

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме «РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ ПАСТЫ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТИТОВ»**

Выполнил: соискатель высшего образования группы
Фм17 (4,10д)и - 08
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Дайае ЭЛЬХАМРАУИ МОХАМЕД

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры технологии лекарств, к.фарм.н., доцент
Анна ЮРЬЕВА

Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры заводской технологии лекарств, к.фарм.н.,
доцент Наталия ГЕРБИНА

Харьков – 2022 год

АНОТАЦІЯ

В магістерській роботі доведена актуальність створення дерматологічної пасты з цинка оксидом для використання в терапії дерматитів. На основі вивчення органолептичних, фізико-хімічних і мікробіологічних показателів зразків обґрунтований раціональний склад пасты. Органолептичні, фізико-хімічні і мікробіологічні показателі модельних зразків визначені за відповідними методиками ГФУ. Вивчена стабільність розробленого екстемпорального лікарського засобу впродовж 3 місяців. Робота викладена на 51 сторінках, включає 8 таблиць, 2 рисунки, 61 джерело літератури.

Ключові слова: паста, дерматит, мажева основа, цинка оксид.

ANNOTATION

The master's thesis proves the relevance of creating a dermatological paste with zinc oxide for use in the treatment of dermatitis. Based on the study of organoleptic, physicochemical and pharmaco-technological parameters of the samples, the rational composition of the paste is substantiated. Organoleptic, physicochemical and microbiological parameters of model samples were determined according to the relevant methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The stability of the developed extemporaneous drug for 3 months was studied. The work is set out on 51 pages, includes 8 tables, 2 figures, 61 references.

Key words: paste, dermatitis, ointment base, zinc oxide.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I.	
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕРМАТИТОВ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	8
1.1. Дерматиты: классификация, лечение.....	8
1.2. Пасты, особенности технологии и применения.....	16
1.3. Анализ рынка лекарственных препаратов для лечения дерматитов на фармацевтическом рынке Украины	19
ВЫВОДЫ	22
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
ГЛАВА II.	
ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	23
2.1. Объекты исследования	23
2.1.1. Характеристика действующих веществ	23
2.1.2. Характеристика вспомогательных веществ	24
2.2. Методы исследования	27
ВЫВОДЫ	30
ГЛАВА III.	
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ ПАСТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТИТОВ	31
3.1. Цинка оксид в составе экстемпоральных лекарственных средств для лечения дерматитов.....	31
3.2. Применение рыбьего жира в медицине.....	35
3.3. Разработка состава экстемпоральной пасты с цинка оксидом.....	39
3.4. Разработка технологии экстемпоральной пасты с цинка оксидом	41
3.5. Физико-химические и микробиологические показатели качества	

разработанной пасты	45
3.6. Исследование стабильности пасты.....	48
ВЫВОДЫ.....	50
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	51
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	53

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Под влиянием разных факторов внешней среды и по ряду других причин на коже взрослого человека может появиться раздражение вследствие воспалительного процесса. Дерматит является воспалением кожного покрова разной этимологии, проявляющейся у представителей разных возрастных групп.

Патологии кожи (дерматозы) – это большой ряд приобретенных или наследственных заболеваний. По Международной классификации болезней они относятся к классу «Болезни кожи и подкожной клетчатки». По своей значимости и распространенности дерматозы (атопический дерматит, контактный дерматит, псориаз, экзема и т.п.) занимают 5-е место среди всех учтенных нозологий [30, 37].

В Украине за последние десять лет наблюдается постепенное увеличение заболеваемости и распространенности дерматита среди детей от 0 до 14 лет и взрослых. Статистика свидетельствует о недостаточно тщательном учете пациентов, страдающих дерматитом, и нередко, неправильной интерпретации диагнозов. Дебют заболевания чаще всего имеет место в раннем детском возрасте. У детей дерматит впервые проявляется до 6 месяцев в 45% случаев в течение первого года жизни – 60% и до 5 лет – в 85% случаев [7, 9].

Анализ статистических данных за 2007-2017 гг. выявил значительный уровень заболеваемости аллергическими болезнями кожи и псориазом в Украине. Заболеваемость контактным дерматитом в Украине (на 100 тыс. населения) постепенно возростала с 629,0 (2002 г.) до 687,1 (2017 г.). Следовательно, удельный вес заболевания вырос с 15,6% до 18,4%.

Заболеваемость atopическим дерматитом в Украине (на 100 тыс. населения) выросла с 74,1 (2002 г.) до 89,8 (2017 г.). Удельный вес данного заболевания вырос с 1,8% до 2,4%. Заболеваемость псориазом в Украине (на 100 тыс. населения) в этот период находилась на уровне 29,1 (2002 г.) и 30,0 (2017 г.).

По данным А. В. Буяновой, Л. А. Химейчук, Н. Ю. Сенишин, рост заболеваемости аллергодерматозом у детей и взрослых во многих странах мира, в частности в Украине, связан с факторами среды, такими как:

- загрязненная отходами промышленных предприятий окружающей среды;
- использование химических веществ в сельском хозяйстве и пищевой промышленности,
- а также нарушениями правил гигиены питания, особенно в детском возрасте[20].

Поиск биологически активных соединений, а также расширение ассортимента лекарственных препаратов для местной терапии дерматитов является актуальной задачей современной фармации. В этом аспекте цинка оксид остается перспективным активным фармацевтическим ингредиентом для изучения и создания на его основе экстемпоральных лекарственных средств, в частности, дерматологической пасты.

Цели и задачи исследований

Теоретически и экспериментально обосновать состав экстемпоральной дерматологической пасты для лечения дерматитов.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

- проанализировать литературные данные о современном состоянии лечения дерматитов;
- провести анализ фармацевтического рынка Украины на наличие лекарственных средств для местного лечения дерматитов;
- теоретически и экспериментально обосновать состав и технологию новой экстемпоральной пасты из цинка оксидом;
- изучить стабильность разработанной пасты.

Научная новизна

Впервые разработан состав и технология экстемпоральной пасты для

применения в местной терапии дерматитов.

Предмет исследования.

Теоретические и экспериментальные исследования выбора активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ при создании экстемпоральной пасты с цинка оксидом для местного лечения дерматитов.

Практическое значение полученных результатов.

Предложен рациональный состав экстемпоральной пасты с цинка оксидом для применения в лечении дерматитов. Научно обоснована оптимальная технология производства пасты в условиях аптеки.

Структура и размер квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (главы 2 и 3), общих выводов, списка литературных источников, приложений. Работа изложена на 51 странице, включает 8 таблиц, 2 рисунка, 61 источник литературы.

ГЛАВА I

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕРМАТИТОВ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

1.1. Дерматиты: классификация, лечение

Дерматиты встречаются довольно часто у рабочих промышленных предприятий и в быту. Заболевание возникает при контакте с облигатными раздражителями, химикатами, от воздействия высокой и низкой температуры, солнечных лучей и т.д. Задача врача состоит в своевременной диагностике, правильном и эффективном лечении, профилактике.

Проблема лекарственных дерматитов и медикаментозной токсидермии в последнее время очень актуальна в связи с продажей в аптеках большого количества медикаментов, чрезмерной рекламе фармацевтических фирм, распространенного среди населения самолечения, очень часто необоснованного и длительного самостоятельного приема лечебных средств, а также назначением иногда необоснованно богатой. количества препаратов врачом [7, 9, 22, 23].

Экзематозные поражения кожи широко распространены группой дерматологической патологии. Своевременная диагностика, выявление провоцирующих факторов на производстве в быту позволяет скорректировать условия жизни пациентов с этой патологией. Индивидуально подобранный режим, диета, устранение контактов с вредными веществами позволяет снизить частоту рецидивов и сократить период нетрудоспособности.

Воспаление кожи или дерматит сопровождается покраснением, зудом, отеком участка кожного покрова. При этой патологии также встречаются пузырьки и образуются на их поверхности корки.

Кожный дерматит – общий термин, указывающий на воспаление. Оно может иметь разные причины и формы. Примером заболевания служит экзема, себорея, поражение кожи при контакте с любым веществом.

Эта распространенная патология существенно снижает качество жизни человека, вызывая не только неприятные признаки, но и ограничивая социальную активность пациента. Лечение дерматита должно быть комплексным и продолжительным, только в этом случае возможно устранение признаков болезни [31, 35, 40].

Классификация дерматита

Различают несколько форм заболевания, имеющих разные причины, механизмы развития, проявления и лечения. Чтобы понять, как лечить дерматит, необходимо сначала уточнить диагноз. Правильно классифицировать патологию может только специалист.

Основные виды болезни:

- простой (контактный), в том числе пеленочный дерматит;
- аллергический;
- экзема;
- токсидермия;
- многоформная эритема.

Симптомы и диагностика дерматита

Симптомы дерматита могут протекать по-разному в зависимости от формы болезни:

Экзема, атопический дерматит у детей проявляются как красная сыпь в локтевых и подколенных ямках, на шее. При расчесывании могут образовываться корки.

Сыпь при контактном дерматите возникает только на участке тела, контактировавшего с раздражителем. Сыпи имеют красный цвет, могут вызвать зуд и жжение, появление пузырьков [47-50].

Себорейный дерматит волосистой части головы проявляется образованием чешуек, покраснением и шелушением кожи. Такая форма болезни может появиться и на лице, верхней части груди или спины, в том числе и у грудных детей.

Периоральный дерматит характеризуется появлением сыпи, мелких пузырьков, краснотой и отеком околоушной области. Такой дерматит на лице нередко связан с неправильным употреблением наружных гормональных препаратов при розацеа и угревой сыпи. У детей он возникает при обильном слюнотечении во время прорезывания молочных зубов.

Причины дерматита у детей и взрослых

Заболевания вызывают различные внешние и внутренние причины дерматита:

- атопический дерматит связан с комплексом факторов – сухостью кожи, генетическими изменениями, иммунной дисфункцией, бактериальным загрязнением кожи, условиями окружающей среды;
- контактный дерматит является результатом непосредственного воздействия одного из множества раздражителей – ядовитых растений, никеля, чистящих средств, консервантов, парфюмерных ароматов и т.п.;
- себорейный дерматит вызван паразитированием грибков в сальном секрете кожи [8, 13, 20, 21].

Факторы риска заболевания:

Возраст.

Заболевание может возникать в любом возрасте, но аллергический дерматит обычно начинается в детстве.

Наследственная склонность.

Атопический кожный воспалительный процесс у ребенка более вероятен, если у одного или обоих его родителей есть аллергические заболевания.

Аллергические болезни и астма.

Люди с такими заболеваниями обладают большой вероятностью развития атопического поражения кожи.

Профессия

Риск контактного дерматита увеличивается при работе с металлами, растворителями, моющими средствами, лекарственными препаратами.

Болезни, сопровождающие.

Риск себореи увеличивают сердечную недостаточность, болезнь Паркинсона, ВИЧ-инфекцию [41, 46-50].

