

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему **«РОЗРОБКА СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ГЕЛЮ**
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГРИБКОВИХ УРАЖЕНЬ»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)-026

Спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Жанна ТВЕРДА

Керівник: асистент кафедри технології ліків, докт. філ.

Єлизавета ЗУЙКІНА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної
технології ліків, д. фарм.н., доцент Катерина СЕМЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проаналізовано вимоги до гелів, як сучасної лікарської форми. Наведено напрямки їх застосування. Вивчені основні принципи етіопатогенез та фармакотерапія дерматомікозів. Теоретично та експериментально обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі гелю. Наведена розроблена технологія екстемпорального гелю. Робота викладена на 50 сторінках, включає 6 таблиць, 3 рисунків, 36 джерел літератури та 1 додаток.

Ключові слова: гель, гелеутворювачі, мікози, екстемпоральні лікарські засоби, м'які лікарські форми.

ANNOTATION

The qualification work analyzes the requirements for gels as a modern dosage form. The directions of their application are given. The basic principles of etiopathogenesis and pharmacotherapy of dermatomycoses are studied. The choice of excipients in the gel composition is theoretically and experimentally substantiated. The developed technology of extemporaneous gel is presented. The work is presented on 50 pages, includes 6 tables, 3 figures, 36 sources of literature and 1 appendix.

Key words: gel, gelling agents, mycoses, extemporaneous drugs, soft dosage forms.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Етіопатогенез та фармакотерапія дерматомікозів.....	7
1.2. Маркетингове дослідження протигрибкових препаратів для лікування захворювань шкіри, представлених на фармацевтичному ринку України....	12
1.3. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів.....	17
Висновки розділу 1.....	22
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	23
2.1. Об'єкти дослідження.....	23
2.2. Методи досліджень.....	26
Висновки розділу 2.....	28
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ГЕЛЮ.....	29
3.1. Дослідження з вибору оптимальної основи гелю.....	29
3.2. Обґрунтування складу розробленої м'якої лікарської форми. Вивчення структурно-механічних властивостей розробленої м'якої лікарської форми.....	43
Висновки розділу 3.....	47
ВИСНОВКИ.....	48
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	50
ДОДАТКИ.....	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ВООЗ – Всесвітня організація охорони

ДР – допоміжна речовина

ДСТУ – Державний стандарт України

ДФУ – Державна фармакопея України

ЄФ – Європейська фармакопея

ЕЛЗ – екстемпоральні лікарські засоби

ЕЛФ – екстемпоральна лікарська форма

ЛЗ – лікарський засіб

ЛР – лікарські речовини

ЛФ – лікарська форма

МЛЗ – м'які лікарські засоби

МЛФ – м'які лікарські форми

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

ПГ – пропіленгліколь

ПЕГ – поліетиленгліколь

ВР – Британська фармакопея

CAS – хімічна реферативна служба

FDA – Управління з продовольства і медикаментів США

USP – Фармакопея США

JP – Фармакопея Японії

ВСТУП

Актуальність теми. За даними ВООЗ, кожен п'ятий житель нашої планети страждає на грибкові захворювання шкіри та її придатків. Найбільш поширені дерматомікози (оніхомікози) - ураження грибами нігтьових пластинок кистей та стоп. При цьому кількість таких хворих у всьому світі, у тому числі й в Україні, щороку зростає. Проблема лікування цієї патології, як і раніше, є актуальною. Незважаючи на існування численних сучасних зовнішніх і системних антимікотичних препаратів.

Перспективним у лікуванні даної патології є використання МЛФ. Адже саме вони спрямовано діють у місці ураження, проявляючи максимальний терапевтичний ефект, вони зручні у використанні та до їх складу можна ввести різні з фізико-хімічними властивостями речовини

Тому дослідження у напрямку розробки нових МЛФ є безумовно актуальними для лікування грибкових уражень шкіри.

Мета дослідження. Розробка складу екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень шкіри, обґрунтування технології гелю.

Завдання дослідження:

- проаналізувати й узагальнити дані літератури з етіопатогенезу та фармакотерапія дерматомікозів;
- вивчити асортимент протигрибкових препаратів для лікування захворювань шкіри, представлених на фармацевтичному ринку України;
- проаналізувати технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів;
- обґрунтувати вибір оптимальної основи гелю для лікування грибкових уражень шкіри;
- розробити склад лікарської форми, вивчення структурно-механічних властивостей розробленого гелю.

Предмет дослідження. Розробка складу екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень.

Об'єкти дослідження. клотримазол, сечовина, поліетиленоксид-400, триетаноламін, метилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, Carbopol™ Ultrez 10 NF, 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 гелю для лікування грибкових уражень.

Практичне значення отриманих результатів Обґрунтовано склад та запропонована технологія екстемпоральної гелю для лікування грибкових уражень.

Елементи наукових досліджень. Проведені дослідження реологічних параметрів розроблених гелевої основ та розробленого гелю.

Апробація результатів дослідження і публікації. Основні положення кваліфікаційної роботи викладені та обговорені у X Міжнародній науково-практичній конференції “Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології” (м. Харків, 10-11 листопада 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 50 сторінках, включає 7 таблиць, 3 рисунки, 36 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Етіопатогенез та фармакотерапія дерматомікозів

Останнє століття стало свідком значного збільшення обсягу знань про інфекційні захворювання, викликані вірусами, бактеріями, грибами та найпростішими. Серед проблем громадського здоров'я, викликаних мікробами, грибкові захворювання відносно ігноруються через низький рівень смертності в 1,5 % у всьому світі.

Грибкові захворювання, також відомі як мікози, хоча були визнані наприкінці 1980-х років, сьогодні привертають більше уваги, ніж будь-коли раніше, через зростання популяції людей похилого віку з високим ризиком, осіб з імундепресією, реципієнтів трансплантації та недоношених новонароджених.

Середня тривалість життя надзвичайно зросла завдяки сучасним науковим знанням і прогресу в медичних методах лікування, що збільшує чисельність населення старше 65 років. Перепис населення США повідомляє про 39,6 мільйона людей у віці 65 років і старше, що, як очікується, подвоїться до 2050 року та буде становити 21% населення. У представників похилого віку та осіб з пригніченим імунним статусом може мати місце значне збільшення поширеності грибкових інфекцій через фактори навколишнього середовища, а також внутрішні дегенеративні імунні та метаболічні зміни.

У другій половині двадцятого століття зафіксовано помітне зростання захворюваності на мікози шкіри голови, тулуба, кистей та стоп.

Грибкові захворювання шкірних покривів є найпоширенішими та соціально значущими захворюваннями шкіри та її придатків. Впровадження новітніх фармацевтичних засобів не значною мірою зупиняє зростання захворюваності, поширеність грибкових уражень шкіри, волосся та нігтів. Проблема надзвичайно важлива та, за сучасними даними, спостерігається у

20–25 % населення світу. В Україні за останнє десятиріччя захворюваність зросла у 2,3 рази.

Мікоз спричиняють патогенні гриби, які паразитують на слизовій оболонці та шкірі людини. Збудниками мікозів є гриби роду *Microsporum*, що включають антропофільний – *M. ferrugineum*, зоофільний – *M. canis (lanosum)* та геофільний – *M. gypseum* [13].

Захворювання підступно тим, що його складно своєчасно розпізнати, тому до лікаря найчастіше звертаються пацієнти із запущеною стадією хвороби.

Мікоз поширений на шкірному покриві, зрідка грибок може вражати внутрішні органи людини. Лікування призначає тільки лікар-дерматолог після проведеного обстеження, так як захворювання може бути схожим на інші дерматологічні патології.

Сьогодні існує 400 різних видів грибкових захворювань, які можуть вражати людину. Мікоз за типом поширення на шкірі класифікують як:

- поверхневий. Вражає слизову;
- глибокий. Грибок поширюється під шкірою;
- вісцеральний. Вражає внутрішні органи.

Виходячи з різновиду мікозу, хворобу ділять на типи:

Руброфітія. Грибок поширюється на між пальцевих проміжках та стопах. Зрідка зустрічається на волосяному покриві голови та на складках шкіри. Уражена ділянка починає лущитися та червоніти. Вражаючи шкіру тулуба провокує появу червоних яскравих плям.

Мікроспорія. Захворювання передається від тварин. Зустрічається на пушковому волоссі, зрідка на тілі. Уражена ділянка має запалену шкіру, на якій з'являються пухирці та луска. Захворювання стійке до зовнішнього впливу.

Трихофітія. Зустрічається на відкритих ділянках епідермісу. Контактний. Спалахи мікозу реєструють в основному у літню та осінню пори

року. Коли людина контактує з землею та сіном, працюючи в городі. Інфекцію переносять полівки, миші та щури.

Лишай кольоровий. Захворювання провокує грибок фурфур малассезія. Вогнища часто виявляються на животі або грудях у вигляді рожевих плям, які пізніше змінили колір на жовтий або темний відтінок. Ділянка вкривається товстими лусочками. Згодом плями зливаються в одне велике новоутворення.

Дерматит себорейного типу. Мікоз поширений на волосяному покриві: брови, голова, вуса, борода. Іноді може паразитувати на іншій ділянці тіла. Живиться підшкірним салом. Уражена ділянка тіла покривається корочками.

Кандидоз. Викликається грибом кандиди, який локалізується в складках шкірного покриву та на слизовій, провокуючи появу червоних плям та дрібних бульбашок, що переростають в ерозії та виразки.

Медицині відомо величезна кількість різновидів мікозу, тип якого може визначити лікар-дерматолог. Самолікування призводить до погіршення ситуації, ускладнюючи лікування.

Мікоз – дерматологічне інфекційне захворювання, яке передається при контакті з хворою твариною або людиною. Також частинки грибка, а саме його лусочки, можуть перебувати на будь-яких поверхнях та траві, якщо перед вами там знаходиться хвора людина. Лусочку грибка може принести додому кішка або собака, що пройшла по траві по якій ходила хвора тварина, або після контакту із зараженою особою [14]. Медики виділяють кілька причин зараження мікозом:

- контакт з хворою на мікоз людиною або твариною;
- попадання інфекції через рану, мікротріщину або потертість на тілі;
- використання предметів побуту хворої людини (рушник, гребінець, взуття) ;
- збій в роботі імунної системи;
- нехтування правилами гігієни;
- довге лікування медикаментозними препаратами;

- наявність хронічних хвороб;
- неправильне харчування;
- підвищена пітливість.

Якщо у людини імунітет працює добре, то організм самостійно справляється з інфекцією, в іншому випадку захворювання стрімко вражає ділянки тіла, що призводить до появи сверблячих червоних плям.

В період інкубації грибка мікоз не проявляє ніяких симптомів, тому хвороба виявляється лише після стрімкого розмноження лишаю на шкірному покриві. Залежно від виду збудника, мікоз проявляється по-різному, однак основними симптомами є: сверблячка, поява на тілі червоних плям, пухирців та висипу, лущення вогнищ уражених ділянок тіла, при ураженні стоп, може спостерігатися відшарування шкіри між пальцями.

Також мікоз може вражати нігті. Хворобу називають Оніхомікоз. Хворий ніготь змінює колір, нігтьова пластина потовщується, з'являються жовті або темні плями.

Проте сучасні методи лабораторної діагностики мікозів часто недостатньо інформативні і не завжди доступні пацієнту, а очікування результатів розгорнутого дослідження досить тривале, тому при виборі напряду лікування більшість лікарів обирають емпіричну протигрибкову терапію.

При лікуванні грибкових захворювань необхідно дотримуватися кількох загальних принципів (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Загальні принципи терапії мікозі

Загальні принципи		Шляхи їх реалізації
Ефективність	Відповідність ЛЗ етіології інфекції	Знання етіології: ідентифікація збудника; визначення чутливості до ЛЗ; знання спектра дії ЛЗ та показання щодо його призначення

	Відповідність ЛЗ формі захворювання	Знання фармакокінетики ЛЗ: раціональний шлях запровадження; розподіл ЛЗ; час створення ефективної концентрації
Безпека	Запобігання побічним та токсичних ефектів	Знання побічних ефектів ЛЗ: зіставлення користі та ризику лікування; визначення протипоказань; підбір адекватної дози. Контроль лікування: огляд; коригуюча терапія
	Запобігання небажаному взаємодії ЛЗ	Знання взаємодії та сумісності ЛЗ: виключення несумісних ЛЗ; корекція дози та режиму призначення
Профілактика	Попередження повторного зараження	Дезінфекція речей хворого. Обстеження та у разі необхідності лікування членів сім'ї хворого

Лікування включає медикаментозну та немедикаментозну терапію, дієтотерапію, знеболювання. Перед початком лікування лікар дерматолог уважно оглядає вогнища ураження шкірного покриву та відбирає зразок для дослідження [23]. Після визначення збудника лабораторним методом призначається лікування у вигляді мазей та препаратів протигрибкової та проти сверблячої дії. При оніхомікозі використовують препарати для розм'якшення та поступового видалення нігтьової пластини.

