

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

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
по теме **«РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЭМУЛЬСИОННОЙ ОСНОВЫ
ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»**

Выполнил: соискатель высшего образования группы
Фм17(5,0д)і –14 специальности 226 Фармация
промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Салма НАДИФИ

Руководитель: ассистент кафедры аптечной технологии
лекарств, докт. фил., ассистент Елизавета ЗУЙКИНА

Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры технологии лекарств, к. фарм. н., доцент
Марина БУРЯК

АННОТАЦИЯ

В квалификационной работе проанализированы требования к экстенпоральным мягким лекарственным формам, экспериментально обоснована технология изготовления эмульсионной основы.

Работа изложена на 47 страницах, включает 10 таблиц, 5 рисунков, 33 источников литературы и 1 приложение.

Ключевые слова: эмульсионная основа, экстенпоральные лекарственные средства, мягкие лекарственные формы, технология.

ANNOTATION

In the qualification work the requirements to extemporaneous soft dosage forms are analyzed, the technology of emulsion base production is experimentally substantiated.

The work is presented on 47 pages, includes 10 tables, 5 figures, 38 references and 1 appendix.

Key words: emulsion base, extemporaneous drugs, semi-solid dosage form, technology.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВСТУПЛЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	7
1.1 Ретроспективный взгляд на аспекты унификации экстемпоральной рецептуры.....	7
1.2 Характеристика мягких лекарственных форм.....	15
1.3 Характеристика вспомогательных веществ, используемых в технологии мягких лекарственных форм.....	24
Выводы к разделу 1	28
РАЗДЕЛ 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Объекты исследований.....	29
2.2. Методы исследований.....	31
2.2.1 Физические, физико-химические методы исследований.....	31
Выводы к разделу 2	34
РАЗДЕЛ 3 ОБРАЗОВАНИЕ СКЛАДА И ТЕХНОЛОГИИ ЭМУЛЬСИОННОЙ ОСНОВЫ	35
3.1 Определение природы и концентрации масляной фазы эмульсионной основы.....	37
3.2. Разработка состава эмульсионной основы.....	40
3.3. Обоснование технологии получения эмульсионной основы.	44
3.4 Технологическая схема изготовления эмульсионного основания для МЛФ в условиях аптек.....	45
Выводы к разделу 3	48
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	49
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	50
ПРИЛОЖЕНИЯ	54

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АФИ – активный фармацевтический ингредиент
- ЕФ – Европейская фармакопея
- ВВ – вспомогательное вещество
- ЭЛЗ – экстенпоральные лекарственные средства;
- ГФУ – Государственная фармакопея Украины
- ЛП – лекарственные препараты
- ЛС - лекарственные средства
- ЛФ – лекарственная форма
- МОЗ – Министерство здравоохранения
- МС – механическая стабильность
- ВР – Британская фармакопея
- USP – Фармакопея США
- JP – Фармакопея Японии

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. Одной из важнейших составляющих деятельности аптек практически во всех странах мира является производство лекарственных средств. По сравнению с ЛС промышленного изготовления доля экстемпоральных лекарственных средств в товарообороте значительно меньше, однако это не мешает им играть важную роль в экономике страны и занимать определенное место в фармацевтическом секторе и в области здравоохранения. ЭЛС дополняют и расширяют ассортимент фармацевтического рынка стран необходимыми ЛС, которые экономически нецелесообразно и невозможно производить в условиях предприятия.

В последние десятилетия распространенность кожных заболеваний в Украине увеличивается, и с каждым годом отмечается тенденция к повышению их количества. Это обусловлено комплексными изменениями условий жизни: большей распространенностью аллергенов, генетической обусловленностью, использованием синтетических продуктов, загрязненностью атмосферы и водоемов, что в комплексе способствует снижению иммунобиологической реактивности организма.

Лечение этих заболеваний должно проводиться комплексно, индивидуально, в зависимости от ведущего патогенетического механизма, возраста пациента, клинических проявлений и наличием сопутствующих патологических процессов. Наружная терапия инфекционно-аллергических заболеваний кожи и раневого процесса является неотъемлемым, а иногда и основным видом терапии, поэтому препаратами выбора являются именно мягкие лекарственные средства.

Использование эмульсионных основ в составе МЛФ для лечения вышеприведенных заболеваний позволяет улучшить фармакотерапевтические свойства препаратов, что позволит повысить эффективность терапии.

Цель исследования. Разработка состава эмульсионной основы экстемпоральной мази для лечения дерматологических заболеваний

Задание исследования:

- проанализировать и обобщить данные литературы по состоянию экстемпорального производства в Украине;
- изучить ассортимент вспомогательных веществ, входящих в состав эмульсионной основы для аптечного производства;
- обосновать выбор вспомогательных веществ в составе эмульсионной основы;
- обосновать и разработать технологию эмульсионной основы.