Первый шаг в терапии заболевания – определение его типа и устранение причины. При любом виде болезни рекомендуется специальная диета при дерматите. Она подразумевает исключение пищевых аллергенов (рыбы, шоколада, морепродуктов, яичного белка и т.п.), введение в рацион кисломолочных напитков, растительной клетчатки, витамина D. Правильно подобрать диету можно после аллергологического обследования с выявлением аллергена, вызывающего дерматит.

При слабой степени воспаления в лечение включают мазь от дерматита, содержащую глюкокортикоиды, и антигистаминные препараты для приема внутрь. Присоединение вторичной бактериальной инфекции требует назначения антибиотиков. Тяжелые формы болезни лечатся с применением гормональных инъекций.

При себорейном дерматите используются шампуни от перхоти, содержащие салициловую кислоту, пиритион цинка, кетоконазол, серу или селен.

Лечение дерматита у взрослых и детей можно дополнять народными методами. Наиболее эффективны из домашних рецептов: отвар рисовых отрубей для обработки кожи при аллергической форме и экземе; масло чайного дерева, смягчающее и дезинфицирующее кожу; рыбий жир в виде капсул для

приема внутрь; сок листьев алоэ, хорошо увлажняющего кожу, для компрессов [51-55].

Профилактика дерматита. Дерматит – заболевание полиэтиологическое, возникает под действием разнообразных внешних и внутренних факторов. Полностью устранить риск его развития невозможно. Для снижения вероятности развития дерматитов используются следующие меры профилактики:

- ограничение контакта с раздражающими веществами;
- снижение аллергенной нагрузки на организм;
- профилактика солнечных и других видов ожогов;
- соблюдение норм личной и профессиональной гигиены.

Здоровая кожа человека имеет защитную функцию, но при длительном воздействии агрессивных веществ или при понижении иммунитета защитные свойства кожи снижаются, вследствие чего возникают дерматиты [7, 14, 17].

Важное значение при применении топических лекарственных средств имеет выбор их лекарственной формы.

Так, в острой фазе заболевания (эритема, отек, везикулы, выраженный зуд) следует применять эмульсии, лосьоны, гели, реже кремы. В под острой фазе (вскрытие везикул, экссудация, корочки, перхоть) лучше использовать кремы. Мази показаны в хронической фазе АД, для которой характерны перхоть, трещины, лихенификация и дисхромия кожи [7].

Поскольку клиническое течение дерматитов часто осложняется присоединением к аллергическому воспалению вторичной бактериальной и грибковой флоры, возникает назначение больным соответствующих лекарственных средств.

К наиболее частым триггерам и безусловным патогенам при дерматитах, в частности атопического, относят *Staphylococcus aureus*, который колонизирует кожу у 95 % пациентов только у 5 % здоровых лиц.

Местное и системное использование антибактериальных препаратов временно снижает степень колонизации *Staphylococcus aureus*.

Больным дерматитом с колонизацией кожи указанным патогеном лучше назначать антибактериальные препараты местно. Для этого можно применять комбинированные препараты (топический глюкокортикостероид с антибиотиком и/или противогрибковое средство) для местного использования. Системное назначение антибиотиков может быть оправдано только у пациентов с подтвержденной бактериальной инфекцией кожи. Длительное назначение антибиотиков в других целях (например для лечения устойчивых к стандартной терапии форм дерматитов) противопоказано [1, 4, 56-58,].

Существуют данные относительно высокой эффективности при рецидивирующей пиодермии комбинации полиоксидония и диуцифона.

Важным этапом лечения больных дерматитом является также коррекция сопутствующей патологии и очагов хронической инфекции. Среди выявленных нарушений у таких пациентов ведущее место занимают заболевания пищеварительного тракта, в частности дисбактериоз кишечника и гельминтозы, нарушение состояния иммунной системы.

Для их лечения следует использовать пробиотики, особенно с высоким содержанием лактобактерий, средства для дегельминтизации (мебендазол/альбендазол), иммунокорректирующие средства (плазмаферез, тимопентин, рекомбинантный γ -интерферон, пимекролимус/такролимус, циклоспорин А). В лечении дерматитов имеет значение и применение различных физических факторов: селективной фототерапии, УФ-терапии [7, 53, 58, 60].

В терапии дерматитов используют принцип "ступенек". По рекомендациям EAACI/AAAAI/PRACLALL consensus Report, выбор того или иного метода терапии зависит от тяжести заболевания:

- на I ступенке (только сухость кожи) применяют увлажняющие и

смягчающие средства, элиминацию триггеров;

- на II строчке (легкие или умеренные симптомы) назначают топические глюкокортикостероиды низкой или средней активности и/или ингибиторы кальциневрина (пимекролимус/такролимус);

- на III строчке (умеренные или выраженные симптомы) применяют топические г средней или высокой активности, а после стабилизации процесса – ингибиторы кальциневрина (пимекролимус/такролимус);

- на IV строчке (тяжелый, не поддающийся лечению) назначают системные иммуносупрессоры и фототерапию [7, 15, 16, 18].

Наружная противовоспалительная терапия состоит из применения топических лекарственных форм.

Требования к внешней терапии:

- устранение или уменьшение зуда;
- извлечение воспалительных реакций и стимулирование репаративных процессов в коже;
- предупреждение и устранение вторичного инфицирования; • увлажнение и смягчение кожи;
- восстановление защитных свойств кожи.

Основные принципы применения средств для наружной терапии:

- достаточная сила действия лекарственных средств;
- достаточная доза лекарственных средств;
- правильное применение лекарственных средств [27, 32, 36, 42].

Наиболее выраженный противовоспалительный эффект при острых и хронических заболеваниях кожи дают топические кортикостероиды; однако в условиях неправильного применения они дают и наиболее значительные побочные эффекты. Осложнения от нерационального использования топических кортикостероидов делят на две группы – топические и системные [20].

К кожным осложнениям, провоцируемым применением кортикостероидов внешнего действия, относятся:

- активация условно-патогенной флоры;
- развитие стрепто- и стафилодермий, кандидоза;
- обострение герпесвирусной инфекции;
- *Tinea incognito* (атипичная клиническая картина дерматомикоза);
- стероидная эритема, телеангиэктазии, стероидные акне или розацеа, периоральный дерматит;
- развитие атрофии кожи и стрия;
- возникновение гипертрихоза, гипопигментации, фотосенсибилизации;
- нарушение трофики тканей и медленное заживление ран [28-30, 33, 34, 43]. При высокой биодоступности топического кортикостероида и пролонгированного его применения (особенно на широкие участки кожи и/или под окклюзионные повязки) значительно увеличивается риск возникновения системных побочных эффектов, таких как:

- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая супрессия;
- развитие синдрома Иценко-Кушинга;
- задержка роста у детей;
- артериальная гипертензия;
- влияние на внутричерепное давление;
- гипергликемия;
- ожирение;
- гипокальциемия;
- остеопороз;
- септический некроз головки бедренной кости;
- глаукома, катаракта и т.д. [20, 37, 38, 45, 56].

Именно поэтому топические кортикостероиды следует назначать по строгим показаниям, при установленном точном диагнозе обострения

аллергического заболевания кожи с наличием выраженных воспалительных явлений, с последующим переходом на нестероидные противовоспалительные средства.

Таким образом, можно считать, что дерматиты у разных больных имеют определенные особенности клинического течения, требующие индивидуального подхода к диагностике и лечению этого заболевания с учетом формы, стадии, тяжести кожного поражения, наличия респираторных симптомов, сопутствующих заболеваний, возраста пациентов, состояния их иммунной системы [7, 20, 39, 61]. Только такой комплексный подход поможет сохранить относительно высокое качество жизни больных и улучшить прогноз по дерматитам.

1.2. Пасты, особенности технологии и применения

Паста – это разновидность мази тестообразной смеси с содержанием порошкообразных лекарственных веществ не менее 20 %. Количество сухого вещества в пастах не должно превышать 60-65%. Пасты, равно как и мази, содержат в своем составе лекарственные вещества и основание.

Пасты, как суспензионный тип мазей, изготавливают в условиях аптек путем тщательно растирания лекарственных веществ в теплой ступке с достаточным количеством расплавленного основания (примерно равным половине массы твердой фазы), после чего добавляют остальное основание. В процессе перемешивания нужно несколько раз снимать массу стенки ступки и пестика [24].

Главной особенностью паст является более длительное удержание на месте нанесения по сравнению с мазями. Это происходит за счет окружения частиц измельченного вещества толстым слоем основания и вследствие размягчения, а не плавления пасты под действием температуры человека. Пасты наносят путем намазывания или наложения в виде аппликаций [18].

Жировыми основаниями для паст служат такие же основания, что и для мазей: *Vaselinum*, *Lanolinum*, *Adeps suillus depuratus*, *unguentum Glycerini*, *unguentum Naphthalani*, *unguentum Cetacei*.

Определенную роль в приготовлении паст играют прилагаемые к составу воски. Воски – это сложные эфиры жирных кислот и высших одноатомных спиртов. Воски химически инертны, и большинство из них хорошо смешиваются с водой, сплавляются с жирами и углеводами и служат для уплотнения мазей и повышения их вязкости.

К воскам относятся ланолин безводный и пчелиный воск.

Ланолин безводный – это животный воск, представляющий собой густую, вязкую буро-желтую массу со своеобразным запахом и отличающийся от других восков высоким содержанием стероидов (в частности, холестерина). Ланолин хорошо впитывается в кожу и оказывает смягчающее действие. По свойствам ланолин близок к кожному салу человека. В химическом отношении он достаточно инертен, нейтрален и устойчив при хранении. Самым ценным свойством ланолина является эмульгированность до 180-200 % (от собственной массы) воды, до 140 % глицерина и около 40 % этанола (70 % концентрации) с образованием эмульсий типа вода в масле. Добавки небольшого количества ланолина к жирам и углеводородам резко увеличивают их способность смешиваться с водой и водными растворами. Недостатками безводного ланолина как основы является высокая вязкость и трудности намазывания, что не позволяет применять его в чистом виде.

Пчелиный воск добывают выплавкой опорожненных пчелиных сот. Он представляет собой жесткую ломкую массу темно-желтого цвета с характерным медовым запахом и температурой плавления 62-68°C. При температуре 35°C он становится пластичным. Пчелиный воск обладает небольшими эмульгирующими свойствами и повышает поглощение жидкостей на водной основе.

Белый воск получают из желтого путем его отбеливания. По качеству он уступает желтому, так как при отбеливании загрязняется и частично прогоркает. Кроме того, он более хрупок.

Углеводородные основания по внешнему виду и консистенции схожи на жиры. Они представляют собой смеси твердых или жестких и жидких насыщенных углеводородов. Эти основы отличаются высокой химической стойкостью, стабильностью и совместимостью с большинством лекарственных веществ, однако они почти не всасываются кожей и тяжело с нее смываются [40].

Наиболее широко применяются следующие основы: вазелин, твердый парафин, вазелиновое масло, озокерит, церезин, искусственный вазелин, полиэтиленовые или полипропиленовые гели и нефть нафталанская рафинированная. Если порошкообразных лекарственных веществ в пасте менее 20 %, то необходимо добавлять индифферентные наполнители:

- крахмал пшеничный (*Amylum Triticum*),
- крахмал кукурузный (*Amylum Maydis*),
- крахмал картофельный (*Amylum Solani*),
- крахмал рисовый (*Amylum Oryzae*),
- тальк (магниева соль кремневой кислоты) (*Talcum*),
- белая глина (каолин) (*Bolus alba*),
- споры плауна (*Lusorodium*). Классификация паст представлена на рис. 1

[40].