Для зовнішнього лікування рекомендовано призначати органічні засоби, протизапальної антимікотичної дії: спиртовий розчин йоду 2 %, хлоргексидину біглюконату 0,05 %, фукорцин, розчин міконазол + мазіпредон, ізоконазол, нітрат + дифлукортолон валеріат, розчин іхтіолу, бетаметазон дипропіонат + гентаміцину сульфат + клотримазол, мазь, крем бетаметазон дипропіонат + гентаміцину сульфат + клотримазол, сірчано-дьюгтеву мазь, або використовують зовнішні синтетичні антимікотики: циклопірокс крем, сертаноназол 2 % крем, бетаметазон дипропіонат + гентаміцину сульфат + клотримазол, мазь, крем кетанозол у формі крему чи мазі, нафтифін, оксиконазол, крем крем, розчин, клотримазол+бетаметазон, крем, ізоконазол крем або біфоназол крем [28].

При лікуванні хворих на поверхневі мікози без пошкодження волосся (мікроспорія, трихофітія) застосовують системне та зовнішнє лікування гризеофульвін, тербінафін, іклопірокс крем або кетанозол крем/мазь сертаноназол 2 % крем [11].

Щоб виключити зараження мікозом, лікарями сформовані наступні рекомендації:

1. Дотримуватися особистої гігієни. Проводити дезінфекцію ванної кімнати, користуватися тільки своїм рушником, шкарпетками та іншими предметами побуту.
2. Не спати в одному ліжку з хворою людиною.
3. Вибирати на літо взуття відкритого типу для належної вентиляції ніг.
4. У сауні не ходити босими ногами по підлозі та не сидати на лаву, заздалегідь не застеливши її.
5. Зміцнювати імунну систему.
6. Своєчасно лікувати хронічні захворювання.
7. При сухості ніг користуватися кремом з сечовиною.
8. Не допускати пітливості ніг, попріlostей та мікротравм.

1.2 Маркетингове дослідження протигрибкових препаратів для лікування захворювань шкіри, представлених на фармацевтичному ринку України

В Україні асортимент протигрибкових препаратів досить широкий. Кожного року цей сегмент оновлюється за рахунок виведення на ринок нових засобів, що робить його динамічним. Тому, першочерговим при розробці лікарського засобу є проведення маркетингових досліджень для встановлення вільної ніші з метою її заповнення. З огляду на широту сегменту, що займають дані препарати за деякими фармакологічними групами спостерігається нерівномірність розподілу [3].

Під час проведення досліджень асортимент зазначених ЛЗ, їх міжнародне непатентоване найменування, форму випуску та кількість

визначали на основі даних Державного реєстру лікарських засобів МОЗ України (станом на 2022 р.), літературних джерел електронних та друкованих видань з проблематики сучасної фармакотерапії грибкових уражень шкіри. Результати систематизовано та узагальнено за допомогою аналітико-порівняльного, логічного і системного методів дослідження та аналізу наукових публікацій учених різних країн світу, викладення міркувань та концептуальної позиції авторів проаналізованих джерел.

В ході проведення аналізу всі лікарські засоби були розподілені відповідно до класифікатора АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) за фармакологічними групами (рис. 1.1). Визначена загальна кількість лікарських засобів склала близько 371 торгових назв (321 без урахування ЛФ) [19, 21].

Місцеві антифунгальні препарати застосовують у разі комбінованого лікування, що підвищує ефективність лікування до 89–92 %. Окрім того, необхідно враховувати часте ускладнення цієї патології сухістю шкіри та кератозом, при яких необхідно застосовувати препарати із пом'якшувальною дією.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України наявна велика кількість МЛЗ для місцевого лікування грибкових уражень.

М'які лікарські форми з в'язко-пластичною консистенцією є одними з найбільш затребуваних ЛФ, що широко освоюються на сучасному фармацевтичному ринку. Це пов'язано з високою ефективністю представників МЛФ – гелів та мазей та низкою переваг їх перед іншими ліками [4, 30]. Вищевказані переваги полягають у наступному:

- можливості введення до складу різних за агрегатним станом активних фармацевтичних інгредієнтів, оскільки у в'язкому середовищі фізико-хімічні процеси протікають повільно;
- можливості одночасного введення в основу компонентів, що взаємодіють між собою;
- можливості введення АФІ у дрібнодисперсному стані;

- можливості корекції органолептичних властивостей (запаху, кольору);
- відсутність подразнювальної дії на шкіру (особливо у МЛФ на гідрофільних основах), оскільки рН наближений до значення водневого показника здорової шкіри;
- відносна простота та безпека застосування порівняно з ін'єкційними, пероральними ЛФ;
- технологічність виробництва;
- зручність транспортування та зберігання;
- низька ймовірність розвитку небажаних реакцій;
- комфортності застосування на поверхні шкіри та слизових оболонках;
- зручність використання [1, 2, 4].

Сьогодні на фармацевтичному ринку України наявна велика кількість МЛЗ для місцевого лікування грибкових уражень.

Аналіз представників групи D01A «Протигрибкові лікарські засоби для місцевого застосування» дав змогу більш детально розглянути діючі речовини та лікарські форми в яких вони застосовуються (таб.1.2). Для подальшого вибору діючих речовин для лікарської форми, що розробляється.

Таблиця 1.2

Аналіз асортименту протигрибкових лікарських засобів представлених на фармацевтичному ринку України станом на 2022 р [19].

Код АТС	Міжнародне непатентоване найменування	Форма випуску	Кількість торгівельних найменувань
D01AE16	Amorolfine	лак для нігтів	2
D01AC10	Bifonazole	гель	1
		розчин нашкірний	1
D01AC08	Ketoconazole	крем	3
	Ketoconazole	шампунь	4
D01AC	Comb drug	шампунь	3

D01AE15	Terbinafine	гель	3
		крем	4
		спрей нашкірний	5
		розчин нашкірний	1
D01AE22	Naftifine	розчин нашкірний	12
		крем	10
		спрей нашкірний	5
D01AC14	Sertaconazole	крем	3
D01AC01	Clotrimazole	крем	6
		розчин для зовнішнього застосування	1
		порошок нашкірний	1
		мазь	4
D01AC20	Comb drug	крем	2
D01AC60	Bifonazole, combinations	мазь	2
D01AE12	Salicylic acid	розчин для зовнішнього застосування	8
D01AC12	Fenticonazole	крем	1
D01AE16	Amorolfine	лак для нігтів лікувальний	2
D01AC02	Miconazole	гель	1
		крем	1
D01AA01	Nystatin	мазь	1
		крем	1

D01AE	Chlornitrophenol*	розчин для зовнішнього застосування	1
D01AE	Mono	мазь	1
D01AC07	Tioconazole	крем	2
D01AE14	Ciclopirox	лак для нігтів лікувальний	2

Впродовж 2021-2022 рр. препарати даної групи за АТС-кодом D01A були представлені в Україні в різній кількості міжнародних непатентованих назв (МНН). Протигрибкові засоби були представлені в Україні переважно препаратами тербінафіну, нафтифіну гідрохлориду, клотримазолу [20].

Широке використання клотримазолу в клінічній практиці зумовлене його вираженою протигрибковою активністю, низькою токсичністю, зручністю в дозуванні. Основна дія — сповільнення росту патогенної мікрофлори, за рахунок фунгістатичної дії, що призводить до руйнування грибів на клітинному рівні внаслідок пошкодження цілісності мембрани. Мазь Клотримазол порушує життєво важливі процеси в організмах патогенів, негативно впливає на їх клітинну структуру — білок, жири та поліцукри. Активні компоненти вступають у взаємозв'язок з ферментами гриба, підвищуючи в клітинах концентрацію перекису водню, що призводить їх загибелі.

Протигрибкові лікарські засоби на ринку представлені в широкому спектрі препаратів. В найбільшій кількості вони представлені у вигляді кремів — 38 торгових назв (ТН), розчинів для зовнішнього застосування— 25 ТН, спреїв —10 ТН. В той же час необхідно відмітити, що кількість лікарських засобів у формі гелів обмежена.

У лікуванні дерматологічних захворювань різної етіології та ступеня тяжкості гідрофільні гелі мають певні переваги перед рідкими ЛФ [18]. Полімери гідрофільної гелевої основи добре поглинають рановий ексудат,

зменшуючи таким чином набряклість та мокнення [9]. Гелі створюють локальні терапевтичні концентрації в осередку пошкодження, зручні в застосування [5].

1.3 Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів

МЛЗ відіграють важливу роль у лікуванні ран завдяки можливостям забезпечення безпосереднього впливу на провідні фактори патогенезу – збудників захворювання, некротично-запальний та репаративний процеси в рані. Відповідно до Державної Фармакопеї України, МЛЗ для зовнішнього застосування поділяються на мазі (водо-емульсійні, гідрофільні, гідрофобні), креми (ліпофільні, гідрофільні), гелі (ліпофільні, гідрофільні), пасти, припарки, медичні та шкірні пластирі, а також лініменти (мазі, креми, гелі та пасти з властивістю плавитись при температурі тіла). Рядом авторів запропоновано інтегровані класифікації МЛЗ. Так, Є.В. Гладух пропонує класифікувати МЛЗ за п'ятьма ознаками: типом отримання (безформні, формовані); характером дії (поверхнева, глибока); місцем нанесення (дерматологічні, офтальмологічні, назальні, ректальні, вагінальні, уретральні, стоматологічні); консистенцією (лініменти, власне мазі, гелі, креми, пасти, сухі мазі) та типом дисперсної системи (гомогенні, гетерогенні). Т.А. Шостак зі співавторами покладено в основу диференціації МЛЗ три характеристики: вид ЛФ (мазь, гель, крем, паста, лінімент, припарка, медичний пластр, шкірний пластр); спорідненість до води (ліпофільні, гідрофільні); тип дисперсної системи (гомогенні – мазі-розчини, мазі-сплави, мазі екстракційні, гелі однофазні; гетерогенні – суспензійні мазі, емульсійні мазі, комбіновані мазі, креми, гелі двофазні, гелі багатофазні) [31].

Вибір складу ЛЗ, виду ЛФ та технологічних методів проводиться на етапі фармацевтичної розробки, де і закладаються основи якості, ефективності та безпеки ЛЗ. Основними умовами дії топічних ЛЗ є вивільнення АФІ з ЛФ та проникнення крізь біологічні мембрани до осередку ураження.

Вивільнення АФІ є початковою та дуже важливою стадією забезпечення терапевтичної дії. Вирішальне значення на цьому етапі мають фармацевтичні фактори: фізичні властивості АФІ та допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в'язкість та інші), природа та кількості основи-носія і допоміжних речовин, що входять до складу ЛЗ, вид ЛФ і технологічні операції, здійснені при її виготовленні.