Предмет исследования. Теоретическое и экспериментальное исследование по разработке эмульсионной основы для МЛФ. Определение оптимальных технологических условий получения эмульсионной основы; исследование свойств разработанного состава.

Объекты исследования. Масло кукурузное, Emulpharma 1000, вода очищенная.

Методы исследования. В работе использованы общенаучные (анализ и обобщение данных научной литературы), органолептические (внешний вид, однородность, запах, цвет), фармакотехнологические (дисперсность, коллоидная и термостабильность, структурно-механические свойства и др.), физико-химические и математические методы исследования.

Практическое значение полученных результатов. На основании проведенных исследований обоснованы состав и технология эмульсионной основы.

Элементы научных исследований. В процессе выполнения экспериментальной части квалификационной работы впервые разработан состав эмульсионной основы для расширения ассортимента экстемпоральных МЛС и оптимизации терапии дерматологических заболеваний.

Структура и размер квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (главы 2 и 3), общих выводов, перечня использованных литературных источников, приложений. Работа изложена на 47 страницах, включает 10 таблиц, 5 рисунка, 33 источника литературы.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ретроспективный взгляд на аспекты унификации экстемпоральной рецептуры

Государственное регулирование производство лекарств – это совокупность требований, узаконенных соответствующими документами по качеству лекарств, вспомогательных веществ и материалов, процесса и лекарственных средств как готового продукта. Неверный состав препарата, неправильное производство или дозировка могут привести к уменьшению или потере терапевтического эффекта и даже к появлению токсических эффектов препарата.

Состав лекарственного препарата определяется соответствующими нормативными документами. В аптечной практике состав лекарства регулируется рецептом врача. Рецепт является основанием для отпуска лекарства из аптек и их применения пациентами, опираясь на указания врача относительно дозировки и процедуры с учетом индивидуального подхода к пациенту. Составление каждого рецепта требует серьезного и вдумчивого отношения к пациенту, поскольку небрежно или неправильно написанный рецепт может вызвать трудности и задержки в приготовлении и отпуске препарата [3, 11].

Таким образом, экстемпоральная рецептура в значительной степени зависит от практического опыта медицинского специалиста и потому требует постоянного мониторинга. Разнообразие рецептов, разный уровень подготовки врачей, сформированные в их практике стереотипы обуславливают необходимость квалифицированной оценки экстемпоральной рецептуры. Результаты такого анализа следует сообщать всем медицинским и фармацевтическим работникам [15].

В Украине, как и во многих странах мира, издаются официальные сборники прописей наиболее рациональных и проверенных опытом врачей. Номенклатура экстемпоральных прописей таких сборников периодически пересматривается и возобновляется на основе изменений арсенала лекарственных субстанций, вспомогательных веществ и достижений практической медицины. Мануалы (от лат. *manualis* – ручное, т.е. руководство) – это сборники прописей экстемпоральных

лекарственных форм, не включенных в действующую Фармакопею страны. Достаточно часто в прописях приведена краткая технология изготовления лекарственных препаратов. Они имеют характер официальных или неофициальных изданий, потому что могут издаваться как отдельными учеными, так и общественными (профессиональными) организациями.

Первый справочник рецептурных экстенпоральных прописей датирован в 1930 г. и издан Народным комиссариатом здравоохранения РСФСР. Он назывался «Список лекарственных формул». Список был утвержден Ученым медицинским советом НКИ РСФСР, он содержал 241 рецептурную пропись. В 1949 году был издан первый «Фармацевтический мануал», в котором содержались наиболее распространенные лекарственные формы, известные под условными названиями – «Авторские прописи». В состав вошли наиболее распространенные сложные лекарственные средства, известные под определенными условными названиями, они обычно назывались по фамилиям врачей, которые впервые предложили эти прописи. К примеру, микстура Бехтерева, мазь Вишневского, капли Зеленина и др. (табл. 1.1). В общей сложности данный сборник содержал 405 прописей на разнообразные лекарственные формы [26].

Таблица 1.1

Экстенпоральные прописи «Фармацевтического мануала»

Название авторской прописи	Состав авторской прописи
Микстура Шмидта	Rp.: Inf. rad. Valerianae ex 4,0 200 ml Coffeini-natrii benzoatis 0,2 Natrii bromidi 2,0 M. D. S. По 1 столовой ложке 2–3 раза в день
Порошки Розентула	Rp.: Acidi ascorbinici 0,05 Acidi nicotiniци 0,01 Riboflavini 0,01 Tiamini bromidi 0,08 Sacchari 0,2 M. f. pulvis D. t. d. № 50 S. По 1 порошку 3 раза в день после еды
Линимент Вишневского	Rp.: Xeroformii Picis liquidae Betulae ana 1,5