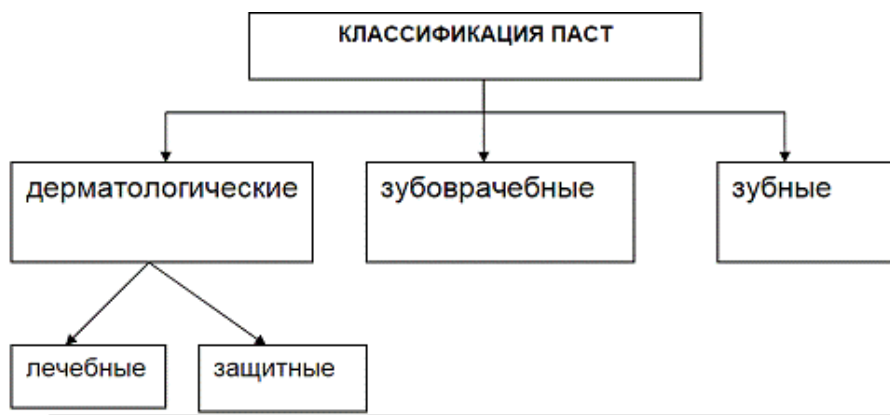


Рис. 1.1. Классификация паст.

1.3. Анализ рынка лекарственных препаратов для лечения дерматитов на фармацевтическом рынке Украины

Группа препаратов для лечения дерматитов по АТС-классификации представлена D02A «Препараты со смягчающим и защитным действием».

В эту группу входят

- D02A B Препараты цинка
- D02A C Препараты жиров и мягкого парафина
- D02A E Препараты карбамида
- D02A F Препараты салициловой кислоты
- D02A X Другие смягчающие и защитные средства

Ассортимент лекарственных препаратов на основе цинка, оказывающих смягчающее и защитное действие, представлен в таблице 1.1 [11].

Таблица 1.1

Ассортимент лекарственных препаратов цинка (D02B)

№ з/п	Название / производитель	Лекарственная форма	АФИ
1	СУДОКРЕМ / Тэва Украина	Крем	Цинка оксид Бензил бензоат Спирт бензиловый Бензил циннамат
2	Цинковая мазь / АО «Лубныфарм»	Мазь	Цинка оксид
3	Цинковая мазь / Виола	Мазь	Цинка оксид
4	Цинковая мазь / ООО «Тернофарм»	Мазь	Цинка оксид

Как видно из результатов исследования фармацевтического рынка группы препаратов цинка, их количество незначительно и представлено двумя препаратами, а именно мазью оксида цинка (10 %) и комбинированным кремом с цинком оксидом (15,25 %).

Следующая группа D02A C "Препараты жиров и мягкого парафина" представлена главным образом вазелином (Фитофарм, Виола, Красная звезда, ООО "ДКП "Фармацевтическая фабрика").

Группа «Препараты салициловой кислоты» (D02A F) содержит 2 препарата: салицилово-цинковая паста, в состав которой входит кислота салициловая и цинка оксид, а также салициловая мазь с разным содержанием салициловой кислоты (2%, 5%, 10%).

Последняя группа препаратов, которая также используется в терапии дерматитов – это «Другие смягчающие и защитные средства» D02A X. Ассортимент этой группы представлен препаратами: глицерин, дермасан (глицерин, раствор аммиака 10%) и детская присыпка. В состав последнего препарата входит также оксид цинка в концентрации 10%.

Таким образом, анализ группы препаратов смягчающего и защитного действия, зарегистрированных на фармацевтическом рынке Украины, подтвердил достаточно ограниченный ассортимент лекарственных препаратов для терапии дерматитов. Наблюдается дублирование препаратов на основе оксида цинка различными производителями почти в одинаковых концентрациях, что обусловлено значительной эффективностью этого активного фармацевтического ингредиента в мягких лекарственных формах.

Зарубежный рынок препаратов цинка оксида представлен препаратами с его содержанием от 13 до 40 % (Деситин крем, мазь). Высокое содержание цинка оксида обуславливает уменьшение проявлений воспаления и раздражения кожи, смягчает и подсушивает ее. Список компонентов состава образует защитное покрытие на коже, благодаря чему уменьшается влияние

раздражающих факторов на пораженный участок кожи. Цинка оксид оказывает умеренное вяжущее действие, в результате чего препарат оказывает успокаивающее и защитное воздействие при экземе, дерматитах и шелушении кожи [18].

Следовательно, подтверждена перспективность использования цинка оксида в создании нового экстемпорального лекарственного средства для лечения дерматитов.

ВЫВОДЫ

1. В результате изучения и систематизации данных источников литературы доказана ограниченность рынка препаратов для лечения дерматитов и обоснована перспективность использования цинка оксида в терапии дерматитов.
 2. Рассмотрены классификация и преимущества мягких лекарственных форм в наружном лечении дерматитов, в частности паст.
 3. Изучив литературные данные по фармакологическому действию цинка оксида, проведя анализ фармацевтического рынка препаратов для лечения дерматитов, доказана актуальность и перспективность создания на его основе экстемпорального лекарственного препарата в виде пасты.
- .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

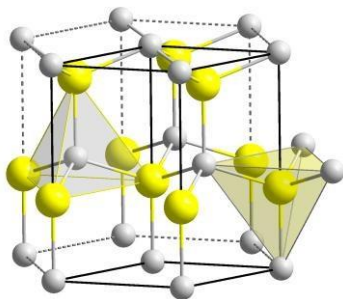
ГЛАВА II

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

2.1.1. Характеристика действующих веществ

Для создания нового экстемпорального средства было решено взять в качестве активного фармацевтического ингредиента – оксид цинка.



Цинка оксид (ГФУ, 2.0 изд., т.2. с. 712) – мелкий аморфный порошок белого или слегка желтовато-белого цвета, свободный от песчаных частиц, практически нерастворимый в воде и спирте 96%, растворяется в разбавленных минеральных кислотах. Хранят в плотно укупоренной таре.

Идентифицируют по пожелтению субстанции при сильном нагревании и исчезновении желтой окраски при охлаждении; реакциями на цинк. Количественно определяют по методу комплексонометрии.

Фармакологические свойства цинка оксида: смягчающее, защитное действие; при местном применении уменьшает проявления воспаления и раздражения кожи, смягчает и подсушивает; действие обуславливают компоненты препарата, образующие защитное покрытие на коже, благодаря чему уменьшается влияние мочи и других раздражающих веществ на пораженный участок кожи и предотвращается появление сыпи; препарат обеспечивает защиту от воздействия влаги; доказано, что применение препарата быстро дает заметные положительные результаты при сыпях у младенцев.

Показания: лечение и профилактика пеленочного дерматита, лечение дерматитов, экземы, опрелости, небольших термических и солнечных ожогов.

Применение цинка оксида: пеленочный дерматит у детей: с целью профилактики мазь наносить на чистую сухую кожу (под пеленки), особенно перед сном, для предотвращения возникновения раздражения кожи из-за длительного контакта с мокрыми пеленками; с лечебной целью мазь наносить на кожу тонким слоем 3 г/сут (при необходимости — при каждой смене пеленок) при появлении первых признаков гиперемии (покраснения кожи), опрелости или незначительного раздражения кожи; дерматиты, экзема, опрелости, термические и солнечные ожоги: мазь наносить тонким слоем на пораженную поверхность, при необходимости накладывать марлевую повязку; присыпку наносить на сухой участок опрелостей после купания и при замене пеленок; Срок лечения определяет врач в зависимости от характера и течения заболевания.

2.1.2. Характеристика вспомогательных веществ

Рыбий жир типа А (CAS 8001-79-4) - прозрачная маслянистая жидкость от светло-желтого до желтого цвета со слабым специфическим не сгоревшим запахом рыбы; плотность 0,917—0,930; индекс рефракции 1,477—1,484. Хранить в плотно закрытой оригинальной таре с минимальным контактом с воздухом, в прохладном, сухом и проветриваемом помещении подальше от источников тепла, открытого огня и защищенного от света.

Глицерин (ГФУ 1.2, с. 409) – вязкая, маслянистая на ощупь, бесцветная или почти бесцветная, прозрачная жидкость; очень гигроскопична; смешивается с водой и 96% этиловым спиртом, слабо растворяется в ацетоне, практически не растворяется в жирных и эфирных маслах.

Вода очищенная (ГФУ 1.1, с. 308-309) – бесцветная, прозрачная жидкость без запаха и вкуса, pH 5,0-7,0 (потенциометрически).

Вазелин (Vaselinum)(ГФУ 2.0, т. 2, с. 109)

Очищенная смесь полутвердых, твердых и жидких углеводородов, имеющих общую формулу C_nH_{2n+2} . Смесь углеводородов состоит, главным образом, из разветвленных и неразветвленных цепей, в ней могут быть некоторые циклические алканы и ароматические молекулы с боковыми цепями парафина.

Вазелин получают при переработке нефти из полутвердого остатка после паровой или вакуумной перегонки. Очистку вазелина осуществляют методом гидрогенизации под высоким давлением или обработкой сульфатной кислотой после фильтрации через адсорбенты. К готовому продукту может прилагаться определенный антиоксидант.

В фармацию введен в 1876 г.

Полупрозрачная, мягкая на ощупь масса белого или почти белого цвета, в расплавленном состоянии слегка флуоресцирующая в дневном свете. Вазелин – очищенная смесь твердых и жидких углеводородов, получаемых из нефти. Вазелин оказывает смягчающее влияние на кожу. При наружном применении вазелин практически не всасывается в системный кровоток. Вазелин является индифферентным веществом и поэтому не взаимодействует с другими лекарственными средствами.

Вазелин используется как мазевая основа и смягчающее вещество, которое плохо абсорбируется кожей; в смягчающих кремах для местного применения используют в концентрации 10–30 %, в эмульсиях – 4–25 %, мазях – до 100 %. Входит в состав не прилипающих марлевых лечебных повязок, содержащих АФИ.

Ланолин безводный (*Lanolinum anhydricum*) (CAS 8006-54-0) – вязкая, густая, жирная на ощупь масса коричнево-желтого цвета со слабым специфическим запахом.

Ланолин получают из шерстяного воска, являющегося продуктом деятельности желез кожи овец. Выделение шерстяного воска производят кислотным, флотационным, экстракционным, сепараторным, флотационно-кислотным методами. Химический состав ланолина является разнообразным: жирные кислоты (миристиновая, пальмитиновая, церитиновая), сложные эфиры, свободные спирты (n-алкоголи, изо-алкоголи), углеводороды (n-алканы), холестерин, изохолестерин.