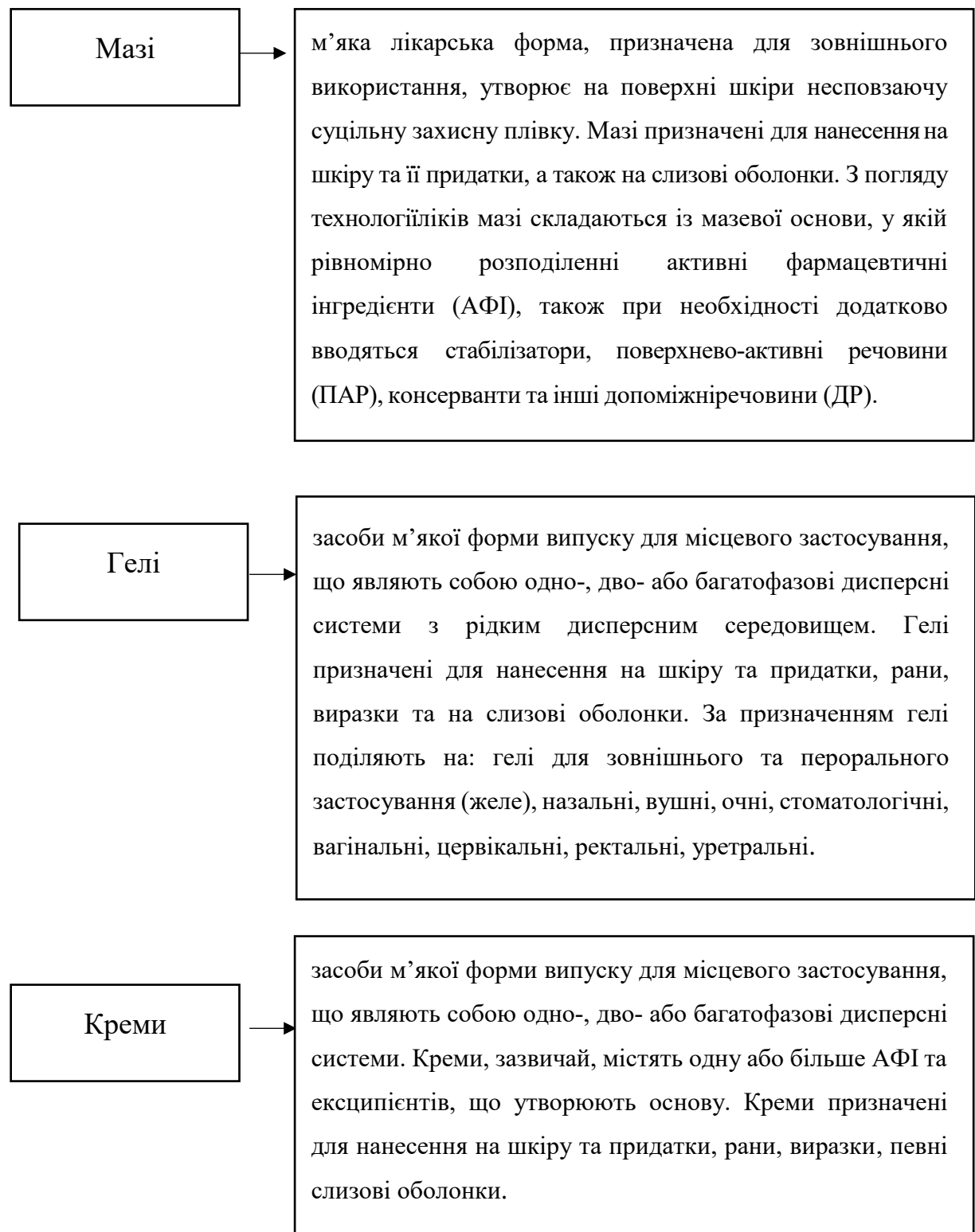
Основи-носії є важливими складовими МЛЗ, оскільки становлять 90 % і більше від загальної маси та впливають на активність АФІ й реологічні властивості ЛФ. Класифікація основ МЛЗ, відповідно до вимог ДФУ, гармонізованої з Європейською Фармакопеєю, проводиться за ознаками спорідненості до води (для мазей – гідрофобні, водо-емульсійні, гідрофільні; для кремів і гелів – ліпофільні та гідрофільні) та типу дисперсної системи (однофазні або багатofазні). Фармакопеєю США, окрім зазначених вище ознак, використовується ще й диференціація за здатністю абсорбувати воду, це обумовлює виділення чотирьох класів основ для мазей: вуглеводневі (гідрофобні), абсорбційні (поділяють на 2 групи, в залежності від типу емульсії, яку утворюють, в/о або о/в), водно-змивні та водорозчинні. Вуглеводні основи безводні, хоча можуть включати невеликі кількості водних розчинів і здатні утворювати водонепроникну плівку на поверхні шкіри. Абсорбційні основи дозволяють вводити до складу МЛЗ водні розчини АФІ. Водно-змивні основи утворені з водної фази, емульгаторів та диспергованої масляної фази, тому вони легко змиваються водою і мають здатність поглинати серозні виділення. Водорозчинні основи (гелеві) не містять гідрофобних компонентів [2].

Обґрунтування вибору основи-носія при створенні МЛЗ, одночасно з вибором АФІ та їх концентрації, є одним із базових фрагментів дослідження, оскільки саме основа в найбільшому ступені впливає на швидкість та повноту вивільнення АФІ, а також забезпечує оптимальну консистенцію ЛЗ та його споживчі характеристики. Результати численних досліджень засвідчують, що клінічно обґрунтованим для місцевого лікування ранового процесу є

використання мазей на гідрофільних та емульсійних основах, яким притаманні дегідратувальна дія та здатність ефективно проводити АФІ до ранових каналів та порожнин.

Дослідженнями І.М Перцева зі співавторами встановлено, що АФІ, не розчинні або мало розчинні у воді (левоміцетин, тетрациклін, стрептоцид, норсульфазол, анестезин), слабше вивільняються із гідрофобних мазевих основ порівняно з гідрофільними, при цьому ступінь вивільнення зростає зі збільшенням гідрофільності основи. Також доведено, що розчинні у воді АФІ також краще вивільняються із гідрофільних основ, ніж із гідрофобних або емульсійних типу в/о. Цими авторами вивчалась залежність фармакокінетичної активності АФІ зі складу суспензійних МЛЗ від ступеня їх дисперсності, що дозволило зафіксувати збільшення швидкості й повноти вивільнення левоміцетину, ароматичних амінів, сульфаніламідів та кортикостероїдів при подрібненні їх до дрібнокристалічного або мікронізованого стану. На думку D. Bhowmik зі співавторами саме водно-зливні основи забезпечують найкращу абсорбцію АФІ зі складу МЛЗ крізь шкіру.

Відповідно до ДФУ, ЛЗ м'якої форми випуску для зовнішнього застосування поділяються на: мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні і пластирі нашкірні. Вся інформація наведена у фармакопейній статті "М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках" [5].



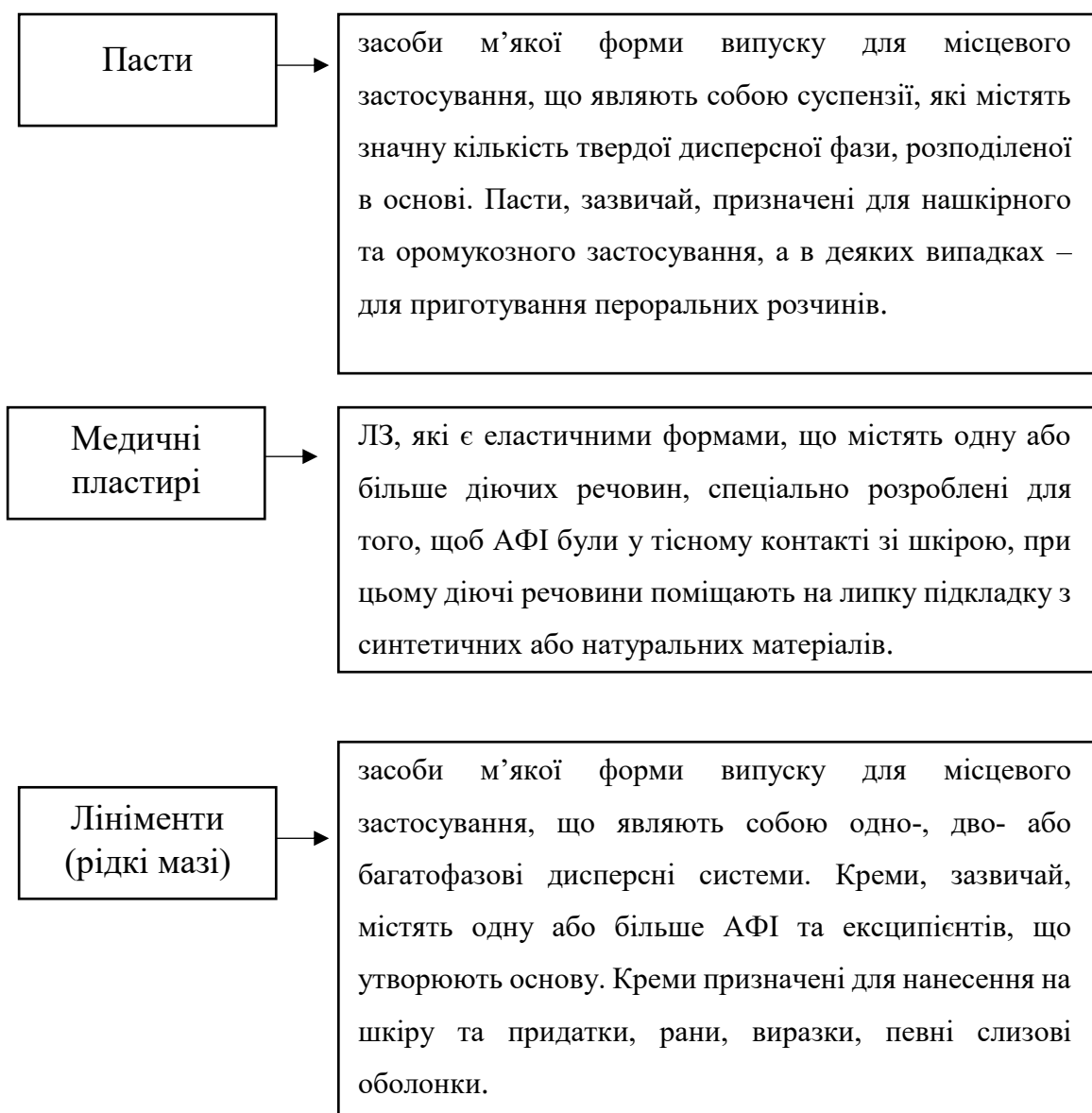


Рис. 1.1 Класифікація м'яких лікарських форм

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Вивчено та узагальнено дані літератури, що характеризують патологічні особливості дерматомікозів та сучасні аспекти їх лікування. Визначено, що найчастіше для лікування грибкових захворювань шкіри використовують лікарські засоби місцевої дії.

2. Проведено маркетингове дослідження протигрибкових препаратів для лікування захворювань шкіри представлених на фармацевтичному ринку України, визначено необхідність та напрями розширення асортименту вітчизняних антимікотичних ЛЗ для застосування в дерматології.

3. Доведено перспективність створення та впровадження в медичну практику нових МЛЗ комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри з використанням АФІ, що мають протигрибкову активність та діють на супутню бактеріальну мікрофлору.

4. Досліджено основні принципи класифікації та технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів.

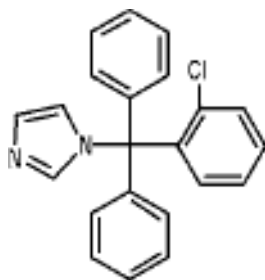
РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти досліджень

2.1.1 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів

Клотримазол – 1-(о-хлоро- α,α -дифенілбензил)імідазол (Br Ph).



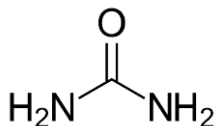
$C_{22}H_{17}ClN_2$

М. м 344,85

Білий кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, добре розчинний у ПЕГ-400, етанолі, хлороформі [29].

Використовується у вигляді монопрепаратів у вигляді таблеток вагінальних, спиртових розчинів, мазей та кремів. Застосовується для лікування грибкових інфекцій шкіри та слизових оболонок, спричинені дерматофітами, дріжджовими та пліснявими грибами та іншими збудниками, чутливими до клотримазолу, інфекцій шкіри, викликані *Malassezia furfur* (висівковий лишай) і *Corynebacterium minutissimum* (еритразма), кандидозному вульвите і кандидозному баланіті (фармакологічна група D01AC01).

Сечовина (карбамід) —, діамід вуглецевої кислоти, білі кристали, добре розчинні у воді. Карбамід не є ні кислим, ні лужним.



$CO(NH_2)_2$

М. м 60,06 г/моль

Карбамід використовується в сільському господарстві як висококонцентроване азотне добриво і як добавка до корму жуйних тварин.

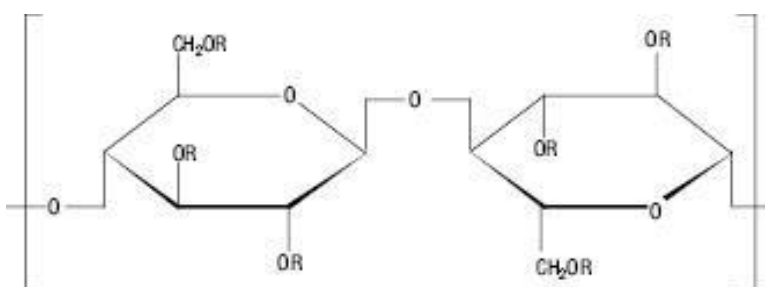
Використовується при отриманні карбамідоформальдегідних полімерів, пластмас, клеїв, штучних волокон, барвників тощо.[2] На основі карбаміду отримують дешеві пластмаси, так звані карбамідні пластинки.

Карбамід також служить матеріалом для отримання багатьох органічних речовин і лікарських препаратів.

2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

Гідроксіетилцелюлоза (Hydroxyethylcellulosum) (PhEur), Hydroxyethyl cellulose (USPNF), (ЄФ, монографія Hydroxyethylcellulose) [24, 25].

Загальна формула:

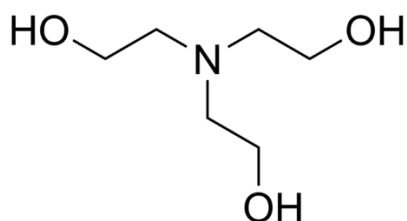


Білі, сіро-жовто-білі гранули або волокнистий порошок. Використовували марку Natrosol 250 ННХ.