	Olei Ricini ad 50,0 ml Misce. Da. Signa. Для нанесения на раны
Капли Зеленина	Rp.: Tincturae Belladonnae 5 ml Tincturae Convallariae Tincturae Valerianae ana 10 ml Kali bromidi 3,0 Mentholi 0,2 Misce. Da. Signa. По 25 капель 3 раза в день
Мазь Преображенского	Rp.: Ephedrini hydrochloridi 0,2 Streptocidi Sulfadimesini Norsulfasoli ana 1,0 Camphorae 0,06 Olei Eucalypti gtts IV Basis emulsionis 20,0 M. ut fiat unguentum D. S. Мазь для носа
Мазь Бом-Бенге	Rp.: Mentholi 4,0 Methylis salicylatis 21,0 Vasellini 75,0 Paraffini 4,0 Misce, fiat unguentum Da. Signa. Мазь втирать в больной сустав
Раствор Люголя	Rp.: Iodi 1,0 Kalii iodidi 2,0 Aquae purificatae 20 ml Misce. Da. Signa. Для смазывания слизистой оболочки глотки
Паста Шапиро	Rp.: Zinci oxidi Talcis ana 14,5 Amyli 6,4 Aluminis 1,5 Tanini. 2,8 Gelatinae. 2,8 Aquae purificatae 57,3 M. ut fiat unguentum. D.S. Противоожоговая защитная паста
Мазь Ариевича	Rp.: Acidi salicylici 4,0 Acidi lactici (seu benzoici) 2,0 Vasellini 24,0 M. ut fiat unguentum D.S. Наносить на пораженные участки кожи
Мазь Длуского	Rp.: Acidi salicylici 5,0 Mentholi 1,0 Cerae Olei Olivarum ana 40,0 M. f. unguentum

	D.S. Прикладывать к мозолям
Мазь Микулича	Rp.: Argenti nitratis 0,5 Vinylini Lanolini anhydrici ana 5,0 Vaselini ad 50,0 M.f. unguentum D.S. Наносить на пораженные участки кожи
Жидкость П.Л. Сельцовского	Rp.: Natrii chloridi 7,0 Kalii chloridi 0,2 Magnesii sulfatis 0,04 Glucosi 54,0 Spiritus aethylici 96% 80 ml Liquoris Wejbeli 3,3 ml Aquae pro injectionibus ad 1000 ml M. Sterilisa! D.S. Внутривенно капельно
Раствор №1 по Демьяновичу	Rp.: Solutionis Natrii thiosulfatis 60% 100,0 D.S. Втирать у пораженные участки кожи
Раствор №2 по Демьяновичу	Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 6% 100 ml D.S. Втирать в пораженные участки кожи
Жидкость Шинкаревский	Rp: Dicaini 0,5 Anaesthesini 3,0 Mentholi 0,05 Spiritus Aethylici 96% 3,0 Aetheris medicinalis 6,0 Chloroformii 1,0 Aquae purificatae 1 ml M.D.S. Для аппликационной анестезии
Тройной раствор Каретниковой (Шиловой)	Rp.: Formalini 4,0 Phenoli puri liquefacti 0,6 Natrii carbonatis 3,0 Aquae purificatae 200 ml M.D.S. Для стерилизации инструментов
Микстура Карташова	Rp.: Natrii salicylatis 1,0 Kalii iodidi 0,1 Solutionis iodi 5% spirituosae gttss VI Aquae purifi catae 200 ml M.D.S. По 1 столовой ложке 1–2 раза в день
Жидкости Алибура	Rp.: Zinci sulfatis 0,4 Cupri sulfatis 1,0 Spiritus camphorati 3 ml Aquae purificatae ad 300 ml M.D.S. Примочка для лечения сикозу
Твердый клей Унна (паста	Rp: Gelatinae 15,0 Zinci oxydi 10,0

Унна)	Glycerini 40,0 Aquae purificatae 45 ml M.D.S. Наносить на пораженный участок кожи
Ослабляющий сбор Эдельберга	Rp.: Corticis Frangulae 60,0 Folii Menyanthidis Florum Millefolii āā 20,0 Fructus Carvi concisi 1,0 M.D.S. 1 столовую ложку сбора залить 1 стаканом воды, настоять на кипящей водяной бане 15 мин, процедить. Принимать по 2 столовых ложки 2 раза в день
Паста Розенталя	Rp.: Iodi 0,3 Paraffini 15,0 Spiritus aethylici 95% 10 ml Chloroformii 80,0 Misc. Da. Signa. Наносить в виде сеточки
Примочка Распайля	Rp.: Natrii chloridi 6,0 Spiritus Camphorati 1 ml Solutionis Ammonii caustici 10% 12 ml Aquae purificatae 94 ml M.D.S. Перед применением взболтать и прикладывать к пораженным участкам кожи
Микстура Трапезникова	Rp.: Chlorali hydrati Natrii bromidi ana 4,0 Tincturae Valerianae 10 ml Aquae purificatae 250 ml M.D.S. По одной столовой ложке 2–3 раза на день после еды
Молочко Видаля	Rp.: Sulfuris praecipitati 6,0 Spiritus camphorati 6,0 Sol. Acidi borici 2% Spiritus Aethylici 90% ana 50 ml M.D.S. Наносить на пораженные участки кожи
Йодоформный линимент Бильбота	Rp.: Iodoformii 5,0 Glycerini 25,0 Aquae purificatae 25 ml M.D.S. Для антисептических повязок
Микстура Дрягина	Rp.: Codeini phosphatis 0,06 Chlorali hydrati 2,0 Infusi rhiz. cum rad. Valerianae ex 3,0–100 ml Natrii bromidi 2,0 Tincturae Valerianae 2 ml M.D.S. По 1 столовой ложке на ночь
Микстура Бехтерева	Rp.: Codeini phosphatis 0,12 Infusi herbae Adonidis ex 6,0–200 ml Natrii bromidi