Ланолин плохо растворим в воде, 95% этиловом спирте, хорошо – в эфире, бензоле, хлороформе, частично – в ацетоне; $t_{пл}$ находится в пределах 38–40; удельный вес 0,9 г/мл при 20°C. Плотность 0,932-0,945 г/см³ (температура 15 °C).

Ланолин применяют в качестве пластификатора, эмульгатора типа вода/масло (при изготовлении эмульсий), а также для изготовления гидрофобных мазевых оснований, суппозиториев, гелей, кремов, пластырей.

Ланолин хранят в герметично закрытых банках в прохладном, защищенном от света месте. Запрещается хранить ланолин в полиэтиленовых пленках и открытых емкостях.

Воск пчелиный (ГФУ, 2.4, С. 301) – получен после отбеливания желтого воска. Белые или желтовато-белые куски или просвечивающиеся пластины,



тонкие, мелкозернистые, матовые и не кристаллические на изломе; во время нагревания в руке становятся мягкими и пластичными. Имеет запах, подобный запаху желтого воска, однако слабее и не прогорклый; не имеет вкуса и не липнет к зубам.

Практически нерастворим в воде, частично растворяется в горячем этаноле

(90%, об/об) и полностью растворяется в жирных и эфирных маслах. Относительная плотность. Около 0.960. Температура каплепадения от 61 °С до 66 °С. Эфирное число от 70 до 85. Механические примеси не более 0.15%.

2.2. Методы исследования

Изучение органолептических показателей (ГФУ 2.0).

Проводили контроль внешнего вида и органолептических характеристик образцов (цвета, запаха, консистенции и др.).

Определение однородности (ГФУ 1.1, С. 511).

Проводили определение однородности модельных образцов исследуемой пасты по общеизвестной методике.

Идентификация цинка оксида.

К 0,5 г препарата прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты разбавленной *P*, нагревают на кипящей водяной бане до расплавления основания, охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр. К фильтрату добавляют 0,5 мл раствора калия ферроцианида *P*; образуется белая муть, переходящая при стоянии в течение 30 мин в осадок белого цвета или белого с зеленоватым или голубоватым оттенком цвета (цинк).

Идентификация гидрофобной основы.

5 г препарата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, добавляют 30 мл воды *P*, нагревают на кипящей водяной бане при взбалтывании в течение 15 мин и охлаждают. На поверхности образуется застывшая плотная жировая прослойка или комки (гидрофобное основание).

Определение рН.

Значение рН определяли потенциометрическим методом с использованием экстракции: 1,0 г пасты помещали в коническую колбу

емкостью 150 мл, добавляли 100 мл воды, перемешивали в течение 10 мин с помощью стеклянной палочки. Полученный раствор фильтровали через фильтр «синяя лента», первые порции фильтрата отбраковывали. Определяли рН водного подъемника по методике, описанной в ДФУ, п. 2.2.3 «Потенциометрическое определение рН».

Количественное определение цинка оксида

Около 0,25 г (точная навеска) препарата помещают в колбу емкостью 250 мл, добавляют 25 мл кислоты разведенной серной *P*, нагревают на кипящей водяной бане, до полного растворения препарата. Полученный раствор охлаждают, добавляют 50 мл воды *P* и нейтрализуют раствором аммиака *P* (индикатор – 0,2 мл раствора 1 г/л метилового красного *P* в 90% спирте *P*), добавляют 10 мл хлороформа *P*, 10 мл аммиачного буферного раствора рН 10 *P* и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до появления синей окраски водного раствора (индикатор – 0,1 г протравного черного 11 индикаторной смеси *P* или 0,2 мл раствора 2 г/л протравного черного 11 *P* в 96% спирте *P*).

Содержание цинка оксида (*X*) в граммах, в 1 г препарата, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{n \cdot k \cdot 0,00469}{m}$$

где: *n* – объем 0,05 М раствора натрия эдетата, израсходованного на титрование препарата, мл;

k – поправочный коэффициент к молярности 0,05 М раствора натрия эдетата;

0,004069 – количество цинка оксида, что соответствует 1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата

m – масса навески препарата, г;

Содержание ZnO (цинка оксида) в 1 г препарата должно быть от 0,3800 до 0,4200.

Примечание.

Приготовление 0,05 М раствора натрия эдетата.

18,8 г натрия эдетата растворяют в воде и доводят объем раствора водой *P* до 1000 мл.

Установка титра.

Около 3,27 г (точная навеска) цинка *P* растворяют в 40 мл кислоты серной разведенной в мерной колбе емкостью 1000 мл и после растворения доводят объем раствора водой *P* до метки.

Точно отмеривают из бюретки 25 мл приготовленного раствора цинка, добавляют 5 мл аммиачного буферного раствора *P*, около 0,1 г протравного черного 11 индикаторной смеси *P* или 0,2 мл раствора 2 г/л протравного черного 11 *P* в 96% спирте *P*, 7 воды *P*, перемешивают до растворения индикатора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до перехода фиолетового окрашивания в ярко синий (без фиолетового оттенка).

Поправочный коэффициент рассчитывают по формуле:

$$k = \frac{25 \cdot m}{3,269 \cdot n},$$

где: *m* - масса навески цинку, г;

n – объем 0,05 М раствора натрия эдетата, израсходованный на титрование, мл.

ВЫВОДЫ

1. В качестве объекта исследования использовали цинка оксид с целью проведения дальнейших исследований по созданию экстемпоральной пасты смягчающего, защитного действия, а также вспомогательные вещества (рыбий жир, ланолин, вазелин, воск пчелиный, глицерин).
2. При разработке экстемпоральной пасты на основе цинка оксида были использованы органолептические и физико-химические методы исследования.

ГЛАВА III

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ ПАСТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТИТОВ

3.1. Цинка оксид в составе экстемпоральных лекарственных средств для лечения дерматитов

Необходимым и важным лечебным компонентом для лечения заболеваний кожи является оксид цинка. Широкое применение оксида цинка в современной медицине и косметологии обуславливается его многофункциональностью, большим диапазоном действия и отличными лечебными свойствами. Обладая SPF 15 (защитный фильтр), оксид цинка часто используется в солнцезащитной косметике. Основной принцип действия – отклонение, а не поглощение ультрафиолетовых лучей, что обеспечивает более безопасный и щадящий эффект защиты кожи [25].

Цинка оксид (CAS 1314-13-2) – противовоспалительное средство для местного применения представляет собой белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок без запаха. Поглощает из воздуха углекислый газ. Практически нерастворим в воде и этаноле, растворим в разбавленных минеральных кислотах и уксусной кислоте, в растворах щелочей. При нагревании становится желтым, после охлаждения снова белеет.

Фармакологическое действие – антисептическое, вяжущее, подсушивающее.

Образует альбуминаты и денатурирует белки. При нанесении на пораженную поверхность кожи уменьшает выраженность экссудативных процессов, устраняет местные проявления воспаления и раздражения; обладает адсорбирующим действием, образует защитное покрытие на коже, уменьшающее влияние на нее раздражающих факторов. Применяют наружно в

виде присыпки, мази, пасты, линимента.

Показания к применению цинка оксида

Дерматит, в т.ч. пеленочный дерматит (лечение и профилактика), опрелость, потница; поверхностные раны и ожоги (в т.ч. солнечные ожоги, порезы, царапины), язвенные поражения кожи (в т.ч. трофические язвы), пролежни; экзема на стадии обострения, стрептодермия.

Древние египтяне еще пять тысяч лет назад использовали цинковую мазь, как средство для заживления ран. 100 лет назад учеными было доказано, что цинк – необходимый элемент как для растений, так и для людей. Он принимает участие в синтезе коллагена, жизненно важного элемента для заживления и восстановления клеточных тканей.

Оксид цинка широко применяется в медицине благодаря своему сильному противовоспалительному действию при различных воспалениях кожи. Препарат называется цинковыми белилами. Благодаря способности притягивать воду, мази на основе цинка оксида сохраняют рану сухой, дезинфицируют ее и оказывают легкое вяжущее воздействие на нее.

Цинковые мази эффективны при мозолях и поверхностных трещинах на ногах. Оксид цинка используют в составе медицинских пластырей.

При пеленочной сыпи у детей применяют препараты оксида цинка, которые предотвращают влияние мочи и других раздражающих факторов на кожу, а также смягчают воспаление кожи.

Оксид цинка входит в состав средств с защитным эффектом при экземе и шелушении кожи [12, 44, 59].

Он является основным действующим веществом в мягких лекарственных формах аптечного и промышленного производства, таких как цинковая паста, салицилово-цинковая паста Лассара, мазь Теймурова, а также различных суппозиториях. Входящий в рецептуры препаратов для жирной и проблемной кожи, обеспечивает сужение кожных пор и способствует уничтожению угревой

сыпи [11, 25, 26].

В таблице предложены наиболее употребительные экстенпоральные прописи для лечения дерматитов [25, 26].

Таблица 3.1

Список экстенпоральных прописей для лечения дерматитов

<p><i>Rp.: Acidi borici</i> <i>Picis liquidae ana 1,2</i> <u><i>Pastae Zinci 60,0</i></u> <i>Misce, fiat unguentum. Da.</i> <i>Signa: Антисептическая,</i> <i>противовоспалительная</i> <i>мазь при атопическом</i> <i>дерматите</i></p>	<p><i>Rp.: Atropini sulfatis 0,05</i> <i>Dimedroli 0,3</i> <i>Tincturae Valerianae</i> <i>Tincturae Convallariae ana 2,5</i> <i>Unguenti Naphthalani 1,5</i> <u><i>Pastae Zinci 30,0</i></u> <i>Misce, fiat unguentum. Da.</i> <i>Signa: Для лечения</i> <i>дерматита.</i></p>
<p><i>Rp.: Sol. Dimedroli spirituosae 10%15 ml</i> <i>Pastae Lassari 15,0</i> <i>Misce, fiat unguentum. Da.</i> <i>Signa: Для лечения</i> <i>дерматита</i></p>	<p><i>Rp.: Acidi borici 1,2</i> <u><i>Pastae Zinci 60,0</i></u> <i>Misce, fiat unguentum. Da.</i> <i>Signa: Антисептическая,</i> <i>противовоспалительная мазь</i> <i>при атопическом дерматите.</i></p>
<p><i>Rp.: <u>Zinci oxydi</u></i> <i>Unguenti Naphthalani ana 5,0</i> <i>Tincturae Convallariae</i> <i>Tincturae Calendulae ana 5 ml</i> <i>Misce, fiat unguentum. Da.</i> <i>Signa: Для лечения</i> <i>дерматита.</i></p>	<p><i>Rp.: Talci 10,0</i> <u><i>Zinci oxydi 10,0</i></u> <i>Glyceroli 40,0</i> <i>Aquae calcinatae 40 ml</i> <i>Misce, fiat unguentum. Da.</i> <i>Signa: Для лечения</i> <i>дерматита</i></p>
<p><i>Rp.: Ichthyoli 5,0</i> <i>Boracis 6,0</i> <i>Dermatoli 6,0</i> <u><i>Zinci oxydi 12,0</i></u> <i>Talci 12,0</i> <i>Glyceroli 15,0</i> <i>Aquae calcinatae ad 90,0</i> <i>Misce, fiat unguentum. Da.</i> <i>Signa: Для лечения</i> <i>дерматита.</i></p>	<p><i>Rp.: Sulfuris praecipitati 6,0</i> <i>Calcii chloridi 40,0</i> <i>Spiritus camphorati 100 ml</i> <i>Sol. Acidi borici 1% 210 ml</i> <i>Aquae purificatae 400 ml</i> <i>Misce, fiat unguentum. Da.</i> <i>Signa: Для лечения</i> <i>дерматита.</i></p>