Частковий полі(гідроксіетилловий) етер целюлози. Неіонний водорозчинний полімер, що розчиняється у гарячій і холодній воді з утворенням колоїдного розчину. Практично не розчиняється в етанолі, етері, ацетоні і толуолі, а також у більшості інших органічних розчинників. рН 1 % водного розчину становить 5,5-8,5.

Гідроксіетилцелюлоза використовується у фармацевтичній технології як гелеутворювач, пролонгатор дії, емульгатор, плівкоутворювач для отримання засобів із широким діапазоном в'язкості.

Триетаноламін (Triethanolamine, БрФ; Trolamine, ЄФ) – прозора, в'язка, безбарвна або злегка жовтувата рідина, дуже гігроскопічна, зі слабким запахом аміаку.



Брутто-формула: $C_6H_{15}NO_3$ [102-71-6]; молекулярна маса: 149,2; хімічна назва – 2,2',2''-нітрилотриетанол. Вміст: 99,0 % (м/м) до 103,0 % (м/м) у перерахунку на безводну речовину. Змішується з водою і етанолом, розчинний в метиленхлориді; відносна густина при 20 °C 1,120 - 1,130 г/см³. Застосовується у виробництві лікарських та косметичних засобів у формі гелів, кремів, емульгелів як нейтралізатор карбополу

Карбомери (син. карбополи) (**Carbopol™ Ultrez 10 NF**) (Carbomera, ЄФ; Carbomers, БрФ) – білі чи майже білі, пухкі, гігроскопічні порошки. Високомолекулярні поперечнозшиті полімери акрилової кислоти з поліалкенілефірами цукрів або поліспиртів. Містять не менш 56 % та не більш 68 % карбоксильних груп ($-COOH$) у перерахунку на суху речовину. При диспергуванні набухають у воді та інших полярних розчинниках. Для отримання в'язкого прозорого гелю розчини карбомерів потребують нейтралізації, наприклад розчином натрію гідроксиду.

Показник рН 0,5 % водної дисперсії дорівнює 2,5 - 3,0; після нейтралізації рН сягає 5,0 та вище. Ефективний у широкому діапазоні рН середовища (від 5 до 9). Залежно від призначення, молекулярної маси, частоти зшивки і структури полімеру класифікується за марками

Поліетиленоксид 400 (Polyethylene Oxide) (USPNF); CAS Registry № 25322, син.: polyoxirane, polyoxyethylene, Polyox WSR [26].

За USPNF, неіонний гомополімерний етиленоксид, представлений формулою $(CH_2-CH_2O)_n$, де n – середнє число оксіетиленових груп. Може мати до 3% діоксиду кремнію.

Поліетиленоксид – це білий (або білуватий) вільноплинний порошок зі слабким запахом аміаку, щільністю 1,3 г / см³; Тпл = 65–70 °C; вмістом вологи

< 1 %. Розчиняється у воді, хлороформі, метиленхлориді; не розчиняється в аліфатичних вуглеводнях, етиленгліколі та більшості спиртів; несумісний з силіновими окисниками.

Вода очищена (Aqua purificata) (ДФУ 2.0, Т. 2, с. 129) [5].

Безбарвна прозора рідина без запаху і смаку, рН – 5,0-7,0.

Етанол 95 % (ДФУ 1-ше вид. доп. 1) – безбарвна прозора, летка рідина з характерним спиртовим запахом та пекучим смаком.

Змішується у різних співвідношеннях з водою, ефіром, хлороформом, ацетоном та гліцеролом. Густина 0,812-0,808, що відповідає вмісту спирту етилового 95-96 % (об'ємних) [22].

2.2 Методи досліджень

Під час виконання роботи були використані сучасні фізико-хімічні, технологічні, структурно-механічні, мікробіологічні та біологічні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінити зразки вихідних речовин і зразки розроблених гелів. Для визначення показників стандартизації зразків розробленого лікарського засобу дотримувалися рекомендацій і методик, що наведені у ДФУ 2.0, с. 1098-110 у розділі «М'які лікарські засоби для на шкірного застосування» [7].

Визначення зовнішнього вигляду проводили згідно вимог ДФУ 2.0, с. 1098-1100 «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». Отримані гелі не повинні мати ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Гелі повинні бути однорідною масою (допускається наявність пухирців повітря). Запах та колір повинен відповідати виробу певної назви.

Визначення однорідності. Дослідження проводили згідно методики ДФУ вид. 2, Т.1, п. 2.9.40 [7].

Визначення рН гелів. Рівень значення рН зразків визначали потенціометрично (ДФУ вид. 2, Т. 1, 2.2.3) за допомогою приладу «рН Meter

Metrohm 744» (Німеччина). Зразок гелю (близько 2,5 г) поміщали в хімічну склянку місткістю 100 мл, потім електроди каліброваного приладу занурювали у склянку зі зразком і визначали значення рН. Тест проводили 5-6 разів зновими порціями досліджуваних зразків гелів [7].

Визначення реологічних властивостей (ДФУ 2.0, Т. 1., п. 2.2.10, с.58-60). Вивчення структурно-механічних властивостей гелів здійснювалося на віскозиметрі Brookfield марки DV-II + PRO (США) за допомогою за допомогою спеціального ротаційного адаптера, який дозволяє проводити реологічні дослідження при мінімальній кількості зразка ($25,0 \pm 0,5$ г.). Використовувався шпindelь марки SC4-21. Циліндричний шпindelь та циліндрична камера становлять коаксіальну геометрію, що забезпечує точний контроль виміру реологічних параметрів неньютонівських рідин. За допомогою даного реовіскозиметру вимірювали такі показники: структурна в'язкість η (мПа·с), напруга зсуву (Па) (H/m^2), швидкість зсуву D_r або γ (с^{-1}). Використовували наступну методику: наважку експериментального зразка поміщали до камери й опускали туди шпindelь. Після цього приводили шпindelь у рух, починаючи з малих швидкостей деформації й фіксували показники [7]. Структурно-механічні дослідження проводили при визначених температурах, які фіксувалися датчиком, підключеним до камери зі зразком.

Розрахунок механічної стабільності зразків гелів. Значення МС визначають як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2). Одиниця – це оптимальне значення, яке характеризує дисперсну систему з задовільними властивостями [7].

$$МС = \frac{\tau_1}{\tau_2}, \quad (2.1)$$

Для визначення структурно-механічних характеристик розроблених мазей розраховували коефіцієнти температурного (K_t) та 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 $18,6 \text{ c}^{-1}$ [8];

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

$$K_t = \frac{\eta_{20} - \eta_{32}}{\eta_{20}} \cdot 100 \%, \quad (2.3)$$

де K_t – коефіцієнт температурного розрідження;

η_{20} – структурна в'язкість за температури $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$;

η_{32} – структурна в'язкість за температури $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено коротку характеристику речовин, що були використані для виготовлення та дослідження гелю антимикотичної дії.

2. Наведено методики технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень, які дали змогу розробити склад екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень шкіри.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ГЕЛЮ

3.1. Дослідження з вибору оптимальної основи гелю

Кожен виготовлений лікарський препарат має лікарську форму відповідно призначенню, що представляє собою композицію з активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин. Останні не тільки допомагають надати потрібну лікарську форму, досягнути потрібного комплексу фізико-хімічних властивостей, необхідного для правильного розподілу в організмі, але й можуть підсилювати дію АФІ, знижувати його побічну дію, або маскувати неважені споживчі властивості. Саме тому до вибору допоміжних речовин потрібно братися особливо ретельно [4,5].

Гелі є в'язко пружними системами, побудованими з рідкою фазою, вбудованою у тривимірну мережу, яка може бути носієм біоактивних інгредієнтів. Вони можуть класифікуватися як гідрогелі, емульсійні гелі, органогелі, бігелі, залежно від фази (водна чи олійна). Тип гелю обирається залежно від мети щодо поліпшення показників доставки АФІ. Гідрогелі підходять для доставки гідрофільних інгредієнтів, органогелі в основному створюються за допомогою самозбірки молекул гелеутворювача в олійній фазі, і є гарним носіями ліпофільних інгредієнтів. Гелі зручні у застосуванні, поєднують місцеву та резорбтивну дію, забезпечують тривалу концентрацію діючих речовин безпосередньо на місці нанесення препарату, а також сприяють проникненню активної речовини у тканини, викликають додатковий охолоджувальний ефект, безпечні для шкіри, гігієнічні [12, 23, 28,].

Станом на вересень 2022 р., згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів та Нормативно-директивними документами МОЗ України, на фармацевтичному ринку України налічується близько 100 найменувань лікарських препаратів, що виготовляють у формі гелю [15,16]. Ці препарати представлені різними фармакотерапевтичними групами, лідерами серед яких є

засоби, що застосовуються місцево при суглобовому та м'язовому болю, нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування (АТХ M02A), ангіопротектори (АТХ C05), протигрибкові препарати для місцевого застосування (D01A), місцеві засоби для лікування акне (D10A), протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа (R01A) [4,14].

Емульсійні гелі та бігелі, що містять як водний, так і олійний домен, можуть одночасно забезпечувати вміст ліпофільних та гідрофільних інгредієнтів. Гелеві характеристики (наприклад, реологія, текстура, здатність до утримування води, коефіцієнт набухання та ін.) можуть бути модульовані вибором різних гелеутворювачів, модифікацією методів гелеутворення та залученням інших інгредієнтів (наприклад, олії, емульгаторів, мінералів, кислот, тощо), які потім змінюють дифузію та вивільнення АФІ [17].

Різні дослідження довели, що системи доставки на основі гелю здатні покращити стабільність та біодоступність багатьох біологічно активних інгредієнтів [21].

Із загальної кількості лікарських засобів у формі гелю понад 80 % найменувань виробляють на карбомерних носіях різної модифікації (карбополи). У решті зареєстрованих гелевих лікарських препаратів використовують похідні целюлози: гідроксіетилцелюлоза (препарати «Катаджель з лідокаїном», «Холісан», «Хітозан-Гента»), оксиетилцелюлоза («Галазолін»), гіпромелоза («Віброцил», "Диклак гель", "Фіналгель"), їх поєднання – гідроксіетилцелюлозу і гідроксипропілцелюлозу («Олфен гель»), комбінації полксамеру з карбомером («Еффесел», «Белакне», «Долгіт гель», «Пантестин-Дарниця»). Серед гелеутворювачів природного (мікробіологічного) походження використовують ксантанову камедь («Контрактубекс»), для створення ліпофільних гелевих композицій (олеогелів) - кремнію діоксид колоїдний («Простин Е2») [14-16].

Широкому застосуванню саме карбомерів при створенні нових

фармацевтичних композицій сприяє низка їхніх переваг порівняно з іншими гелеутворювачами: вони забезпечують високі показники в'язкості дисперсних систем за низьких значень концентрації, стійкість за зміни температур, стабільний рівень в'язкості за широкого діапазону значень рН, високу мікробіологічну та колоїдну стабільність тощо [8].

Виробником карбомерів світового масштабу є корпорація «Lubrizol» (США), яка забезпечує потреби всіх галузей промисловості.

З огляду на широкий асортимент карбомерів, особливості технологій виготовлення, найменуванні та розбіжності нормативному регулюванні, виникає необхідність в узагальненні накопичених відомостей щодо цих речовин для фармацевтичної та косметичної промисловості.

Аналізуючи дані Державного реєстру лікарських засобів України, Нормативно-директивних документів МОЗ України, Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, Inactive Ingredient Guide), «Lubrizol», а також фармакопеї США (USP/NF), Європи (Ph. Eur) і Японії (JPE), наукові публікації. Було зібрано, проаналізовано загальні відомості про карбомери. Особливості у фізико-хімічних властивостях, переваги серед інших гелеутворівачів, різновиди, сфери застосування залежно від модифікації та особливості технології виготовлення гелів на основі карбомерів.

Карбомери (Carbomers) – група синтетичних високомолекулярних полімерів акрилової кислоти, зшитих аліловим ефіром сахарози або пентаеритритолом. Карбомери поділяють на 5 груп, основні відмінності між полімерами пов'язані з типом замісника і щільністю зшивання, а також з наявністю гідрофобних сомономерів [9,10]:

Carbopol™ homopolymers – полімер акрилової кислоти, крос-зшитий з аллілсахарозою або алліл-пентаеритритолом.

Carbopol™ copolymers – полімер акрилової кислоти і C10-C30

алкілакрилату, крос-зшитий з аллілпентаеритритолом.

Carbopol™ interpolymers – карбомергомополімер або сополімер, що містить блок сополімеру поліетиленгліколю та ефіру з довголанцюговим алкільним заступником.

Remulen™ polymers – полімер акрилової кислоти, модифікований довголанцюговими акрилатними ланцюжками (C10-C30), крос-зшитий з аллілпентаеритритолом.

Noveon™ polycarbophil – полімер акрилової кислоти, крос-зшитий з дивінілгліколем.