	Kalii bromidi Ammonii bromidi ana 4,0 M.D.S. По 1 столовой ложке на ночь
Микстура Образцова	Rp.: Extracti Belladonnae 0,075 Hexamethylentetramini 2,0 Glycerini 15,0 Natrii salicylatis 3,0 Aquae Menthae 30 ml Aquae purificatae 60 ml M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день в 2–3 недели

ГП «Фармимекс» и НИИ фармации в 1993 г. организовало работу по подготовке к изданию сборника унифицированных лекарственных прописей. Для этого была создана комиссия, в которую вошли специалисты в области медицины и фармации: проф. В. К. Лепяхин (председатель), академик П. В. Сергеев, проф. В. Н. Мордовцев, канд. мед. наук Н. П. Кирбасова, канд. форм. наук В. М. Сало, чл.-корр. РАМН В. Г. Кукес, доцент А. Д. Апазов, А. Г. Чесноков, канд. форм. наук, проф. Е. И. Панченко (заместители), Т. В. Долгополова, проф. А. А. Кириченко, проф. О. В. Груша, проф. Ю. М. Овчинников, канд. мед. наук И. С. Вахман, проф. Самсыгина, Л. Ф. Гнатюк, Л. С. Аполонова, канд. форм. наук А. В. Грибоедова и др.

В создании справочника принимали участие: территориальные объединения «Фармация» и фармацевтические институты, а также фармацевтические факультеты Азербайджанского государственного медицинского университета им. Н. Нариманова, Алтайского государственного медицинского университета, Украинской фармацевтической академии, Ярославской государственной медицинской академии, Витебского медицинского института, Запорожского государственного медицинского института, Казанского государственного медицинского университета им. Курашова, Кишиневского государственного медицинского института, Львовского государственного медицинского института, Рязанского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова, Пермского фармацевтического института, Таджикского государственного медицинского института им. Абу Ибн-Сины, Сибирского государственного медицинского университета, Туркменского государственного медицинского

университета. Критерием, по которому прописи включали в сборник, служила частота его использования. Всего в сборник было отобрано 2359 прописей, которые распределялись по лекарственным формам, и по терапевтическим группам. Все они подвергались экспертной оценке, по результатам которой количество рекомендованных к включению прописей сократилось до 728. Сборник унифицированных лекарственных прописей был рекомендован Министерством здравоохранения СССР к практической работе как врачам, так и фармацевтам (приказ Министерства здравоохранения СССР № 223 от 12 августа 1991 г. «Об утверждении сборника унифицированных лекарственных прописей»).

Аналогичные прописи были изданы в других странах, в частности «Pharmaceutical Formulas», изданном в 1944 г. в Англии, в одном его томе более 10 000 прописей. Рецептурный справочник нидерландских аптекарей «Formularium Nederlandse Apothekers» (FNA), впервые опубликованный в 1967 г., является незаменимым пособием для врачей и фармацевтов несмотря на год, в котором его издание. В справочнике определяется качество изготовленного лекарства, четко указываются все этапы процесса их изготовления. Этот рецептурный справочник для удобства использования издан как в электронном, так и в виде книги. Он регулярно пополняется новыми прописями, разработанными на основе постоянного практического опыта и фармацевтического сотрудничества между врачами и фармацевтами. Стандартные прописи FNA составлены на основе источников литературы и практических исследований, при этом большое внимание уделяется не только фармацевтическим и технологическим аспектам, но и токсикологическим и фармакотерапевтическим факторам [7, 26]. Среди зарубежных изданий можно отметить Formulaire de Magistrale du Syndicat (FMS, 1992) – сборник рецептов лекарственных средств, составленный комиссией французских фармацевтов, которая обеспечивает его издание и распространение. В структуре сборника содержатся разделы с классификацией прописей лекарственных препаратов по лекарственным формам, а в каждом разделе пропись классифицирована по заболеванию. Сборник включает в себя памятку для врачей с правилами выписки рецептов с обязательным указанием названия сборника. «Formules Magistrales» (APIC, 1994 г.) – изданный ассоциацией независимых фармацевтов из Шарлеруа-

Виль. Сборник содержит прописи наиболее распространенных лекарств, которые готовят по рецепту, с указанием их стоимости. Авторы обращают внимание врачей, прописывающих лекарства, на дозы, которые могут быть изменены в каждом конкретном случае. Справочник включает сведения о новых правилах отпуска лекарственных средств.