<p><i>Rp.: <u>Pastae Zinci</u> 45,0 Naphthalani liquidi 10,0 Olei Ricini 5,0 Misce. Da. Signa: Антисептическая, противовоспалительная мазь при атопическом дерматите.</i></p>	<p><i>Rp.: <u>Zinci oxydi</u> 6,0 Amyli 6,0 Talci 6,0 Boli albae 2,5 Glyceroli 5,0 Aquae purificatae 17,5 ml Aethanoli 90 % ad 50,0 Misce. Da. Signa: Мазь для лечения дерматитов.</i></p>
<p><i>Rp.: Sulfuris praecipitati 3,0 Acidi salicylici 1,0 <u>Pastae Zinci</u> 30,0 Misce. Da. Signa: Мазь для лечения дерматитов.</i></p>	<p><i>Rp.: Unguenti Naphthalani 5,0 Infusi herbae Convallariae 5 ml Infusi florum Calendulae 5 ml Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лечения дерматитов.</i></p>
<p><i>Rp.: <u>Zinci oxydi</u> 12,0 Amyli 12,0 Acidi salicylici 1,0 Ichthyoli 0,2 Sulfuris praecipitati 0,5 Resorcini 1,0 Vaselini ad 50,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лечения дерматитов.</i></p>	<p><i>Rp.: <u>Zinci oxydi</u> 3,0 Talci 3,0 Erythromycini 0,1 Olei Helianthi 13,7 Ichthyoli 0,2 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лечения дерматитов.</i></p>
<p><i>Rp.: Dimedroli 0,5 Solutionis Dimexidi 25 % 50 ml Lanolini 50,0 Unguenti Prednisoloni 0,5 % 20,0 Aquae purificatae 50 ml Axungiae porcinae 50,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: При дерматозах.</i></p>	<p><i>Rp.: Boracis 2,0 <u>Zinci oxydi</u> 5,0 Glyceroli 2,0 Spiritus camphorati 20 ml Aquae purificatae 100 ml Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Паста для лечения дерматитов.</i></p>

<p><i>Rp.: Picis liquidae</i> <i>Sulfuris praecipitati ana 3,0</i> <i>Acidi salicylici 1,0</i> <u><i>Pastae Zinci 30,0</i></u> <i>Misce. Da.</i> <i>Signa: Антисептическая,</i> <i>смягчающая мазь при сухих формах</i> <i>экземы, себорейном и атопическом</i> <i>дерматите.</i></p>	<p><i>Rp.: Aethanoli 90% ad 50 ml</i> <u><i>Zinci oxydi 6,0</i></u> <i>Amyli 6,0</i> <i>Talci 6,0</i> <i>Boli albae 25,0</i> <i>Misce. Da.</i> <i>Signa: Паста для лечения</i> <i>дерматитов.</i></p>
---	--

Как видно из перечня основных рецептурных прописей для лечения дерматитов, основным фармацевтическим ингредиентом выступает оксид цинка, а также такие как: тальк, крахмал, белая глина, сера, салициловая кислота, деготь, дерматол.

Среди лекарственных форм экстемпорального изготовления подавляющая часть это мягкие лекарственные формы – мази, пасты. Именно эти лекарственные формы обеспечивают длительную фиксацию активных фармацевтических ингредиентов на месте нанесения.

Таким образом, создание экстемпорального лекарственного средства в виде пасты на основе активного фармацевтического ингредиента – цинка оксида в концентрации 40 % является перспективным и актуальным.

3.2. Применение рыбьего жира в медицине

Рыбий жир – известное лекарственное средство натурального происхождения, которое использовалось нашими бабушками и прабабушками в течение десятков лет с целью поддерживать организм в тонусе. Впоследствии рыбий жир был тщательно изучен в ходе научных исследований. Это позволило медикам выявить и доказать полезные свойства этого продукта. При этом рыбий жир полезен как для внутреннего применения (в виде капсул), так и для наружного использования.

Рыбий жир – продукт животного происхождения, получаемый из печени крупных жирных тресковых рыб: трески балтийской и атлантической, северной путасы, пикши, макруруса. Норвежский аптекарь Питер Меллер начал впервые производить рыбий жир для медицинских целей около 170 лет назад, и вскоре этот продукт стал в Норвегии самой распространенной добавкой к питанию. Положительные рекомендации по применению рыбьего жира, улучшающего состояние здоровья, быстро сделали этот продукт популярным и в соседних странах [10].

Сегодня основной объем трескового жира производится в Норвегии и США (штат Род-Айленд), причем в Соединенных Штатах это производство достигло особенно высокого технического совершенства, где для жиротопки используют выловленную американскую сельдь.

В промышленности получают три вида рыбьего жира: белый, используемый в медицине и пригодный для приема внутрь; желтый, редко применяемый в медицине и только в очищенной форме; бурый, который используется для технических целей в кожевенном производстве и при изготовлении смазочных материалов.

Фабричный способ производства рыбьего жира состоит в следующем: из свежевывловленной рыбы вырезают печень, отделяют желчный пузырь, моют и помещают в специальный котел для нагревания его водяным паром не выше 50 °С. Под действием такой температуры и давлением печени жир отделяется и отстаивается при 0 °С. Выходит прозрачная, слегка желтоватая субстанция, поступающая в аптечную сеть под названием белого рыбьего жира. Оставшуюся часть печени в котле снова нагревают под давлением и получают другой сорт - желтый рыбий жир. Последующий максимальный нагрев печени позволяет получить бурый рыбий жир [10].

Рыбий жир, пригодный для употребления человеком, представляет собой прозрачную маслянистую жидкость бледно-желтого цвета, внешне похожую на

растительное масло, со специфическим запахом. Сегодня на прилавках аптек рыбий жир представлен в виде капсул, поэтому при его употреблении человек избавлен от ощущения неприятного вкуса и запаха.

В последние десятилетия в связи с ухудшением экологической обстановки и загрязнением водных пространств стал подниматься вопрос о безопасности рыбьего жира. Ведь традиционно он извлекался из рыбной печени – органа, в котором откладываются не только витамины, но и все токсичные вещества, присутствовавшие в загрязненном водоеме. Поэтому сегодня все чаще предпочитают проводить вытяжку жира не из печени, а из мышц щепочной рыбы. В таком препарате витаминов содержится чуть меньше, однако он значительно чище жира, добываемого из печени, хотя цена его соответственно немного выше. На упаковке с рыбьим жиром должна быть указана информация о том, из какого жира, мышечного или печеночного, изготовлен препарат. Надпись «Ихтиеновое масло» или «рыбье масло» обозначает мышечный рыбий жир.

Фармакологические свойства и польза

Рыбий жир контролирует липидный обмен, повышает иммунитет, стимулирует выработку серотонина, замедляет выброс гормонов стресса, повышает работоспособность, улучшает самочувствие и проявляет антиагрегационные свойства, то есть препятствует формированию тромбов.

Его основные составляющие -3 и -6 кислоты, которые требуются организму для синтеза инсулина и гормонов пищеварительной системы. Они оказывают благоприятное воздействие на сердце и сосуды, устраняют воспалительные процессы и проявляют антиоксидантную активность. Рыбий жир стимулирует мозговую деятельность: улучшает когнитивные функции мозга и замедляет протекание в нем дегенеративных процессов. Благодаря содержанию ретинола и эргокальциферола он поддерживает в здоровом состоянии ткани, ускоряет их заживление, тормозит старение, улучшает зрение.

Витамин D улучшает усвоение кальция и фосфора, которые важны для здоровья костей [12].

Другие компоненты, содержащиеся в рыбьем жире: соли, пигменты, йод и т.д. - не оказывают существенных терапевтических эффектов, вследствие их содержания в незначительных количествах.

Польза рыбьего жира для кожи во многом объясняется богатым составом этого вещества.

В частности, можно выделить:

- минералы;
- пальмитиновую (25%) и олеиновую кислоты (70%);
- стеариновую, валериановую, уксусную кислоты;
- витамин А (≥ 40 мг ретинол-эквивалента/мл жира),
- витамин D (≥ 1.0 мкг/мл), • витамин Е;
- полиненасыщенные жирные кислоты, в том числе омега-3 и омега-6 (линолевая, арахидоновая).

Минеральный состав представлен магнием, кальцием, калием, фосфором, йодом, железом, цинком, натрием.

Для кожи польза рыбьего жира неоценима. Это вещество способно питать и увлажнять сухую кожу. Рыбий жир положительно влияет на кожу, которая имеет склонность к покраснению и раздражению, снимает воспаление и зуд, оказывает общее успокоение.

Кроме активизации регенеративных процессов, это полезное вещество способствует увлажнению, питанию, омоложению кожи и защите от внешних факторов. При правильном и регулярном использовании результатом становится упругая и подтянутая кожа. Жир способен подарить тканям эластичность, избавить от трещин, сгладить неровности кожного покрова [10, 12].

3.3. Разработка состава экстемпоральной пасты

На терапевтический эффект мягких лекарственных форм влияет характер оснований, отличающихся большим разнообразием и способных оказывать существенное влияние на высвобождение действующих веществ, отвечающих за необходимый лечебный эффект. Это обусловлено разнообразием физико-химических свойств как действующих, так и вспомогательных веществ, используемых при разработке композиций [24].

Выбор основания зависит от цели, места нанесения и характера действия пасты, а также от физико-химических свойств лекарственных веществ. Следовательно, основание не должно изменять pH кожи (pH кожи = 3-4), не препятствовать кожному дыханию, должно хорошо воспринимать лекарственные вещества разного агрегатного состояния (твердые, жидкие, вязкие), быть химически индифферентным, стабильным в процессе хранения, устойчивым к воздействию микроорганизмов, иметь соответствующую консистенцию, легко удаляться из кожи и белья.

При выборе основания руководствовались именно наличием его смягчающего действия, а именно было изготовлено несколько композиций паст с использованием липофильных оснований. Гидрофильные основания не использовали вследствие присущих их свойствам осмотической активности, подсушивающего и пленкообразующего действия.

Все композиции содержали 40% цинка оксида. Эта концентрация была выбрана на основе литературных источников и анализа экстемпоральной рецептуры. Предлагаемые составы модельных образцов пасты представлены в таблице 3.2.

В качестве основы был выбран вазелин с добавлением ланолина безводного и воска пчелиного в различных комбинациях.

Выбор вспомогательных веществ осуществлялся по результатам

органолептических, физико-химических исследований.

Таблица 3.2.