Асортиментний ряд карбомерів Carbopol™ налічує понад 40 найменувань, які використовуються і у фармацевтичній, і в косметичній промисловості, і навіть при виготовленні побутових засобів. На деякі полімери існують монографії у фармакопях США (USP/NF), Європи (Ph. Eur.) і Японії (JPE). Слід зазначити, що фірма-виробник карбомерів «Lubrizol» рекомендує використовувати для фармацевтичної галузі карбомери, на які є фармакопейні монографії [1, 6, 7, 9].

Перелік фармацевтичних полімерів, їх нормативний статус і коротка характеристика наведені в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Типи полімерів та їхній нормативний статус (Global Regulatory Status)

Торгова назва	Розчинник	Фармакопійна назва			Орально / Зовнішньо
		США / Національний Формуляр (USP/NF)	Європа (Ph. Eur.)	Японія (JPE)	
Carbopol™ Polymers					
71G NF	Етилацетат	Carbomer Homopolymer Type A, попередня USP/NF назва Carbomer 941	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	+/+
971P NF	Етилацетат	Carbomer Homopolymer Type A, попередня USP/NF	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	+/+

		назва Carbomer 941			
974P NF	Етилацетат	Carbomer Homopolymer Type B, попередня USP/NF назва Carbomer 934P	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	+/+
980 NF	Суміш розчинників1	Carbomer Homopolymer Type C, попередня USP/NF назва Carbomer 940	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	-/+
981 NF	Суміш розчинників1	Carbomer Homopolymer Type A, попередня USP/NF назва Carbomer 941	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	-/+
5984 EP	Суміш розчинників1	Carbomer Homopolymer Type B, попередня USP/NF назва Carbomer 934	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	-/+
Carbopol™ Polymers					
934 NF	Бензол	Carbomer 934	–	Carboxyvinyl Polymer	-/+
934P NF	Бензол	Carbomer 934P	–	Carboxyvinyl Polymer	+/+
940 NF	Бензол	Carbomer 940	–	Carboxyvinyl Polymer	-/+
941 NF	Бензол	Carbomer 941	–	Carboxyvinyl Polymer	-/+
1342 NF	Бензол	Carbomer 1342	–	–	-/+
Pemulen™ Polymers					
TR-1 NF	Суміш розчинників1	Carbomer Copolymer Type B	–	–	-/+
TR-2 NF	Суміш розчинників1	Carbomer Copolymer Type A	–	-/+	
ETD2 020NF	Суміш розчинників1	Carbopol™ Polymers Type B	–	–	-/+
Ultrez 10 NF	Суміш розчинників1	Carbomer Copolymer Type A	–	–	-/+
Noveon™ Polycarbophils					
AA-1 USP	Етилацетат	Polycarbophil	–	–	-/+

Усі полімери, що відповідають вимогам монографій фармакопей, виробляють відповідно до стандартів GMP, вони доступні в широкому асортименті різних функціональних сортів, придатних для приготування різноманітних лікарських форм. Уперше карбомери описано в 1955 р., з часом у технологію отримання полімерів внесено численні вдосконалення, що задовольняють потреби в рецептурі та покращують технологічний процес виготовлення продуктів. Наприклад, система розчинників, яка використовується для синтезу фармацевтичних і косметичних полімерів, еволюціонувала. Зокрема, «традиційні» полімери синтезують у бензолі, а чистіші в токсичному плані полімери синтезують або в етилацетаті, або в суміші розчинників етилацетату та циклогексану [12]. Крім того, полімери Carbopol™ ETD і Carbopol™ Ultrez забезпечують більшу універсальність під час використання в технології приготування гелів завдяки поліпшеній легкості диспергування (ETD- Easier to Disperse).

У зв'язку з нормативними обмеженнями на використання бензолу у фармацевтичних препаратах корпорація «Lubrizol» рекомендує використовувати полімери, полімеризовані або в етилацетаті, або в суміші розчинників етилацетату і циклогексану [12]. Карбомери з індексом «Р» можуть бути використані при виготовленні ліків, призначених для внутрішнього застосування та аплікацій на слизові оболонки. Розбіжності між назвами фармацевтичних полімерів у фармакопеях США (USP/NF), Європи (Ph. Eur) і Японії (JPE) та їхніми торговельними назвами є джерелом невідповідностей, тому що позначення NF Carbomer історично належить до більш ніж одного продукту Carbopol™, між якими є хімічна схожість (наприклад, Carbomer 940, який застосовують до полімеру Carbopol™ 940 NF і полімеру Carbopol™ 980 NF). Щоб звести до мінімуму ці невідповідності, розроблено монографії для розділення карбомерів, які виробляються без використання бензолу. У квітні 2002 р. монографії «Carbomer Copolymer» і «Carbomer Interpolymer» увійшли до USP 25-

NF 20. Згодом (1 січня 2006 р.) монографія «Carbomer Homopolymer» набула чинності в USP 29-NF 24 із запізненням на дату реалізації з 1 січня 2011 року. Кожна з цих монографій і наступні монографії USP 32-NF 27 (2009 р.), USP 36-NF 31 (2013 р.) включають 3 категорії карбомерів (типи А, В і С), які відрізняють тільки діапазоном в'язкості [1,5,10,11].

Монографія «Carbomer Copolymer» в USP/NF представлена торговельними продуктами Remulen™ TR-1 NF і Remulen™ TR-2 NF; монографія «Carbomer Interpolymer» – полімерами Carbopol™ Ultrez 10 NF і Carbopol™ ETD 2020 NF; монографія «Polycarbophil» – полімером Noveon™ AA-1 USP. Найчисленнішою є монографія "Carbomer Homopolymer", яка регламентує параметри якості полімерів Carbopol 71G NF Polymer, Carbopol 971P NF Polymer, Carbopol 981 NF Polymer, Carbopol 974 NF Polymer, Carbopol 5984 EP Polymer, Carbopol 980 NF Polymer [13].

На відміну від Національного формуляра Фармакопеї США (USP/NF) Європейська фармакопея не класифікує полімери, монографія «Carbomers» має загальний характер і регламентує якість полімерів, виготовлених без використання бензолу [2]. У списку японських фармацевтичних допоміжних фармацевтичних речовин (JPE) гомополімери Carbopol™ позначені як карбоксивінілові полімери.

Європейська фармакопея в монографії на карбомери регламентує наявність вільної акрилової кислоти (не більш як 0,25 %, рідинна хроматографія), бензолу (не більш як 2 ppm млн-1, газова хроматографія), важких металів (не більш як 20 ppm млн-1), сульфатної золи (не більш як 4 % в 1 г наважки), а також втрату в масі під час висушування (не має перевищувати 3 % з 1 г наважки) [2].

Через широкий перелік торговельних продуктів Carbopol™ перед фахівцями часто постає питання, які саме карбомери можна використовувати під час розробки нових лікарських засобів, якщо керуватися Європейською фармакопеєю. Відповідь на це питання можна знайти на офіційному сайті

корпорації «Lubrizol»: вимогам Ph. Eur. 8 відповідають полімери «Carbomer Homopolymer», тобто торгові марки Carbopol 71G NF Polymer, Carbopol 971P NF Polymer, Carbopol 981 NF Polymer, Carbopol 974 NF Polymer, Carbopol 5984 EP Polymer, Carbopol 980 NF Polymer [7].

Аналіз компонентного складу гелевих лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, свідчить, що більшість виробників вказують у складі фармацевтичного препарату загальну назву «карбомер» без уточнення типу карбомерного полімеру, до таких лікарських засобів відноситься: Белакне (Хорватія), Біофриз (США), Валусал (Естонія), Гепатромбін (Сербія), Ламізил дерма гель, Феністіл гель (Швейцарія), Мірвасо (Франція), Наклофен (Словенія), Троксевазін (Болгарія), Метронідазол, Фузідерм (Йорданія), Діп Ріліф (Великобританія), Фунготербін (РФ), Диклак ліпогель, Кетонал, Ревмагель, Траумель С, Тромбоцид (ФРН), Напроксен, Ультрафастин, Флуцинар (Польща), Кетопрофен-Кредофарм, (Індія), Фастум гель (Італія), Едермік, Форт гель, Есфатил, Метровіолдента, Гель гепариновий, Дентагель, Ліогель 1000, Веногепанол, Диклофен гель, Індовенол, Пантевенол, Альгозан, Диклофенак, Прожестин, Трок Біфонал-Здоров'я, Грипоцитрон Рініс-Здоров'я, Диклофенак-Здоров'я, Камітент-Здоров'я, Кетогель-Здоров'я, Ліотромб 1000 – Здоров'я (Україна).

Лікарські засоби що зазначили у своєму складі використання Карбомер 934 - Троксевернол (Україна), Фламідез гель (Індія); Карбомер 934Р - Діклосан, Діофлан (Україна), Метродент (Індія); Карбомер 940 - Диклофенак натрію (Україна), Ліотон-100 гель (Італія), Неофен белупо плюс (Хорватія), Метрогіл, Німід, Фаніганфаст, Кандід, Метрогіл вагінальний гель (Індія); Карбомер 974Р - Екзіфін (Індія), Офтагель (ФРН), Офтагель Уно (Франція), Ламікон-Дермгель (Україна) ; Карбомер 980 - Артрокол (Румунія), Вереда амакс (ФРН), Естрожель, Прожестожель (Франція), Сікапос (Італія), Німедар-Дарниця, Ремісид-Дарниця, Троксевертін-Дарниця, Фітобене, Диклофенак-Віола (Україна); Карбомер ultrez 21 полімер - Нобі гель (Україна); Карбомерний інтреполімер - Азогель (Україна);

Карбомерний гомополімер тип С - Диклоран плюс, Метрогілдента (Індія).

Ситуацію, що склалася, можна розглянути через призму наказу № 339 від 19.06.2007 р. «Про затвердження Переліку назв допоміжних речовин і барвників, що входять до складу лікарських засобів», який сформовано на основі допоміжних речовин, описаних у Державній Фармакопеї України, Європейській та провідних фармакопей світу, а також тих, що входять до Настанови з допоміжних речовин Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (US Food and Drug Administration, Inactive Ingredient Guide) [3]. Під час експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби та змін до них, поданих заявником при виписці реєстраційних посвідчень на лікарські засоби, керуються вимогами цього наказу [15].

У наказі № 339 наведено назву «карбомер» із посиланням на фармакопеї Ph. Eur., USP/NF, Ph. Br. і FDA IIG, а також «карбомерний гомополімер», «карбомерний інтерполімер» і «карбомерний сополімер» із посиланням на USP/NF [15].

Зважаючи на давність наказу (2007 р.) та накопичення нових відомостей щодо різних функціональних модифікацій карбомерів, доцільно більш інформативно зазначати у складі лікарського засобу назву відповідно до вимог USP/NF, а саме «карбомерний гомополімер», «карбомерний інтерполімер» або «карбомерний сополімер» із зазначенням типу А, В або С для полімерів без використання бензолу як розчинника полімеризації, або «Carbomer 934», «Carbomer 934P», «Carbomer 940», «Carbomer 941», «Carbomer 1342» для полімерів, отриманих із використанням бензолу. Дані таблиці 2 свідчать про відмінність назв карбомерів від сучасних нормативних вимог [14, 15].

З огляду на відсутність монографії на карбомери в ДФУ 2.0, при оформленні реєстраційного досьє на лікарський засіб посилаються на провідні фармакопеї світу. Згідно з Європейською фармакопеею (Ph. Eur.), у складі лікарського засобу може бути наведено загальну назву «карбомер», але слід

розуміти, що вимогам цієї монографії відповідають 6 торгових марок полімерів: Carbopol™ 71G NF, Carbopol™ 971P NF, Carbopol™ 981 NF, Carbopol™ 974P NF, Carbopol™ 5984 EP, Carbopol™ 980 NF.

Згідно з Фармакопеею США, до складу лікарського засобу для полімерів, отриманих без використання бензолу, необхідно наводити такі назви: «карбомерний гомополімер тип А», «карбомерний гомополімер тип В», «карбомерний гомополімер тип С», «карбомерний інтерполімер тип А», «карбомерний інтерполімер тип В», «карбомерний сополімер тип А», «карбомерний сополімер тип В», а для полімерів, полімеризованих у бензолі – «карбомер 934», «карбомер 940», «карбомер 941», «карбомер 1342». Під назвою «карбомерний гомополімер тип А» використовують торгові продукти Carbopol™ 71G NF, Carbopol™ 971P NF, Carbopol™ 981 NF; «карбомерний гомополімер тип В» – Carbopol™ 974P NF, Carbopol™ 5984 EP; «карбомерний гомополімер тип С» - Carbopol™ 980 NF; «карбомерний інтерполімер тип А» – Carbopol™ Ultrez 10 NF; «карбомерний інтерполімер тип В» – Carbopol™ ETD 2020 NF; «карбомерний сополімер тип А» – Remulen™ TR-1 NF; «карбомерний сополімер тип В» – Remulen™ TR-2 NF [13].