К ряду современных неофициальных изданий Украины можно отнести опубликованный в 1999 г. «Справочник экстенпоральной рецептуры. Аллопатия и гомеопатия» авторов Р. В. Богатыревой, О. И. Тихонова, В. П. Черных, Т. Г. Ярных, О. Е. Богуцкой, В. А. Соболевой, Н. Ф. Орловецкой, И. Е. Постольника, Л. А. Христинко, С. А. Тихоновой, Л. И. Яковенко, А. С. Данькевич (под редакцией акад. А. И. Тихонова). В этом справочнике впервые обобщены и систематизированы более 2000 экстенпоральных рецептурных прописей. Особое внимание уделяется новым препаратам, которые в последние годы обогатили отечественную медицину и фармацию.

Однако, несмотря на беспрекословные преимущества экстенпоральных препаратов, их количество и использование в отечественной медицинской практике продолжают систематически сокращаться. Этот факт результат несовершенства национальной политики, направленной на защиту социальной значимости фармацевтического сектора и его производственной деятельности. Однако, несмотря на негативные тенденции, производственный сектор аптечной отрасли продолжает возрождаться, функционировать и занимает свою нишу с учетом качественного лекарственного обеспечения населения и импортозамещения. Учитывая мировую тенденцию использования натуральных продуктов в медицине и фармации, эта отрасль становится особенно перспективной, рецептура экстенпоральных препаратов не содержит вредных веществ, часто вызывающих побочное действие – консервантов, стабилизаторов, красителей и т.д. и индивидуально подходит к проблемам фармакотерапии каждого пациента.

1.2 Характеристика мягких лекарственных форм

Играя важную роль в фармацевтической, медицинской, стоматологической и косметической промышленности, МЛС используется как первая помощь при травмах слизистых оболочек и лечении кожи, ожогах, лечении ран и язв, поскольку они оказывают непосредственное влияние на возбудителей, устраняют воспаление и уменьшают симптомы заболевания. По количеству регистраций МЛФ занимают пятое место среди других препаратов, зарегистрированных на украинском фармацевтическом рынке. Сегодня препараты в форме мазей, гелей и кремов широко применяются, поскольку обладают меньшим количеством побочных эффектов, особенно МЛФ системного характера [1].

Распространенность атопического дерматита стремительно растет, в Европе этим недугом страдают 15,6 % детей в возрасте до 14 лет, в США – 17,2 %, в Японии – 24 %. Заболеваемость половым дерматитом также растет и на сегодняшний день количество случаев выросло на 3 %. Контактный дерматит и экзема составили 19,2 % кожных заболеваний, ученые прогнозируют, что заболеваемость в дальнейшем возрастет до 34–36 % [3].

Необходимо отметить, что именно мягкие лекарственные средства незаменимы для терапии и профилактики таких заболеваний как дерматиты, дерматомикозы, гиперкератозы, ихтиозы, пситириазы и другие.

Согласно статье ГФУ, ЛС мягкой формы выпуска для наружного применения делятся на: мази, кремы, гели, пасты, припарки, пластыри лечебные и пластыри накожные. А согласно фармакопейной статье "Мягкие лекарственные средства, изготовленные в аптеках" к МЛС принадлежат и линименты [22].

Таблица 1.2

Определение мягких лекарственных средств согласно ГФУ

Мази	Мягкая лекарственная форма, предназначены для наружного использования и образуют на поверхности кожи сплошную защитную пленку. Мази предназначены для нанесения на кожу и придатки, а также на слизистые оболочки. Учитывая технологию лекарства мази состоят из мазевого основания, в котором равномерно распределены активные фармацевтические ингредиенты (АФИ), также при
------	---