Составы модельных образцов пасты из цинка оксидом

Компоненты, г	Номер образца					
	1	2	3	4	5	6
Цинка оксид	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
Глицерин	10,0	10,0	-	-	-	5,0
Рыбий жир	-	-	5,0	10,0	10,0	5,0
Ланолин безводный	-	10,0	10,0	-	10,0	10,0
Воск	5,0	-	5,0	5,0	-	5,0
Вазелин	35,0	40,0	40,0	45,0	40,0	35,0

Полученные образцы были исследованы по органолептическим показателям. Все образцы представляли собой гомогенную однородную пластическую массу желтоватого цвета. Результаты приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Органолептические показатели образцов пасты

Показатель	Номер образца					
	1	2	3	4	5	6
Цвет	Желто- ватый	Желто- ватый	Желто- ватый	Желто- ватый	Желто- ватый	Желто- ватый
Запах	Без запаха	Без запаха	Специ- фичес- кий запах рыбьего жира	Специ- фичес- кий запах рыбьего жира	Специ- фичес- кий запах рыбьего жира	Специ- фичес- кий запах рыбьего жира

Однородность	Одно- родная масса густой консис- тенции	Одно- родная масса густой консис- тенции	Одно- родная масса густой консис- тенции	Одно- родная масса густой консис- тенции	Одно- родная масса густой консис- тенции	Одно- родная масса густой консис- тенции
--------------	---	---	---	---	---	---

Образцы хранили в течение 30 суток и наблюдали их показатели. Наиболее стабильными при хранении были образцы № 3, 4 и 6 (с содержанием рыбьего жира). Однако в композициях 3 и 4 после хранения в течение 40 суток наблюдалось изменение цвета и однородности за счет седиментации твердой фазы.

На основе полученных результатов для дальнейшего исследования был выбран следующий состав пасты (г):

Цинка оксид – 40,0

Рыбий жир – 5,0

Глицерин – 5,0

Ланолин безводный – 10,0

Воск – 5,0

3.4. Разработка технологии экстемпоральной пасты с цинка оксидом

В технологии мягких лекарственных форм, в частности паст, важными фактором является степень дисперсности лекарственных веществ, способ введения лекарственных веществ в основу, время, скорость и порядок смешивания компонентов, температурный режим и т.д. Они влияют на консистенцию, реологические свойства, однородность, стабильность в течение хранения и, как следствие, фармакотерапевтическую эффективность паст.

Технологический процесс производства паст состоит из следующих основных стадий:

- ✓ санитарная обработка производственных помещений; подготовка сырья и материалов;
- ✓ сплавление компонентов основания;
- ✓ введение лекарственных веществ в основание; гомогенизация паст;
- ✓ стандартизация готового продукта;
- ✓ фасовка, маркировка и упаковка готовой продукции.

В зависимости от сложности рецептуры паст и физико-химических свойств ингредиентов, входящих в их состав, в технологическую схему производства могут входить различные стадии из предложенного выше перечня.

Все стадии и операции строго контролируются в соответствии с технологической инструкцией от начала до конца производственного цикла.

Стадия «Санитарная обработка производственных помещений» направлена на обеспечение выпуска высококачественного готового лекарственного средства, на предупреждение микробной контаминации при производстве, хранении и транспортировке, а также на создание безопасных условий труда и здравоохранения работников.

В стадию «Подготовка лекарственных веществ» входит измельчение, если лекарственные вещества входят в состав пасты по типу суспензии; растворение в воде или в компонентах основания, если это эмульсионный тип или мазь-раствор.

Подготовительные работы включают: отгрузку лекарственных веществ, основы или отдельных компонентов, подготовку посуды, вспомогательного материала.

Расплавление компонентов основания может производиться непосредственно в ступке или испарительной чашке. Сплавляют компоненты

основания в испарительной чашке на водяной бане или начиная с тугоплавких компонентов, добавляя к расплаву компоненты в порядке понижения температур плавления.

Стадия «Введение лекарственных веществ в основание» может включать добавление твердых веществ в основание или растворение веществ в основе (мази-раствор). Чтобы добиться необходимой дисперсности суспензионных мазей при производстве их подвергают гомогенизации. Смешивание лекарственных веществ с основанием производят в теплых ступках. При изготовлении паст в больших количествах используют установку УПМ-1, миксеры различной конструкции, средства малой механизации.

Стадия «Фасовка и упаковка паст». Для упаковки паст часто используются банки стеклянные, контейнеры из полимерных материалов массой 10, 20, 30, 50 и 100 г, которые закрываются завинчивающимися или натягивающимися крышками.

«Хранение». Пасты, вне зависимости от типа упаковки, должны храниться в прохладном, защищенном от света месте.

Технология получения дерматологической пасты состояла из следующих стадий: приготовление пульпы цинка оксида со вспомогательными веществами, приготовление основания, введение в нее смесь цинка оксида, гомогенизация, расфасовка и упаковка пасты.

Согласно описанию технологического процесса составлена технологическая схема производства дерматологической пасты из цинка оксидом (рис. 3.1).

Учитывая физико-химические свойства оксида цинка, его вводили в состав пасты по типу суспензии растирая с рыбьим жиром и глицерином по правилу Дерягина.

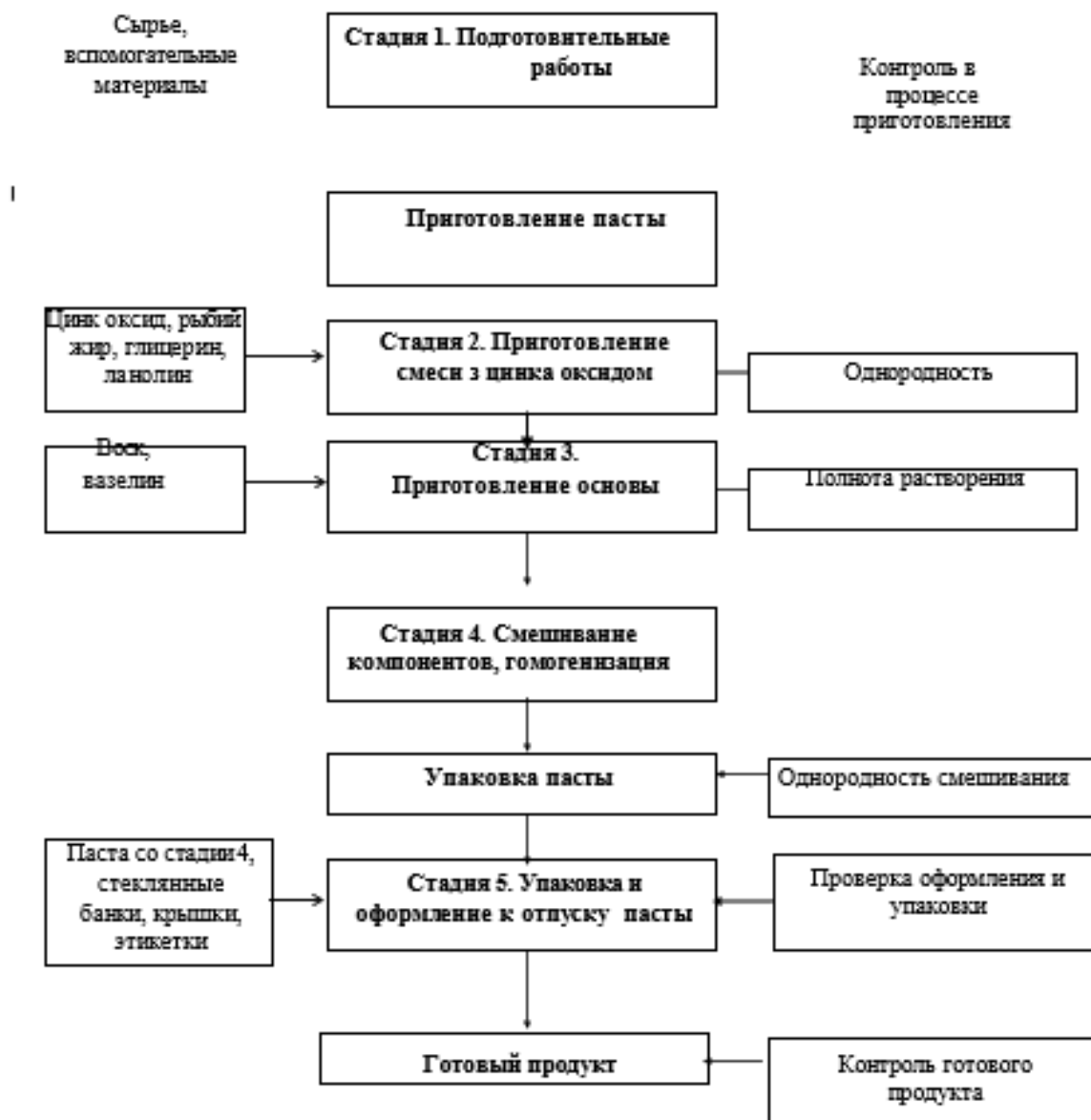


Рис. 3.1. Технологическая схема производства дерматологической пасты из цинка оксидом

В теплую фарфоровую ступку отвешивали 40,0 г цинка оксида и растирали с рыбьим жиром и глицерином. Таким образом, получали пульпу цинка оксида. Добавляли ланолин и перемешивали в однородность. Воск расплавляли на водяной бане и сплавляли с вазелином. Полученную смесь добавляли постепенно в теплую ступку при помешивании порциями до

получения гомогенной массы.

Готовую пасту переносили в стеклянную баночку и оформляли соответствующими этикетками Внешнее, Хранить в темном прохладном месте, Беречь от детей.

Полученные образцы пасты представляли собой однородную массу желтоватого цвета с характерным запахом рыбьего жира.

3.5. Физико-химические и микробиологические показатели качества пасты из оксида цинка

В целях исследования качества разработанной пасты были разработаны методики определения основных показателей ее качества (табл. 3.3).

Для идентификации цинка оксида была выбрана реакция с калия ферроцианидом, в результате которой наблюдается образование белой мути, переходящей при стоянии в течение 30 мин в осадок белого цвета или белого с зеленоватым или голубоватым оттенком цвета.

С целью идентификации гидрофобного основания была выбрана реакция с добавлением очищенной воды и нагревании в течение 15 мин. Наблюдается образование застывшей плотной жировой прослойки или комков на поверхности воды после охлаждения.

Количественное содержание цинка оксида проводили с использованием метода комплексонометрии по методике, приведенной в разделе 2.

Перечень показателей качества пасты и допустимые границы приведены в таблице 3.4.

Для оценки качества разработанных образцов пасты нами были проведены исследования по предложенным показателям. Физико-химические свойства разработанной пасты представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.4

Показатели качества пасты

Показатели качества	Допустимые границы
Описание	Однородная паста желтоватого цвета
<i>Идентификация</i> Цинк	Образование белой мути, переходящей при стоянии в течение 30 мин в осадок белого цвета или белого с зеленоватым или голубоватым оттенком цвета.
Гидрофобная основа	Образование застывшего плотного жирового слоя или комков на поверхности воды (гидрофобное основание).
Количественное определение, г	Содержание цинка оксида (ZnO) в 1 г препарата от 0,3800 до 0,4200.
pH	5,0-8,5
Микробиологическая чистота	Должна отвечать требованиям ГФУ 5.1.4.