Ефективність та стабільність лікарського препарату буде визначатись відсотком та природою активних фармацевтичних інгредієнтів і відсотком допоміжних речовин (гелеутворювачів, стабілізаторів, консервантів, солюбілізаторів тощо).

Виходячи із вищевикладеного, наступним етапом роботи була розробка основи гелю [16, 17, 23]. При розробці складу основи-носія гелю для лікування грибкових уражень як гелеутворювач ми використовували Carbopol™ Ultrez 10 NF, метилцелюлозу та гідроксietилцелюлозу (марки Natrosol 250 L).

З метою визначення оптимальної в'язкості лікарської форми, що розробляється, виготовляли модельні зразки гелю з різною концентрацією гелеутворювачів.

ГЕЦ це натуральна речовина, у процесі виготовлення основи не вимагає додаткових речовин, тобто нейтралізатора та розрахунків, пов'язаних з ним, є економічно привабливішою. Фармакопея США [14, 15] описує ГЕЦ як частковий полі(гідроксіетилгліцерин) етер целюлози.

При виготовленні експериментальних зразків водних дисперсій карбополу необхідно було обрати нейтралізуючий агент. Адже велику роль у модифікації реології у водних системах відіграє регулювання рН. Загущення полімеру відбувається після його нейтралізації основою. Важливо враховувати, що максимальна в'язкість досягається за нейтрального середовища рН 6,0 - 7,0. В якості нейтралізатора використовують: КОН (18 % розв'язок) - 3,3г; NH₄ОН (28 % розв'язок) - 0,7г; триетаноламин - 1,5г; триметамин - 1,3г; амінометилпропанол - 0,95г. Вибір нейтралізатора залежить від розчинника, який використовується в рецептурі, і заданих кінцевих характеристик готового препарату.

Наступним етапом став вибір вмісту нейтралізуючого агента у їх складі. Для нейтралізації водних дисперсій карбополу використовували розчини аміаку, натрію гідроксиду та триетаноламін.

Склади розроблених зразків гелевих основ наведено в табл. 3.2

Таблиця 3.2

Склади розроблених зразків гелевих основ

Компонент, розмірність	Склад								
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№6	№7	№8	№9
Гідроксіетил- целюлоза, %	1,0	2,0	3,0						
Метилцелюлоза				3,0	5,0	8,0			
Carbopol™ Ultrez 10 NF							1,0	1,5	2,0
Полиетиленоксид- 400	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Триетаноламін							1,5	1,5	1,5

Вода очищена, г	До 100, 0
-----------------	-----------

У ході експерименту оцінювали зовнішній вигляді та колір модельних зразків. Далі проводили вивчення органолептичних структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей досліджуваних зразків основи гелю. (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Результати дослідження властивостей експериментальних зразків

Показники / Номер зразка	Органолептичні	Термо- стабільність	Колоїдна стабільність
№ 1	Однорідна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
№ 2	Однорідна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
№ 3	Однорідна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
№ 4	Однорідна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
№ 5	Однорідна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
№ 6	Однорідна щільна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
№ 7	Однорідна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
№ 8	Однорідна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
№ 9	Однорідна щільна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
Після зберігання впродовж 2 місяців			
№ 1	Каламутна в'язка, гелеоподібна маса без сторонніх включень. Мають слабо виражений запах, сірувато білого кольору.	Нестабільний	Нестабільний

№ 2	Каламутна в'язка, гелеоподібна маса без сторонніх включень. Мають слабо виражений запах, сірувато білого кольору.	Нестабільний	Нестабільний
№ 3	Каламутна в'язка, гелеоподібна маса без сторонніх включень. Мають слабо виражений запах, сірувато білого кольору.	Нестабільний	Нестабільний
№ 4	Каламутна в'язка, гелеоподібна маса без сторонніх включень. Мають слабо виражений запах, сірувато білого кольору.	Нестабільний	Нестабільний
№ 5	Каламутна в'язка, гелеоподібна маса без сторонніх включень. Мають слабо виражений запах, сірувато білого кольору.	Нестабільний	Нестабільний
№ 6	Однорідна щільна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
№ 7	Однорідна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
№ 8	Однорідна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
№ 9	Однорідна щільна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний

Як показало вивчення стабільності у процесі зберігання, через 2 міс. спостерігали руйнування гелевої структури у зразках на основі ГЕЦ.

Отже, надалі вибір оптимального гелеутворювача виконували з переліку: Carbopol™ Ultrez 10 NF та метилцелюлоза, враховуючи дослідження з вивчення фізико-хімічної стабільності модельних зразків.

У результаті досліджень встановили, що модельні зразки гелевої основи під номерами № 6 і № 9 мають занадто щільну консистенцію. Це зумовлено великою кількістю гелеутворювача у складі основи.

Щодо модельних зразків на основах № 7 і № 8 виявили, що вони як після приготування, так і після витримування протягом 30 днів у двох температурних режимах – $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ та $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$, а також після 5 циклів заморожування / відтавання (інтервал температур – від $-10 ^\circ\text{C}$ до $+45 ^\circ\text{C}$) були стабільними.

Модельні зразки гелів на основах № 4 і № 5 не витримували тестів на

колоїдну та термостабільність.

Обрані зразки гелевої основи № 7 і № 8 досліджували за структурно-механічними характеристиками, результати представлені у таблиці 3.4 та наведені на рис.3.1, 3.2.

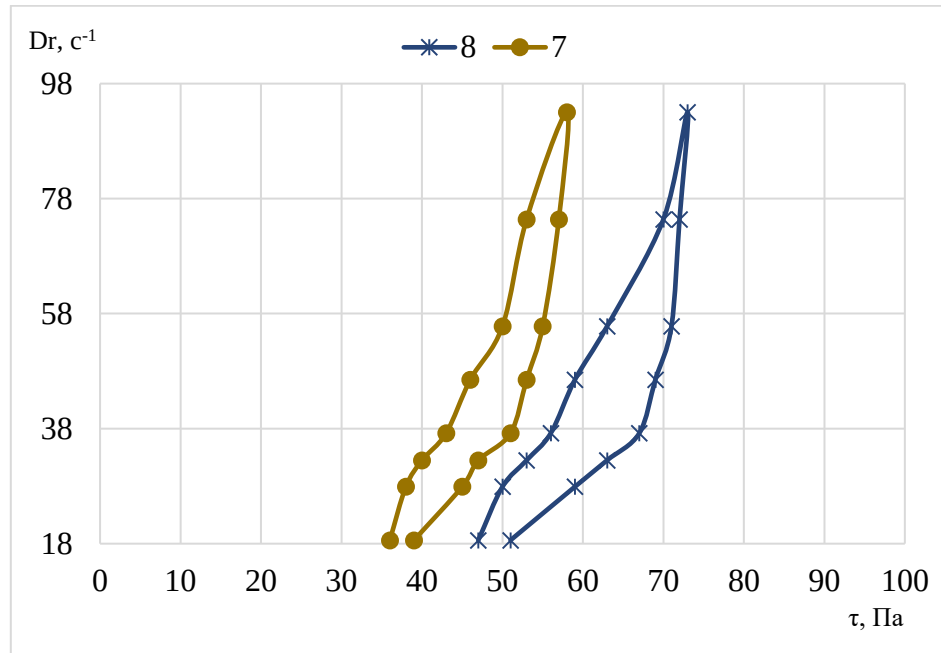


Рис. 3.1 Реограма залежності напруги зсуву (D_τ) від швидкості зсуву (τ) за температури 20 °C

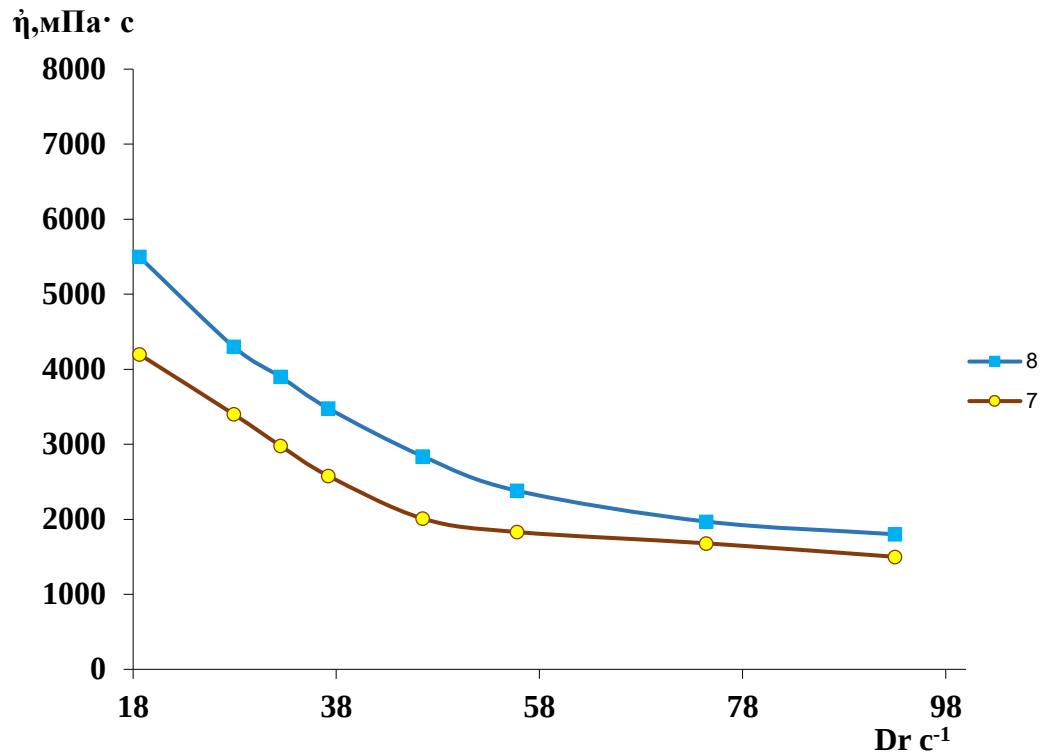


Рис. 3.2 Залежність структурної в'язкості модельних зразків від швидкості зсуву (Dr) за температури 20 °C

Таблиця 3.4

Структурно-механічні характеристики модельних зразків гелевих

основ

Структурно-механічні параметри	Модельний зразок	
	№ 7	№ 8
Механічна стабільність	1,06	1,03
Коефіцієнт динамічного розрідження, %	70,6	71,3

За даними, що наведені в таблиці 3.4, показники механічної стабільності модельних зразків на основах № 7 і № 8 свідчать про незначний ступінь руйнування структурного каркасу гелевих систем. Коефіцієнти динамічного розрідження зразків цих складів, свідчить про якісне нанесення при механічному

розтиранні, необхідне розрідження в режимі перемішування, якісне диспергування внесених в основу лікарських речовин і легке заповнення туб [10].

На підставі здійснених досліджень для наступного вивчення ми обрали гелеву систему наступного складу: Carbopol™ Ultrez 10 NF – 1,5 %; триетаноламін – 1,5 %; поліетиленоксид-400 – 10 %; вода очищена – до 100 %.

3.2 Обґрунтування складу розробленої м'якої лікарської форми.

Вивчення структурно-механічних властивостей розробленої м'якої лікарської форми

Достатньо довго на ринку не втрачаючи своєї актуальності зберігається імідазольний антимікотик – клотримазол. З'явившись вперше у 1969 році, він зберігає свою популярність серед дерматологів та їхніх пацієнтів при лікуванні поверхневих форм дерматомікозів.

Це пояснюється не лише різноманітністю представлених на ринку лікарських форм, високою клінічною ефективністю, але й ціною доступністю.

Клотримазол активний щодо дерматофітів, дріжджеподібних та цвілевих грибів, а також збудника еритразми (*Corynebacterium minutissimum*) та кольорового лишая (*Pityrosporum ovale*). Крім того, цей антимікотик чудово справляється із грамнегативними бактеріями (*Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*), грампозитивними (стрептококами, стафілококами) а також зі збудником трихомоніазу.

Для лікування надмірної пітливості ніг та неприємного запаху використовують 1 % порошок клотримазолу. Клотримазол у поєднанні з тальком можна наносити і на вологу і суху шкіру. Завдяки своїм природним властивостям тальк допомагає утримувати на поверхні шкіри діючу речовину. З неприємним запахом порошок бореться завдяки ароматичній композиції, яка працює як дезодорант. Препарат наносять на уражені ділянки шкіри 3-4 рази на добу. Порошок відноситься до засобів безрецептурного відпуску, що сприяє його

масовому застосуванню. Показання для застосування 1 % порошку клотримазолу:

- профілактика та лікування пелюшкового та памперсного дерматиту;
- мікоз стоп, міжпальцева грибкова ерозія;
- відвідування басейну, сауни, громадського душу;
- дерматози, ускладнені вторинною інфекцією;
- грибкові ураження шкіри; гіпергідроз стоп;
- ураження великих складок у пацієнтів із зайвою вагою, включаючи
- носіння теплового та закритого взуття;
- активні заняття спортом, фітнесом;
- діабетична стопа;
- мікози складок [1].