	необходимости дополнительно вводятся стабилизаторы, поверхностно-активные вещества (ПАВ), консерванты и другие вспомогательные вещества (ДР).
Гели	Мягкая лекарственная форма для местного применения, представляющие собой одно-, двух- или многофазные дисперсные системы с жидкой дисперсной средой. Гели предназначены для нанесения на кожу и придатки, раны, язвы и слизистые. По назначению гели делят на: гели для наружного и перорального применения (желе), назальные, ушные, глазные, стоматологические, вагинальные, цервикальные, ректальные, уретральные
Кремы	Мягкая лекарственная форма для местного применения, представляющие собой одно-, двух- или многофазные дисперсные системы. Кремы обычно содержат одну или более АФИ и эксципиентов, образующих основу. Кремы предназначены для нанесения на кожу и придатки, раны, язвы, определенные слизистые.
Пасты	Мягкая лекарственная форма для местного применения, представляющие собой суспензии, содержащие значительное количество жесткой дисперсной фазы, распределенной в основе [11]. Пасты обычно предназначены для накожного и оромукозного применения, а в некоторых случаях – для приготовления пероральных растворов.
Линименты (жидкие мази)	Мягкая лекарственная форма для наружного применения, характеризующиеся как густая жидкость или трясущаяся масса, которая плавится при температуре тела и используется путем втирания в кожу. Линименты относятся к экстемпоральным ЛС в соответствии с классификацией ГФУ, однако на фармацевтическом рынке они также представлены как средства промышленного производства.

По медицинскому назначению различают мази глубокого и поверхностного действия. Мазь поверхностного действия плохо всасывается в глубокие слои кожи и поэтому их действие ограничивается поверхностью слизистой или слоем эпидермиса. Чаще их используют для смягчения и питания верхних слоев кожи. Такие мази используют как косметические средства для подсушивания, устранения недостатков или очищения кожи. С профилактической целью могут применяться защитные мази для изоляции определенных участков кожи от воздействия пыли, ядовитых веществ, микроорганизмов, растворов кислот и щелочей.

Мазь глубокого действия хорошо всасывается в кожу. Среди них можно

выделить мази проникающего действия, в которых мазевые основания содержат лекарственные вещества, растворяющиеся в липоидах, и потому эта группа мазей может проникать в глубокие слои кожи. Характерным отличием мазей резорбтивного действия состоит в том, что они способны проникать не только в глубокие слои кожи, подкожную клетчатку, но и в кровяное русло. К мазям, обладающим резорбтивным действием, относят мази, содержащие в своем составе гормоны, йод, витамины, серу, ртуть, алкалоиды и другие вещества. Такие мази применяют преимущественно в тех случаях, когда необходимо дополнить или усилить действие ЛС, принятого перорально, или когда другой способ введения неудобен или невозможен [2].

Также МЛФ классифицируют по типу основ на:

- гидрофобные (силиконовые, полиэтиленовые гели, углеводородные, липогели и смеси этих веществ);
- гидрофильные (полиэтиленовые основы, глицерилстеарат, эфиры целлюлозы и др.); адсорбционные (безводные смеси, содержащие вазелин, вазелиновое масло, растительные масла, животные жиры, силиконы);
- эмульсионные (типа о/в или в/о, эмульсионно-суспензионные мазевые основы) [21].

Мазевая основа в зависимости от ее состава может влиять на биодоступность, терапевтическое действие и высвобождения препарата. Основа МЛФ должна хорошо смешиваться с лекарственными веществами, быть индифферентным, не изменять свои свойства под действием окружающей среды и плавиться при температуре тела. Для изготовления паст могут использоваться те же вещества, что и для мазей [19].

В состав МЛЗ обычно вводят такие АФИ, которые могут равномерно распределяться в ЛФ [23]. Поэтому, по составу МЛФ делятся на простые ЛС, которые в своем составе имеют только один АФИ и соответствующие эксципиенты (монопрепараты), и на сложные ЛС, которые в свою очередь имеют более одного действующего вещества (комбинированные) [18].

К преимуществам МЛФ можно отнести: возможность назначения ЛС в целях местного или резорбтивного действия, возможность введения в состав

различных по агрегатному состоянию лекарственных веществ (жидких, мягких, твердых), достижение высокой концентрации лекарственных веществ в коже, тканях, биологических жидкостях организма, простота и безопасность при применении по сравнению с другими ЛФ, точность дозировки, стабильность формы, а также их экономичность и отсутствие противопоказаний к применению. Кроме этого, МЛФ незаменимы при лечении дерматологических заболеваний.

К недостаткам можно отнести, определенный ограниченный спектр фармакологического действия, а МЛС на липофильных основах могут оказывать "парниковый" эффект, что и ограничивает их применение [24].

Мази можно классифицировать по типу дисперсных систем (гомогенные и гетерогенные) и консистенции (мазь, крем, гель, паста, линимент). К гомогенному типу относятся мази-сплавы и мази-растворы, гетерогенные, в свою очередь, суспензионные, эмульсионные и комбинированные мази. В дополнение к основанию и действующим веществам мази и кремы могут содержать другие компоненты, такие как стабилизаторы, консерванты и соллюбилизаторы [5]. Обычно включения всех компонентов в основу применяются методы растирания и сплавления. Растирание включает в себя простое смешивание основания и других компонентов мази. Процесс сплавления применяется только тогда, когда компоненты стабильны при температуре плавления [4].