Как видно из результатов проведенных исследований паста полностью соответствовала показателям качества, а именно представляла собой однородную пластическую массу желтоватого цвета, значение pH составляло 6.50 ± 0.05 , реакции идентификации цинка оксида и гидрофобной основы давали положительные результаты, а количественное содержание цинка оксида $0,3950 \pm 0,0050$ г.

Поскольку важное место при оценке качества лекарственных средств занимает микробиологический контроль, то проведение контроля микробиологической чистоты лекарственных форм стало следующим этапом нашей работы.

Известно, что загрязненность микроорганизмами в процессе производства, хранения или использования может привести как к видимой потере стабильности средства (расслоения, плесени), так и к снижению терапевтической эффективности препарата без явных визуальных изменений.

Таблица 3.5

Органолептические и физико-химические показатели разработанной экстемпоральной пасты

Описание	рН	Идентификация		Количественное содержание цинка оксида в 1 г препарата
		цинка оксид	гидро-фобная основа	
Однородная паста желтоватого цвета	6.50±0.05	+	+	0,3950±0,0050

Лекарственные формы могут содержать значительное количество самых разнообразных микроорганизмов, попадающих в процесс изготовления (первичная контаминация), хранения и использования (вторичная контаминация). Источниками загрязнения могут быть сырье, вода, воздух, упаковка, оборудование, одежда персонала и т.д.

Соответствие требованиям ГФУ показатели микробиологической чистоты пасты определяли методами глубинного посева и метода двухслойного посева.

Результаты определения микробиологической чистоты пасты представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Результаты определения микробиологической чистоты разработанной пасты

Образец	Метод глубинного посева		Метод двуслойного посева		Микроорганизмы	
	Количество КОЕ/г				<i>S.</i>	<i>P.</i>
	ТАМС	ТУМС	ТАМС	ТУМС	<i>aureus</i>	<i>aeruginosa</i>
Исследуемая паста	15	до 10	20	до 10	-	-

Примечание: КОЕ/г – колониобразующие единицы в 1.0 г образца;

«-» – полное отсутствие бактерий в образцах

По результатам микробиологических исследований установлено, что общее количество жизнеспособных микроорганизмов и дрожжевых, плесневых грибов не превышает норм, указанных в ДФУ для препаратов кожного применения.

3.6. Определение стабильности пасты

Качество полученной пасты в процессе хранения в прохладном месте (8-15°C) в стеклянных баночках определяли по следующим показателям: внешний вид, цвет, однородность, рН, идентификация, количественное определение, микробиологическая чистота.

Результаты исследования представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

**Показатели качества разработанной пасты в процессе хранения в
прохладном месте**

Срок хранения	Цвет	Запах	pH	Однородность	Идентификация	Количественное содержание в 1 г препарата
начало	желтоватый	специфический	6.50± 0.05	гомогенная	+	0,398±0,008
7 дней	желтоватый	специфический	6.45± 0.03	гомогенная	+	0,405±0,005
14 дней	желтоватый	специфический	6.40± 0.05	гомогенная	+	0,395±0,008
1 месяц	желтоватый	специфический	6.55± 0.03	гомогенная	+	0,400±0,005
2 месяца	желтоватый	специфический	6.42± 0.05	гомогенная	+	0,391±0.008
3 месяца	желтоватый	специфический	6.60± 0.03	гомогенная	+	0,398±0,005

Результаты изучения органолептических характеристик мазей показали, что при хранении в прохладном месте в течение 3 месяцев по органолептическим показателям (цвет, запах, однородность) и физико-химическим (pH, качественное и количественное содержание) образцы полностью соответствовали показателям качества.

Таким образом, на основе проведенных органолептических, физико-химических и микробиологических исследований экспериментально обоснованы состав и технология пасты с оксидом цинка, что обеспечивает стабильность в течение 3 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. Теоретически и экспериментально обоснован выбор цинка оксида в качестве активного фармацевтического ингредиента для разработки экстемпорального средства кожного применения в виде пасты.
2. На основе результатов органолептических, физико-химических и микробиологических исследований разработан состав экстемпоральной пасты на липофильной основе для лечения дерматитов. Содержание цинка оксида составляет 40 %. В качестве вспомогательных веществ был выбран рыбий жир и глицерин.
3. Исследованы показатели качества пасты с цинка оксидом, которые могут быть использованы для стандартизации разработанного препарата.
4. На основе результатов микробиологических исследований доказано, что разработанная паста отвечает требованиям ГФУ по показателю «Микробиологическая чистота».
5. Изучена стабильность разработанной пасты с цинка оксидом в течение 3 месяцев при хранении в прохладном темном месте.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализированы литературные источники о дерматите, их классификации и основные подходы к их лечению.
2. Рассмотрена роль цинка оксида как перспективного фармацевтического ингредиента в составе экстемпоральных лекарственных средств для применения в терапии дерматитов.
3. Теоретически и экспериментально обоснована перспективность создания экстемпоральной пасты на основе цинка оксида для лечения дерматитов.
4. На основе результатов физико-химических, технологических и микробиологических исследований был разработан состав экстемпоральной пасты. Изучены основные показатели качества пасты.
5. На основе полученных результатов физико-химических и органолептических исследований установлена стабильность разработанной пасты в течение 3 месяцев в прохладном месте.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Опыт применения флутиказона пропионата (Кутивейт) в терапии псориаза, экземы и атопического дерматита. Эффективная фармакотерапия. 2010; 9: 24–29.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. С. 697.
3. Державний реєстр лікарських засобів України: Офіційний сайт [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.dzlj.kiev.ua/>
4. Дутчак Г. М. Особливості перебігу атопічного дерматиту у дітей [Текст] / Г.М. Дутчак, О. Б. Синоверська. *Здоров'я ребенка*. 2014. № 6. С. 21 -25.
5. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): Методичні рекомендації / Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Гриценко І. С. [та ін]. ; за редакцією О.І. Тихонова. Видавничий дім «Агентство Медичного Маркетингу», 2016. 352 с.
6. Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань : навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів/ Половко Н. П., Вишневська Л. І., Ковальова Т. М. [та ін]. ; за редакцією Н.П. Половко. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. 97 с.
7. Зайков С.В. Сучасні підходи до лікування атопічного дерматиту. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2008. 4 (15).
8. Збірка протоколів надання медичної допомоги при алергічних захворюваннях / Всеукраїнська громадська організація «Асоціація алергологів України». Вінниця. – 2011. – 169 с.
9. Калюжная Л. Д. Европейские рекомендации по лечению атопического дерматита 2011 года: анализ современных технологий топической терапии

- / Л. Д. Калюжная, Г. А. Слабкий, А. В. Горбенко. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 2 (45) С. 52-60.
10. Колупаева Е. А., Беляева Л. М. Современный взгляд на рыбий жир. Международные обзоры. *Клиническая практика и здоровье*. 2013. №5. С. 100-105.
11. Компендиум 2021– лекарственные препараты. URL: <https://compendium.com.ua/> (дата звернення: 22.08.2021).
12. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая Волна, 2010. - 1216 с
13. Мурзина Э. А. Оптимизация патогенетической терапии при атопическом дерматите / Э. А. Мурзина. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 2 (33). С. 16-19.
14. Мурзина Э. А. Препараты внегеномного действия в лечении атопического дерматита. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2011. № 2 (41). С. 54-60.
15. Ненашева Н. М. Особенности атопического дерматита у взрослых пациентов. *Эффективная фармакотерапия*. 2012. № 31. С. 6–15.
16. Охотникова Е.Н. Атопический дерматит: проблемные вопросы и пути их решения [Текст] / Е.Н. Охотникова. *Современная педиатрия*. 2010. № 6. С. 67-72.
17. Панкратов В. Г. Элоком (мометазона фууроат) в лечении острых и хронических воспалительных и аллергических дерматозов. *Рецепт*. 2009. № 4 (66). С.117-124.
18. Перцев И. М., Котенко А. М., Чуешов О. В., Халеева Е. Л. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / Под ред. проф. И.М. Перцева. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
19. Притуло О. А. Опыт клинического применения препарата Алерзин в

- комплексной терапии аллергодерматозов / О. А. Притуло, Д. В. Прохоров. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2012. № 8 (47). С. 61-64.
- 20.Резніченко Ю. Г., Пантюшенко Л. І., Резніченко Н. Ю. Хронічні алергічні захворювання шкіри: сучасні уявлення про етіопатогенез та підходи до вибору оптимальної терапії. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2012. 1-4. С. 247- 254.
- 21.Савчак В. І., Ковальчук М. Т. Хвороби шкіри в практиці сімейного лікаря: Посібник. – Тернопіль: ТДМУ, 2005. - 398 с
- 22.Скрипкин Ю. К. Руководство для врачей. Кожные и венерические болезни. – М.: Медицина, 2011. – С. 295-355.
- 23.Стаценко А. В., Белоусова И. Э., Хайрутдинов В. В., Парфенова М. А. Клинический опыт применения 0,1 % крема мометазона фуurato в наружной терапии стероидочувствительных дерматозов. *Вестн. дерматол., венерол.* 2013. № 3. С. 84-87.
- 24.Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків : підруч. для студентів вищ. навч. закл. / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних. - 5-е вид. - Вінниця : Нова кн., 2019.
- 25.Хлебникова А. Н., Петрунин Д. Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. №6. С. 100-116.
- 26.Agren M. S. Percutaneous absorption of zinc from zinc oxide applied topically to intact skin in man. *Dermatologica* 1990; 180: 36-9.
- 27.Belsito D. V., Wilson D. C., Warshaw E. et al. A prospective randomized clinical trial of 0.1 % tacrolimus ointment in a model of chronic allergic contact dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006. Vol. 55, N 5. P. 40-46.
- 28.Bourke J., Coulson I., English J. Guidelines for the management of contact dermatitis: an update British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. *Brit. J. Dermatol.* 2009. Vol. 160. P. 946- 954.
- 29.Brasch J., Becker T. L., Aberer W. et al. Guideline contact dermatitis.