Аналізуючи інформацію фахових видань, раціональне введення клотримазолу у м'яких лікарських формах становить 1 %, тому саме така концентрація була обрана нами для створення екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень.

Спираючись на аналітичні літературні дані, аналіз виробничої рецептури аптек України та дослідження Державного реєстру лікарських засобів з метою розширення терапевтичного ефекту було використано сечовину, як ефективний кератолітичний засіб [1].

МЛЗ на емульсійних основах, до складу яких входить сечовини, мають кератолітичну дію, перешкоджають розвитку гіперкератозу. Це фізіологічна сполука, яка є в організмі будь-якої людини і тварин, у зв'язку з чим воно не чинить алергійного та сенсibiliзуючого ефекту. Сечовина у кількостях 5 –10 % міститься у корнеоцитах здорової шкіри, і вміст її буває знижений чи патологічно змінений. Вона не лише виконує функцію зволожувача, але й виявляє кератолітичну дію, завдяки її властивості розгортати протеїни, солюбілізувати їх, та/або денатурувати. У низьких концентраціях сечовина пом'якшує та зволожує

шкіру, підвищує її еластичність, а у високих – чинить кератолітичну дію. Серед дерматологічних захворювань порушення зроговіння супроводжують більшість шкірних хвороб, тому 5–15 % сечовини часто входять до рецептури засобів лікувальної косметики, що мають на меті пом'якшення сухої шкіри. Проте цієї концентрації виявляється недостатньо, коли необхідний лікувальний ефект при виражених порушеннях зроговіння. Готових препаратів з кератолітичними властивостями в Україні не випускається. Особливий інтерес представляє використання мазі з використанням сечовини у комбінації іншими проти мікотичними засобами у випадках, коли надлишковий гіперкератоз перешкоджає проникненню патогенетичних зовнішніх засобів у шкіру у місцях її ураження або заважає видаленню уражених ділянок, наприклад, при гіперкератотичній формі мікозів гладкої шкіри.

Таким чином, спираючись на аналітичні літературні дані, аналіз виробничої рецептури аптек України та дослідження Державного реєстру лікарських засобів та результати власних досліджень, нами було запропоновано наступний склад гелю:

Клотримазол	1,0
Сечовина	5,0
Триетаноламін	1,5
Полиетиленоксид-400	10
Carbopol™ Ultrez 10 NF	1,5
Вода очищена	до 100

Важливим показником оцінки якісних характеристик розробленого препарату є його стабільність. Для проведення даного дослідження було виготовлено зразки готового гелю на розробленій основі.

В ході дослідження проводили оцінку якості отриманих гелів за наступними показниками: органолептичні характеристики, однорідність, рН,

фізико–хімічні показники. Оцінка органолептичних показників полягала в описі зовнішнього вигляду складів, однорідності, кольору та запаху, покривної здатності(табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Властивості зразків готового гелю

Показники	Зразок
Органолептичні та сенсорні властивості	Прозора однорідна, щільна гелеподібна маса без сторонніх включень, має слабо виражений характерний запах.
pH	$6,05 \pm 0,01$
Термостабільність	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний
Структурна в'язкість, η мПа · с при 20 об / хв, Dr 18,6 с-1	5600 ± 60
Коефіцієнт динамічного розрідження (Kd)	69
Механічна стабільність (МС)	1,02

Розроблений гелю витримав тест на термом- та колоїдну стабільність. Показники pH знаходяться у межах норми. Показник механічної стабільності був близький до 1.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проаналізовано аспекти нормативного регулювання карбомерних полімерів фармакопеями США, Європи, Японії та України. Визначено розбіжності у питанні структури фармакопейних монографій на карбомери, їх фармакопейних і торгових назв.

2. Проаналізовано компонентний склад лікарських препаратів у формі гелю та встановлено випадки невідповідності в назвах карбомерних полімерів нормативним вимогам.

3. На основі результатів фармакотехнологічних досліджень розроблено склад основи гелю антифунгальної дії: карбомер Carbopol™ Ultrez 10 NF – 1,5 %; триетаноламін – 1,5 %; пропіленгліколь – 10 %; вода очищена – до 100 %.

4. Спираючись на аналітичні літературні дані, аналіз виробничої рецептури аптек України та дослідження Державного реєстру лікарських засобів та результати власних досліджень, було запропоновано склад екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень: клотримазол – 1,0 %, сечовина – 5,0 %, карбомер Carbopol™ Ultrez 10 NF – 1,5 %; триетаноламін – 1,5 %; пропіленгліколь – 10 %; вода очищена – до 100 %.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Вивчено та узагальнено дані літератури, що характеризують патологічні особливості дерматомікозів та сучасні аспекти їх лікування. Визначено, що найчастіше для лікування грибкових захворювань шкіри використовують лікарські засоби місцевої дії.

2. Проведено маркетингове дослідження протигрибкових препаратів для лікування захворювань шкіри представлених на фармацевтичному ринку України, визначено необхідність та напрями розширення асортименту вітчизняних антимікотичних ЛЗ для застосування в дерматології.

3. Доведено перспективність створення та впровадження в медичну практику нових МЛЗ комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри з використанням АФІ, що мають протигрибкову активність та діють на супутню бактеріальну мікрофлору.

4. Досліджено основні принципи класифікації та технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів.

5. Наведено коротку характеристику речовин, що були використані для виготовлення та дослідження гелю антимікотичної дії.

6. Наведено методики технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень, які дали змогу розробити склад екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень шкіри.

7. Проаналізовано аспекти нормативного регулювання карбомерних полімерів фармакопеями США, Європи, Японії та України. Визначено розбіжності у питанні структури фармакопейних монографій на карбомери, їх фармакопейних і торгових назв.

8. Проаналізовано компонентний склад лікарських препаратів у формі гелю та встановлено випадки невідповідності в назвах карбомерних полімерів нормативним вимогам.

9. На основі результатів фармакотехнологічних досліджень розроблено склад

основи гелю антифунгальної дії: карбомер Carbopol™ Ultrez 10 NF – 1,5 %; триетаноламін – 1,5 %; пропіленгліколь – 10 %; вода очищена – до 100 %.

10. Спираючись на аналітичні літературні дані, аналіз виробничої рецептури аптек України та дослідження Державного реєстру лікарських засобів та результати власних досліджень, було запропоновано склад екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень: клотримазол – 1,0 %, сечовина – 5,0 %, карбомер Carbopol™ Ultrez 10 NF – 1,5 %; триетаноламін – 1,5 %; пропіленгліколь – 10 %; вода очищена – до 100 %.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрашко Ю. В., Шаркань І. Й. Сучасний погляд на місце кератолітика в комплексному лікуванні псоріазу. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2010. № 3 (38). С. 42–46.
2. Анурова М. Н., Демина Н. Б. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация. Фармация. 2014. № 8. С. 44–48.
3. 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.
4. Байва П. П., Малоштан Л. М., Торяник Е. Л. Вивчення специфічної активності та токсикологічних властивостей гелю «Фузіпан». Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. пр. 2013. № 6. С. 159–167.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Дерматологія, венерологія : підручник / за ред. проф. В. І Степаненка.

– К. : Вид. КІМ, 2012. – 194 с.

9. Зуйкіна Є. В., Тверда Ж. Ю Обґрунтування вибору лікарської форми при розробці препарату протигрибкові дії. Сучасні досягнення фармацевтичної справи: збірник наукових праць, випуск 1. – Х.: Вид-во НФаУ, 2022. С. 132-135

10. Карпенко І.А. Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» / І.А. Карпенко, О.А. Рухмакова, Т.Г. Ярних // Фармацевтичний часопис. – 2018. – №1. – С. 29–33.

11. Карпенко І.А. Обґрунтування введення пропіленгліколю до складу назального гелю «Фіторин-плюс» / І.А. Карпенко, О.А. Рухмакова, Т.Г. Ярних // Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави : матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса 19–20 січня 2018 р.). – Одеса : Південна фундація медицини, 2018. – С. 15–16

12. Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Явища тиксотропії та реопексії при дослідженні структурно–механічних властивостей м'яких лікарських засобів. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2017. Вип. 3. С. 168–170.

13. Куц, Л. В. Мікози : навч. посібник. Л. В. Куц, О. М. Гортинська. Суми : Сумський державний університет, 2019. 83 с.

14. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Визначення оптимальної концентрації гелеутворювача у складі стоматологічного гелю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VII наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 верес. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 111.

15. Перламутров Ю.Н. Микозы стоп, современные аспекты клинико-эпидемиологических характеристик и лечение / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская // Consilium medicum. Дерматология. – 2012. – № 2. – С. 22–26.

16. Погонова О. А., Зуйкіна Є. В., Пальніченко Н. О. Маркетингові дослідження лікарських засобів для лікування грибкових уражень шкіри. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2021. С. 176 – 179.
17. Половко Н. П. Вивчення реологічних властивостей гелю з біфоназолом. Фармац. журн. 2010. № 2. С. 70–73.
18. Половко, Н. П. Вивчення стабільності гелю клотримазолу. Н. П. Половко. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. пр. 2013. Вип. 4. С. 183-188.
19. Постой В. В., Вишневська Л. І. Реологічні дослідження комбінованого гелю, призначеного для лікування запальних захворювань суглобів // Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження: матеріали наук.-практ. дист. міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020 р. / редкол.: М. М. Рожко, І. О. Федяк, Л. М. Гаврищук та ін. // Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 102-103.
20. Руденко В. В. Вивчення арсеналу лікарських засобів для лікування дерматозів / В. В. Руденко, А. О. Дроздова, З. В. Малецька // Фармац. журн. – 2012. – № 3. – С. 13– 17.
21. Сайт Державний реєстр лікарських засобів України URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 4.10.2022).
22. Технологічна та фізико-хімічна характеристика гелів / Р. С. Коритнюк та ін. Фармац. журн. 2012. № 3. С. 38–42.
23. Фармацевтична енциклопедія ТОВ «МОПІОН» Національний Фармацевтичний університет URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/contacts> (дата звернення 3.10.2021).
24. Antifungal efficacy in the treatment of vulvovaginal candidiasis: Bayesian

network meta-analysis / F. Qin, Q. Wang, S. Zhang et al. // *Infect. Drug Resist.* – 2018. Vol. 11. P. 1893–1901. <https://doi.org/10.2147/idr.s175588>

25. Baiva P. P., Kovalenko S. M., Baranova I. I., Kutsenko S. A., Tereshchenko L. V. Experimental research for gelator selection in the development of a medicine for the treatment of the second degree of acne. *Asian Journal of Pharmaceutical*. 2017. № 11 (4). P. 830–833.

26. Center for Drug Evaluation and Research, Office of Pharmaceutical Quality & Office of Policy for Pharmaceutical Quality. (2020, January 30). Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. U.S. Food and Drug Administration. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm> (Date of access: 19.09.2022).

27. Daniel R. C. Onychomycosis: Burden of disease and the role of topical antifungal treatment / R. C. Daniel // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2013. – Vol. 12, N 11. – P. 1263–1266.

28. Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). (2013). Carbomers. *European Pharmacopoeia* (8th ed., Vol. 2, pp. 1766-1768). Council of Europe.

29. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 7th ed. Strasbourg, 2011. 3308 p.

30. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a systematic review / J. F. D. S. Rios, P. A. M. Camargos, L. P. Corrêa, R.M.C.Romanelli // *Braz. J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 21 (3) P. 333–338. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.01.008>

31. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 8th ed. / eds. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. London : American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press, 2017. 1216 p

32. Lubrizol. *Compendial Specifications. Applicable to Pharmaceutical Polymers*. Lubrizol Advanced Materials, Inc. URL: <https://docplayer.net/89257600-Compendial-specifications.html> (Date of access: 19.09.2022).

33. Lubrizol. Compendial Specifications. Applicable to Pharmaceutical Polymers. Lubrizol Advanced Materials, Inc. 2013. URL : <https://docplayer.net/89257600-Compendial-specifications.html> (Date of access: 19.09.2022).
34. The British Pharmacopoeia. London : HMSO, 2015. 6024 p.
35. Vyshnevskaya L. I., Postoy V. V. The study of the quantitative determination of active ingredients in the combined gel with plant extracts. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2019. Т. 14, № 1. С. 53–59.
36. Vyshnevskaya L., Strilets O., Postoy V. Studies on the design of a composition of gel for the treatment of inflammatory diseases of the joints. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2018. № 6 (16). P. 4–8.