Для получения гомогенной мази-сплава на липофильной основе производят сплавление веществ, в зависимости от температуры плавления компонентов. Метод сплавления используют, когда лекарственные средства и другие твердые вещества растворяются в основе мази [29]. Основание расплавляется, и растворные компоненты растворяются в нем. Затем охлаждают смеси. Относительно мазей-растворов существуют два пути: в случае, когда основание является жирорастворимым, его расплавляют и растворяют в нем липофильные АФИ, в противном случае используется основание гидрофильного типа, лекарственные вещества растворяют в воде и затем смешивают с основанием [31]. Сплавление производится с использованием аппаратов с

паровой рубашкой. Затем застывшая смесь гомогенизируется, чтобы получить равномерное распределение веществ в основе. Мази и кремы, содержащие белый воск, желтый воск, парафин, стеариловый спирт и высокомолекулярные ПЭГи, как правило, получают путем сплавления. Выбор метода зависит от типа основания, количества других компонентов и свойств растворимости и стабильности [21]. Гетерогенные эмульсионные мази получают путем растворения гидрофильных компонентов в воде, с их последующим эмульгированием и смешиванием с основанием.

Суспензионные мази получают следующим образом: небольшие количества компонентов измельчают и затем диспергируют с оптимальным количеством жидкости. Все твердые компоненты измельчают и просеивают перед добавлением к основанию. Нерастворимые в воде вещества добавляют с помощью механических методов или сплавления. Для улучшения смачивания твердых веществ также используются солюбилизаторы. Водорастворимые или смешивающиеся с водой агенты, такие как спирт, глицерин или пропиленгликоль, используются, если компонент необходимо включить во внутреннюю водную фазу. Если препарат необходимо включить во внешнюю масляную фазу, в качестве солюбилизатора используют минеральные масла. Включение водорастворимых компонентов достигается путем медленного добавления водного раствора лекарственного средства на гидрофобной основе. Если доля водной фазы велика, то достижение равномерной дисперсии может потребоваться включение дополнительного количества эмульгатора и нагрев. Необходимо избегать чрезмерного нагревания, поскольку это может привести к испарению водной фазы, выпадению водорастворимых компонентов и образованию жесткого по консистенции восковидного продукта.

Для производства мазей в фармацевтической промышленности используются роликовые мельницы. Равномерное перемешивание может быть получено с помощью процедуры разбавления, обычно включающей ступенчатое разведение твердых веществ для добавления основания мази.

Технология их изготовления классифицируют в зависимости от способа введения в основу лекарственного средства (таблица 1.3).

Дисперсологическая классификация мягких лекарственных форм

По способу технологического процесса	Пример
Раствор	Камфора – "Комфорная мазь"
Расплав	Нафталанская нефть – «Нафталанская мазь»
Суспензия	Цинка оксид – «Цинковая мазь»
Эмульсия	Декспантенол – «Пантенол»
Комбинированные	Нафталанская нефть + Левоментол + Метилсалицилат + «Ментолатум Балм»

Основные технологические стадии для изготовления мази представлены на рисунке 1.1.