- Allergol. J. Int.* 2014. Vol. 23. P. 126-138.
30. Brazzini B., Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002. Vol. 3, N 8. P. 47-58.
31. Cavani A., De Pità O., Girolomoni G. New aspects of the molecular basis of contact allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 7, N 3. P. 404-408.
32. Cheng J., Zug K. A. Fragrance allergic contact dermatitis. *Dermatitis.* 2014. Vol. 25, N 5. P. 232-245.
33. Cuello-Garcia C.A., Brozek J.L., Fiocchi A. et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 952-961.
34. Czarnobilska E., Obtulowicz K., Dyga W. et al. Contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis among school children and teenagers with eczema // *Contact Dermatitis.* 2009. Vol. 60, N 6. P. 264-269.
35. Dermatitis: occupational aspects of management. A national guideline.— London: RCP, 2009.— 55 p.
36. Gruber C. Probiotics and prebiotics in allergy prevention and treatment: future prospects. *Exp Rev Clin Immunol.* 2012; 8: 17 –19.
37. Habif T. P. Contact dermatitis and patch testing: Clinical dermatology / Ed. by Habif T. P.— 5th ed.— Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier, 2009.— Chap. 4.
38. Haneke E. The treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate (MPA), a new topical corticosteroid. *J Dermatol Treatm.* 1992; 3 (Suppl.2): 13–15.
39. Hidaka T., Ogawa E., Kobayashi E.H. et al. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. *Nat Immunol.* 2017; 18: 64–73.
40. Hindley A., Zain Z., Wood L. et al. Mometasone furoate cream reduces acute

- radiation dermatitis in patients receiving breast radiation therapy: results of a randomized trial. *Rad. Oncol.* 2014. Vol. 90, N 4. P. 7455-7459.
41. Kantor R., Kim A., Thyssen J.P., Silverberg J.I. Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75: 1119–1125.
42. Kathuria P., Silverberg J.I. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27: 478–485.
43. Kind F., Scherer K., Bircher A.J. Contact dermatitis to paraphenylenediamine in hair dye following sensitization to black henna tattoos— an ongoing problem. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2012. Vol. 10, N 3. P. 572-578.
44. Lansdown ABG. Interspecies variations in response to topical application of selected zinc compounds. *Food Chem Toxicol.* 1991; 29: 57-64.
45. Luger T. A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 251-258.
46. Luger T. A., Loske K. D., Elsner P. et al. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden - therapeutischer Index. *J.D.D.G.* 2014. Vol. 2, N 5. P. 629-634.
47. Mailhol C. Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy.* 2009. Vol. 12, N 3. P. 29-35.
48. Matis C., Hsu J. W., Castanedo-Tardan M. P., Jacob S. E. Allergic contact dermatitis in children: a review of international studies. *Giorn. Ital. Dermatol. Venerol.* 2009. Vol. 144, N 5. P. 541-556.
49. Molin S., Abeck D., Guilabert A., Bellosta M. Mometasone furoate: a well-established topical corticosteroid now with improved galenic formulations. *J. Clin. Exp. Dermatol. Res.* 2013. Vol. 4, N 3. P. 184-192.
50. Morgenstern V., Zutavern A., Cyrus J. et al. Atopic diseases, allergic

- sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 1331–1337.
51. Muraro A., Halken S., Arshad S. H. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014; 69: 590-601.
52. Nosbaum A., Vocanson M., Rozieres A. et al. Allergic and irritant contact dermatitis. *Eur. J. Dermatol.* 2009. Vol. 19, N 1. P. 325-332.
53. Panduru M., Panduru N. M., Sălăvăstru C. M., Tiplica G. S. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 (2): 232-242.
54. Roduit C., Frei R., Loss G. et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 130–136.
55. Ruzicka T., Lynde C. W., Jemec G. B. et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 158, N 6. P. 808-817.
56. Ruzicka T., Willers C., Wigger-Alberti W. Efficacy and patient-reported outcomes of a new mometasone cream treating atopic eczema. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2012. Vol. 25, N 4. P. 305-312.
57. Saary J., Qureshi R., Palda V. et al. A systematic review of contact dermatitis treatment and prevention. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015. Vol. 53, N 3. P. 845-851.
58. Schneider L., Tilles S., Lio P., Boguniewicz M. et al. Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 295-9.
59. Schwartz J. R., Marsh R. G., Draelos Z. D. Zinc and Skin Health: Overview of Physiology and Pharmacology. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 837-847.
60. Thyssen J. P., Linneberg A., Ross-Hansen K. et al. Filaggrin mutations are

strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis.

Contact Dermatitis. 2013. Vol. 68, N 9. P. 273-276.

61. Основы наружной терапии болезней кожи. Васкулиты кожи. Под ред. Е.В. Соколовского. СПб: Сотис, 1999; 189 с.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра технологии лекарств

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
технологии лекарств

Татьяна ЯРНЫХ
“ 18 ” июня 2021 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Дайае ЭЛХАМРАУИ МОХАМЕД

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава экстемпоральной пасты для лечения дерматитов», руководитель квалификационной работы:
Анна ЮРЬЕВА, к.фарм.н., доцент,
утвержденный приказом НФаУ от “17” февраля 2022 года № 76.
 2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2022 г.
 3. Исходящие данные к квалификационной работе: Цель исследования – экспериментальное обоснование состава, выбор вспомогательных веществ для разработки дерматологической пасты с оксидом цинка, предназначенной для применения в терапии дерматитов.
 4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): • провести анализ современного состояния исследований в области создания и изучения лекарственных препаратов в виде мягкой лекарственной формы, в частности, пасты; • обосновать выбор вспомогательных веществ экстемпоральной пасты из оксида цинка; • изучить стабильность разработанного лекарственного средства.
 5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
таблиц – 8 , рисунков – 2.
-

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Анна ЮРЬЕВА, доцент заведения высшего образования кафедры технологии лекарств	4.06.2021	4.06.2021
2	Анна ЮРЬЕВА, доцент заведения высшего образования кафедры технологии лекарств	8.09.2021	8.09.2021
3	Анна ЮРЬЕВА, доцент заведения высшего образования кафедры технологии лекарств	6.12.2021	6.12.2021

7. Дата выдачи задания: « 18 » июня 2021 года.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Анализ литературных источников	сентябрь – октябрь 2021 г.	выполнено
2	Проведение экспериментальных исследований	ноябрь 2021 г. – февраль 2022 г	выполнено
3	Оформление работы	март 2022 г.	выполнено
4	Предоставление готовой работы в комиссию	апрель 2022 г.	выполнено

Соискатель высшего образования _____ Дайае ЭЛХАМРАУИ МОХАМЕД

Руководитель квалификационной работы _____ Анна ЮРЬЕВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 76

По Національному фармацевтичному університету

від 17 лютого 2022 року

1. нижченаведеним студентам 5-го курсу 2021-2022 навчального року, навчання за освітньо-кваліфікаційним рівнем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація освітня програма – фармація, денна форма навчання (термін навчання 4 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми магістерських робіт:

№ з/п	Прізвище студента	Тема магістерської роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент магістерської роботи
по кафедрі технології ліків				
1.	Елхамрауі Мохамед Дайас	Розробка складу екстемпоральної пасти для лікування дерматитів Development of the composition of extemporaneous paste for the treatment of dermatitis	доц. Юр'єва Г.Б.	доц. Гербіна Н.А.

Підстава: подання декана, згода ректора.

Ректор

Вірно. Секретар



ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Дайае ЭЛХАМРАУИ МОХАМЕД

на тему: «Разработка состава экстемпоральной пасты для лечения дерматитов»

Актуальность темы. Патологии кожи, или дерматозы, – это большой ряд приобретенных или наследственных заболеваний. Согласно Международной классификации болезней они относятся к классу «Болезни кожи и подкожной клетчатки». По своей значимости и распространенности дерматозы (атопический дерматит, контактный дерматит, псориаз, экзема и т.п.) занимают 5-е место среди всех учтенных нозологий. Поэтому поиск биологически активных соединений, а также расширение ассортимента лекарственных препаратов для местной терапии дерматитов является актуальной задачей современной фармации. В этом аспекте оксид цинка остается перспективным активным фармацевтическим ингредиентом для изучения и создания на его основе экстемпоральных лекарственных средств, в частности дерматологической пасты.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Полученный экспериментальный материал стал основой для разработки состава нового экстемпорального лекарственного средства с оксидом цинка в виде пасты комбинированного действия, что позволит расширить ассортимент лекарственных препаратов для наружного применения в терапии дерматитов.

Оценка работы. Квалификационная работа по объему теоретических и практических исследований полностью отвечает требованиям к оформлению квалификационных работ.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Дайае ЭЛХАМРАУИ МОХАМЕД может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Научный руководитель

_____ Анна ЮРЬЕВА

«12» апреля 2022 г.

РЕЦЕНЗИЯ

**на квалификационную работу уровня высшего образования магистр
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
Дайае ЭЛХАМРАУИ МОХАМЕД
на тему: «Разработка состава экстемпоральной пасты для лечения
дерматитов»**

Актуальность темы. Широкое применение оксида цинка в современной медицине и косметологии обуславливается его функциональностью. При его нанесении на пораженную поверхность кожи уменьшается проявление экссудативных процессов, устраняются местные проявления воспаления и раздражения, образуется защитное покрытие на коже, уменьшающее влияние на нее раздражающих факторов. Препараты цинка окиси сегодня выпускает промышленность преимущественно с незначительным его содержанием. Существующие аналоги зарубежного производства предлагают применение более высоких концентраций.

Теоретический уровень работы. В работе проведен анализ литературы по современному ассортименту средств для наружного применения в терапии дерматитов, а также проанализированы сведения о перспективности использования цинка оксида в качестве АФИ для разработки экстемпоральных средств комбинированного действия.

Предложения автора по теме исследования. Автором выбраны вспомогательные вещества при разработке состава нового экстемпорального лекарственного средства в виде пасты комбинированного действия с оксидом цинка.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании проведенных автором органолептических, физико-химических и микробиологических исследований обоснован выбор вспомогательных веществ при разработке дерматологической пасты с цинка оксидом, обладающей противовоспалительным, ранозаживляющим и смягчающим действием.

Недостатки работы. По содержанию работы встречаются орфографические ошибки и технические ошибки.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Дайае ЭЛХАМРАУИ МОХАМЕД может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Рецензент _____

доц. Наталия ГЕРБИНА

«19» апреля 2022 г.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 10

«28» квітня 2022 року

м. Харків

**засідання кафедри
технології ліків**

Голова: завідувачка кафедри, доктор фарм. наук, професор Тетяна ЯРНИХ
Секретар: канд. фарм. наук, доцент Володимир КОВАЛЬОВ

ПРИСУТНІ: професор Олександр КОТЕНКО, професор Юлія ЛЕВАЧКОВА,
доцент Марина БУРЯК, доцент Оксана Данькевич, доцент Ганна ЮР'ЄВА,
доцент Вікторія ПУЛЬ-ЛУЗАН, асистент Світлана ОЛІЙНИК

ПОРЯДОК ДЕННИЙ

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

СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фм17(4,10д)и-08 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Дайае ЕЛХАМРАУІ МОХАМЕД з доповіддю на тему «Розробка складу екстемпоральної пасти для лікування дерматитів» (науковий керівник: доцент Ганна ЮР'ЄВА).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова засідання

Тетяна ЯРНИХ

Секретар

Володимир КОВАЛЬОВ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Дайае ЕЛХАМРАУІ МОХАМЕД до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу екстемпоральної пасти для лікування дерматитів».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Дайае ЕЛХАМРАУІ МОХАМЕД представив магістерську роботу, яка за об'ємом теоретичних та практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення магістерських робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ганна ЮР'ЄВА

«12» квітня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Дайае ЕЛХАМРАУІ МОХАМЕД допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Експертній комісії.

Завідувачка кафедри технології ліків

Тетяна ЯРНИХ

«28» квітня 2022 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ___ » июня _____ 2022 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Олег ШПИЧАК /