул. Червоногоспільська, 67

Даліни є не тільки важливими будівельними блоками для утворення С-С зв'язку в процесі органічного синтезу, але й все частіше з'являються як фрагменти структури потенційних лікарських засобів, незважаючи на їх високу реакційну здатність. Також вони виступають ізомерами галогенів, карбоксильних, фенольних та циклопропілних груп. Крім того, функціональні можливості термінального аміну часто вводяться в хімічні біологічні зонди у якості "click handle" для ідентифікації молекулярних цілей. З точки зору медичної хімії амігенові групи присутні в анти-ВІІІ препаратах, інгібіторах EGFR², D13K, VАСE1, mPTPВ тощо, а також сполуках, що проявляють цитотоксичну активність.¹

В ході дослідження літературних джерел було проаналізовано типові методи отримання амінів. На жаль, вони не є цілком оптимальними, адже вихід на фінальній стадії є низьким, що значно збільшує необхідну кількість субстрату на попередніх стадіях і ускладнює масштабування синтезу.

Метою роботи було дослідити проходження реакції Сейферта-Гілберта на ряді ацидних субстратів для відпрацювання методики отримання амінів з виходом вище 50 відсотків. Також важливою задачею стало масштабування синтезу – для можливості використання продуктів у якості будівельних блоків для отримання більш складних структур, що зазначені використовують для скринінгу.

В результаті роботи було успішно синтезовано 8 фінальних речовин з виходом 60-80 відсотків на останній стадії у кількостях до 70 грам. Синтез проводився у 4 стадії з вихідних комерційно доступних ацидних кислот за



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
« 01 » вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анни КОПТЕВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Обґрунтування складу екстемпоральної мазі на емульсійній основі для терапії атопічного дерматиту» керівник кваліфікаційної роботи: Єлизавета ЗУЙКІНА, докт. філ., 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: мазі, емульсії, атопічний дерматит, екстемпоральне виробництво.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
 - проаналізувати дані про стан екстемпоральної рецептури що застосовується в дерматології, спираючись на дані джерел літератури;
 - провести дослідження етіологічних аспектів розвитку атопічного дерматиту;
 - привести дослідження властивостей та механізмів дії декспантенолу для лікування атопічного дерматиту;
 - розробити та обґрунтувати склад емульсійної основи;
 - розробити склад мазі на емульсійній основі.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 10, рисунків – 4

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Єлизавета ЗУЙКІНА, асистент кафедри аптечної технології ліків	04.09.2022	04.09.2022
2	Єлизавета ЗУЙКІНА, асистент кафедри аптечної технології ліків	19.10.2022	19.10.2022
3	Єлизавета ЗУЙКІНА, асистент кафедри аптечної технології ліків	01.12.2022	01.12.2022

7. Дата видачі завдання: « 1 » вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Концепція та дизайн дослідження	вересень 2022 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	вересень 2022 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень-листопад 2022 р.	виконано
4	Аналіз та інтерпретація одержаних результатів	листопад-грудень 2022 р.	виконано
5	Оформлення роботи	грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Анна КОПТЄВА

Керівник кваліфікаційної роботи

Єлизавета ЗУЙКІНА

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.	Коптева Анна Юріївна	Обґрунтування складу екстемпоральної мазі на емульсійній основі для терапії атопічного дерматиту	Rationale for the composition of extemporaneous emulsion-based ointment for the treatment of atopic dermatitis	ас. Зуйкіна Е. В.	доц. Марченко М. В.

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

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВІДГУК

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

Анни КОПТЕВОЇ

**на тему: «Обґрунтування складу екстемпоральної мазі на емульсійній
основі для терапії atopічного дерматиту».**

Актуальність теми. За останні десятиліття розповсюдженість патологій шкіри в Україні збільшується, відмічається тенденція до підвищення їх кількості. Це зумовлено комплексними змінами умов життя: більшою поширеністю алергенів, генетичною обумовленістю, впровадженням синтетичних продуктів, забрудненістю атмосфери і водойм, що в комплексі сприяє зниженню імунобіологічної реактивності організму. Зовнішня терапія інфекційно-алергічних захворювань шкіри та ранового процесу є невід'ємним, а іноді й основним видом терапії, саме тому препаратами вибору стають м'які лікарські засоби.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результатом представленої кваліфікаційної роботи є обґрунтування складу екстемпоральної мазі на емульсійній основі для терапії atopічного дерматиту.

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 Анни КОПТЕВОЇ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник

Єлизавета ЗУЙКІНА

«05» грудня 2022 р.

ВИСНОВОК

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

№ 109561 від «13» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Коптєвої Анни Юріївни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування складу екстемпоральної мазі на емульсійній основі для терапії atopічного дерматиту / Rationale for the composition of extemporaneous emulsion-based ointment for the treatment of atopic dermatitis», 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

20%

21%

РЕЦЕНЗІЯ

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

Анни КОПТЕВОЇ

на тему: «Обґрунтування складу екстемпоральної мазі на емульсійній
основі для терапії atopічного дерматиту».

Актуальність теми. Однією із важливих складових діяльності аптек практично у всіх країнах світу є виготовлення лікарських засобів (ЛЗ). У порівнянні з ЛЗ промислового виготовлення частка екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) у товарообігу значно менша, однак це не заважає їм відігравати важливу роль в економіці країни і посідати певне місце у фармацевтичному секторі та у галузі охорони здоров'я.

Теоретичний рівень роботи. Проаналізовані дані наукової літератури щодо технології виготовлення м'яких лікарських форм. Проведено аналіз асортименту екстемпоральних прописів м'яких лікарських форм. Обґрунтовано актуальність розробки емульсійної основи екстемпоральної мазі для лікування дерматологічних захворювань.

Пропозиції автора з теми дослідження. Обґрунтовано склад та технологію емульсійної основи екстемпоральної мазі для терапії atopічного дерматиту.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати досліджень можуть бути використані у подальших дослідженнях з метою розширення екстемпоральної рецептури.

Недоліки роботи. . За змістом роботи зустрічаються орфографічні помилки, технічні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Анни КОПТЕВОЇ може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Рецензент _____

доц. Михайло МАРЧЕНКО

«12» 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 Фс17(5.5з)-026
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Анна КОПТЄВА з
доповіддю на тему «Обґрунтування складу екстемпоральної мазі на
емульсійній основі для терапії атопічного дерматиту» (науковий керівник:
докт. філ., Єлизавета ЗУЙКІНА).

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 Анна КОПТЄВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Обґрунтування складу екстемпоральної мазі на емульсійній основі для терапії atopічного дерматиту»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Анна КОПТЄВА представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних та практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Єлизавета ЗУЙКІНА

«05» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач(ка) кафедри
технології ліків

_____ Тетяна ЯРНИХ

«23» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 06 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/