ДОДАТКИ

Додаток А



ОБґРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРИ РОЗРОБІ ПРЕПАРАТУ ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ

Зінкевич С. В., Тетерда Ж. Ю.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Соціально-економічна значимість досліджуваної проблеми визначено поширеністю грибкових захворювань, на які, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), страждає кожен 11-тий життєлюб планети. Серед грибкових захворювань особливу важливість набувають дерматомікози, ускладнені інфекцією та кераматизацією шкірних покривів. Існує два основних напрями лікування грибкових уражень: місцеве та системне терапія. Вибір методу лікування визначається клінічною формою мікозу і його поширеністю. Місцеві антигрибкові препарати застосовують у разі комбінованого лікування, що підвищує ефективність лікування до 89-92 %. Окрім того, необхідно враховувати часте ускладнення цієї патології сухістю шкіри та кераматозом, при яких необхідно застосовувати препарати із пом'якшувальною дією.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України наявна велика кількість МЛЗ для місцевого лікування грибкових уражень. Між лікарських форм (ЛФ) з в'язко-пластичною консистенцією є одніми з найбільш затребуваних ЛФ, що широко освоюються на сучасному фармацевтичному ринку. Це пов'язано з високою ефективністю представників ЛФ – гелів та мазей та низькою переваг їх перед іншими лікарями.

Випереджані переваги полягають у наступному:

- можливість введення АФІ у дрібнодисперсному стані;
- можливість корекції органолептичних властивостей (запаху, кольору);
- відсутності подразнювальної дії на шкіру (особливо у м'яких ЛФ на гідрофільних основах), оскільки рН наближений до значення водного показника здорової шкіри;
- відносної простоти та безпеки застосування порівняно з ін'єкційними, пероральними ЛФ;

- технологічність виробництва;
- зручність транспортування та зберігання;
- низька ймовірність розвитку небажаних реакцій;
- комфортності застосування на поверхні шкіри та слизових оболонок;
- зручність використання [1, 2, 4].

Мета дослідження. Метою даного дослідження було обґрунтування вибору лікарської форми протигрибкового засобу шляхом аналізу асортименту протигрибкових засобів представлених на фармацевтичному ринку України та вивчення сучасних підходів, що застосовуються в терапії грибкових захворювань шкіри.



Методи дослідження. Об'єктами даного дослідження стали представники групи D01A «Протигрибкові лікарські засоби для місцевого застосування», присутні на українському фармацевтичному ринку. Асортимент зазначених ЛЗ їх міжнародне непатентоване найменування, форму випуску та кількість визначали на основі даних Державного реєстру лікарських засобів МОЗ України (станом на 2022 р.), літературних джерел електронних та друкованих видань з проблематики сучасної фармакотерапії грибкових уражень шкіри. Результати систематизовано та узагальнено за допомогою аналітико-порівняльного, логічного і системного методів дослідження та аналізу наукових публікацій учених різних країн світу, викладення мірувань та концептуальної позиції авторів проаналізованих джерел [3, 5].

Основні результати.

Першим етапом даного дослідження став аналіз фармацевтичного ринку України на предмет наявності протигрибкових лікарських засобів станом на 2022 рік. Результати аналізу наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Аналіз асортименту протигрибкових лікарських засобів представлених на фармацевтичному ринку України станом на 2022 р.

Код АТС	Міжнародне непатентоване найменування	Форма випуску	Кількість торговельних найменувань
D01AE16	Амолоріне	гелі для нігтів	2
D01AC10	Віфопазолі	гелі	1
D01AC08	Кетоназолі	розчини напшкірний	1
D01AC08	Кетоназолі	крем	3
D01AC	Сомб дліг	шампуні	4
D01AE15	Тетіапіне	гель	3
		крем	3
		спрей напшкірний	4
		розчини напшкірний	5
D01AE22	Набіфне	розчини напшкірний	1
		крем	12
		спрей напшкірний	10
D01AC14	Сетіспазолі	крем	3
D01AC01	Сіотімазолі	крем	6
		розчини для зовнішнього застосування	1
		порошок напшкірний	1
D01AC20	Сомб дліг	мазь	4
D01AC60	Віфопазолі, combinations	крем	2
		мазь	2

D01AE12	Salicylic acid	розчин для зовнішнього застосування	8
D01AC12	Fenitroazole	крем	1
D01AE16	Amphotolpe	лак для нігтів лікувальний	2
D01AC02	Miconazole	гель	1
D01AA01	Nystatin	крем	1
D01AE	Chlotitordipenol*	крем	1
D01AE	Моно	мазь	1
D01AC07	Tioconazole	крем	2
D01AE14	Ciclopirox	лак для нігтів лікувальний	2



Випровож 2021-2022 рр. препарати даної групи за АТС-кодом D01A були представлені в Україні в різній кількості міжнародних непатентованих назв (МНН). Протирічкові засоби були представлені в Україні переважно препаратами тербінафину, нафтіфіну гідрохлориду, клотримазолу.

Широке використання клотримазолу в клінічній практиці зумовлене його вираженою протирічковою активністю, низькою токсичністю, зручністю в дозуванні. Основою для сповільнення росту патогенної мікрофлори, за рахунок фунгіцидності дії, що призводить до руйнування грибка на клітинному рівні внаслідок пошкодження цілісності мембрани. Мазь Клотримазол порушує життєво важливі процеси в організмах патогенів, негативно впливає на їх клітинну структуру — білок, жири та поліцукри. Активні компоненти вступають у взаємодію з ферментами гриба, підвищуючи в клітинах концентрацію перекису водню, що призводить їх загибелі.

Протирічкові лікарські засоби на ринку представлені в широкому спектрі препаратів. В найбільшій кількості вони представлені у вигляді крему – 38 торгових назв (ТН), розчинів для зовнішнього застосування– 25 ТН, спреїв – 10 ТН. В той же час необхідно відмітити, що кількість лікарських засобів у формі гелів обмежена.

У лікуванні дерматологічних захворювань різної етіології та ступеня тяжкості гідролізні гелі мають певні переваги перед різними дф. Полімери гідролізної гелевої основи добре поглинають ринковий секрет, зменшуючи таким чином набряклість та мокнення. Гелі створюють локальні терапевтичні концентрації в осередку пошкодження, зручні в застосуванні [5].

Висновки. Таким чином, обґрунтований склад АФІ, допоміжних речовин та відповідної лікарської форми дозволяє досить добре контролювати перебіг дерматомікозів, особливо при легкому та середньому ступені тяжкості

захворювання, значно зменшити системне фармакологічне навантаження на організм хворого, шляхом комбінування компонентів лікарського засобу та покращити якість життя. Отримані дані дозволяють стверджувати, що розробка МДФ у формі гелю з використанням клотримазолу є перспективною та затребуваною для лікування грибкових уражень.



Список літератури

1. Короленко, В. В. Сучасний стан проблеми мікозів та застосування сертаконазолу в їх лікуванні. В. В. Короленко. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2010. № 3 (38). С. 109–116.
2. Куц, Л. В. Мікози : навч. посібник. Л. В. Куц, О. М. Горпинська. Суми : Сумський державний університет, 2019. 83 с.
3. Сайт Державний реєстр лікарських засобів України URL: <http://www.drta.com.ua/> [дата звернення: 4.10.2022].
4. Половко, Н. П. Вивчення стабільності гелю клотримазолу. Н. П. Половко. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології* : зб. наук. пр. 2013. Вип. 4. С. 183-188.
5. Antifungal efficacy in the treatment of vulvovaginal candidiasis: Вувегал негітот мет-аналіз / F. Qiu, Q. Wang, S. Zhang et al. // Infect. Drug Resist. – 2018. Vol. 11. P. 1893-1901. <https://doi.org/10.2147/IDR.S175588>
6. Fitosazole drubryaks in urethra shfants: a systematis review / I. F. D. S. Rios, P. A. M. Samargos, L. P. Correa, R. M. C. Romaneli // Braz. J. Infect. Dis. 2017. Vol. 21 (3) P. 333-338. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.01.008>

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ЛЮДИНИКІВ НА

ОСНОВІ ЗООЛОГІЧНИКА КАНАДСЬКОГО ЕКСТРАКТУ РІДКОГО

Ivanova V. S., Kravchenko A. I., Kovaleva T. M., Kovalyukova I. S.

Nationalnyy farmaceutychnyy universitet, m. Kharkiv, Ukraine

Вступ. Серед запальних захворювань порожнини рота особливе місце займають захворювання пародонту. Інтенсивність і поширеність захворювань пародонту на Україні збільшується з кожним роком. Відомо, близько 95 % дорослого населення і 80 % дітей мають ознаки запальних захворювань пародонту [1].

Для лікування та профілактики захворювань даної групи використовуються як синтетичні препарати, так і препарати рослинного походження. Серед лікарської рослинної сировини при виробництві фитопрепаратів для профілактики та лікування захворювань пародонту перспективним є сировина зооутрушника канадського. Даний вид сировини проявляє антибактеріальну, протипаліщну та антіоксидантну дії, впливаючи на етіологічні та патогенетичні фактори розвитку захворювань порожнини рота. Як лікарської форми використовуються ополіскувачі, бальзами, гелі, півники, а також люддинки [2].

Люддинки – це тверда дозована лікарська форма, одержувана способом розподілення у відповідній основі, і призначена для розсмоктування з метою надання місцевої дії в порожнині рота і глотки. Люддинки готують методом вигинання шляхом натрівання та застигання. Як правило маса люддинки

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

Сертифікат № 198

Цим засвідчується, що

Тверда Ж. Ю.

брав(ла) участь у X Міжнародній науково-практичній конференції

“Сучасні досягнення фармацевтичної

технології і біотехнології”

10-11 листопада 2022 р.

Ректор НФаУ, проф.



Алла КОТВИЦЬКА

м. Харків, Україна, онлайн



Сучасні досягнення
фармацевтичної технології і
біотехнології

X Міжнародна науково-практична конференція
10-11 листопада 2022 р.

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

Жанни ТВЕРДОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень» 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: гель, гелеутворювачі, мікози, екстемпоральні лікарські засоби, м'які лікарські форми.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
 - проаналізувати й узагальнити дані літератури з етіопатогенезу та фармакотерапія дерматомікозів;
 - вивчити асортимент протигрибкових препаратів для лікування захворювань шкіри, представлених на фармацевтичному ринку України;
 - проаналізувати технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів;
 - обґрунтувати вибір оптимальної основи гелю для лікування грибкових уражень шкіри;
 - розробити склад лікарської форми. вивчення структурно-механічних властивостей розробленого гелю.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць 7, рисунків 3.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, 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

Жанна ТВЕРДА

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.	Тверда Жанна Юріївна	Розробка складу екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень	Development of the composition of an extemporaneous gel for the treatment of fungal lesions	ас. Зуйкіна Е. В.	доц. Семченко К. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри 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**

Жанни ТВЕРДОЇ

**на тему: «Розробка складу екстемпорального гелю для лікування
грибкових уражень».**

Актуальність теми. За даними ВООЗ, кожен п'ятий житель нашої планети страждає на грибкові захворювання шкіри та її придатків. Найбільш поширені дерматомікози (оніхомікози) - ураження грибами нігтьових пластинок кистей та стоп. При цьому кількість таких хворих у всьому світі, у тому числі й в Україні, щороку зростає. Тому дослідження у напрямку розробки нових МЛФ є безумовно актуальними для лікування грибкових уражень шкіри.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результатом представленої кваліфікаційної роботи є розробка складу та технології отримання екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень шкіри.

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

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Жанни ТВЕРДОЇ 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

№ 109058 від «8» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Твердої Жанни Юріївни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень / Development of the composition of an extemporaneous gel for the treatment of fungal lesions», 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

6%

19%

РЕЦЕНЗІЯ

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

Жанни ТВЕРДОЇ

на тему: «Розробка складу екстемпорального гелю для лікування
грибкових уражень».

Актуальність теми. Сьогодні в медицині використовуються різноманітні за характером та призначенням лікарські засоби. Проте, потреба в нових, ефективних і доступних лікарських препаратах, які володіють фунгістичною дією та можуть використовуватися для лікування дерматомікозів різною етіології, є актуальною, а дослідження з її вирішення – нагальні та затребувані.

Теоретичний рівень роботи. Проаналізовані дані наукової літератури щодо технології виготовлення та контролю якості м'яких лікарських засобів. Проведено аналіз асортименту м'яких лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. Обґрунтовано актуальність розробки екстемпоральної м'якої лікарської форми у формі гелю для лікування грибкових уражень шкіри.

Пропозиції автора з теми дослідження. Обґрунтовано склад та технологію виготовлення екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень шкіри.

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 Жанни ТВЕРДОЇ може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент _____

доцент Катерина СЕМЧЕНКО

«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 Фс18(4,5з)-026
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Жанна ТВЕРДА з
доповіддю на тему «Розробка складу екстемпорального гелю для лікування
грибкових уражень» (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 Жанна ТВЕРДА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу екстемпорального гелю для лікування грибкових уражень»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Жанна ТВЕРДА 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 Жанна ТВЕРДА 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

« 09 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/