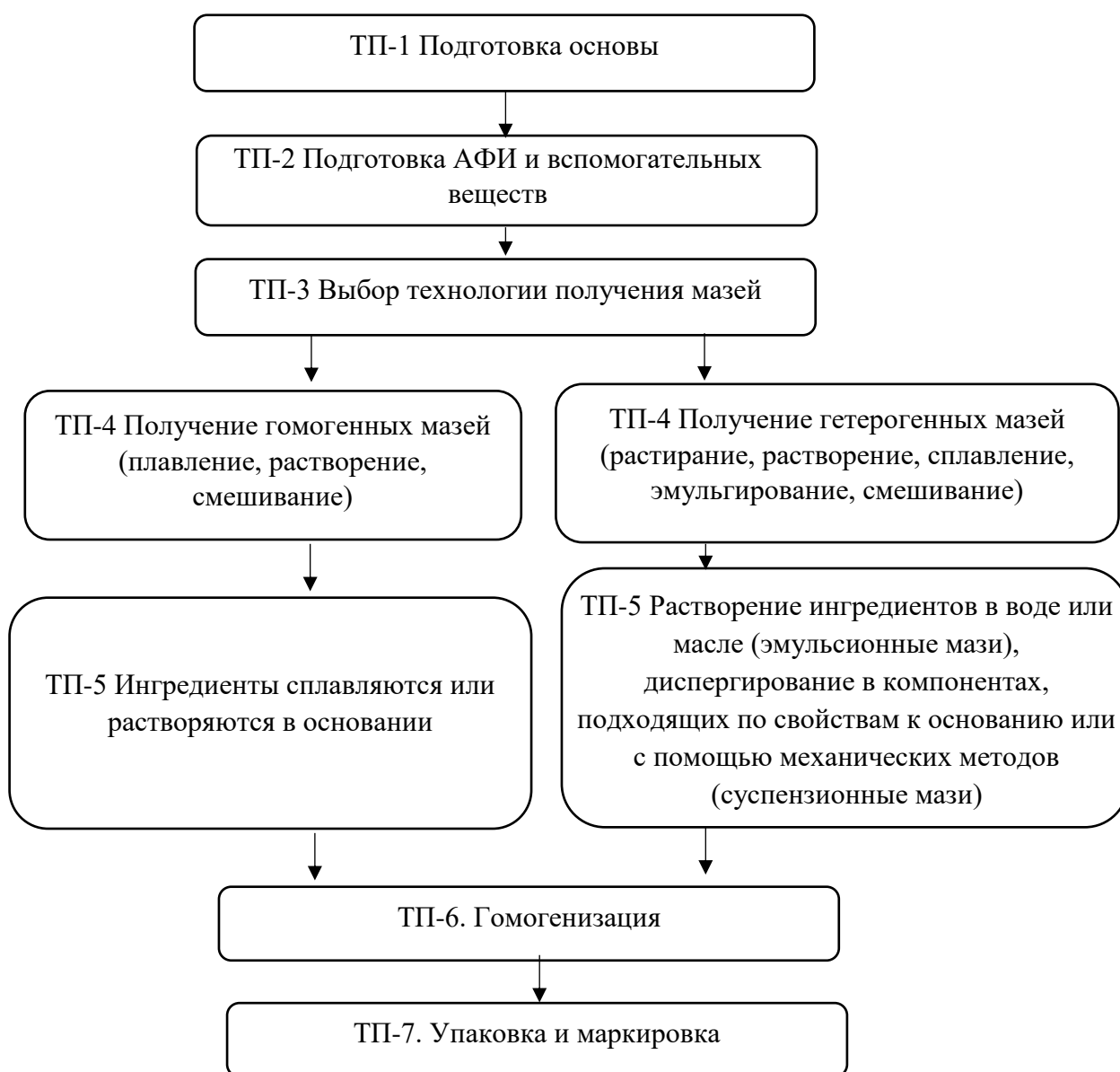


Рис. 1.1 Технологическая схема этапов производства мази

Существует множество работ в этой области, где предлагают для лечения ожогов лекарственные средства для наружного применения, в том числе в форме мази. Данный состав имеет ранозаживляющие, противовоспалительные и антисептические свойства за счет использования смеси растворов гексагидрата азотнокислого лантана [53]. Линимент получают в несколько стадий: на первом этапе получают водный раствор гексагидрата азотнокислого лантана, который растворяют в триэтиленгликоли с последующим добавлением глицерина и этанола, на последнем этапе добавляют к полученной смеси щелочной раствор этилкарбитола.

Многие исследователи применяют в своих композициях компоненты лекарственного растительного сырья. Описана разработка мягкой лекарственной формы на вазелин-ланолиновой основе, в состав которой входит 40 % спиртовой раствор экстрактивных веществ травы смоловки татарской, цветков календулы лекарственной и листьев кипрея узколистного. Композиция оказывает обезболивающее, противоотечное и репаративное действие. Известен состав мази в который включены раствор прополиса спиртовой, облепиховое масло, масло травы зверобоя, сок травы чистотела, винилин, ланолин и вазелин. Технология получения заключается в расплавлении вазелина с добавлением спиртового раствора прополиса до полного испарения спирта. В полученную смесь эмульгируют сок чистотела с использованием предварительно профильтрованного масла зверобоя, полученного путем экстракции, и винилина.

1.3 Характеристика вспомогательных веществ, используемых в технологии мягких лекарственных форм

На сегодняшний день создание эффективных ЛС требует не только обоснованного подбора действующих веществ, но вспомогательных веществ, ассортимент, которых увеличивается с каждым годом. Они обладают разными физико-химическими свойствами, химической структурой и используются по разным назначениям (обуславливают механизмы взаимодействия с рецепторами

организма, влияют на скорость и полноту высвобождения и всасывания АФИ, влияют на фармакокинетику и фармакодинамику препарата) [28].

Роль ВВ в производстве лекарства трудно переоценить, ведь иногда без них невозможно получить качественные средства. Они используются для улучшения технологических процессов (сгустители, солюбилизаторы, дисперганты, пеногасители и другие). В около 70 % случаев на производстве применяют полусинтетические и синтетические ВВ, что обусловлено их стабильностью и доступностью. Лекарственные средства, изготовленные на их основе, имеют больший срок годности.

Важно отметить, что на отечественном фармацевтическом рынке присутствуют МЛС с только разрешенными Минздравом Украины к применению ВВ, утвержденным соответствующим приказом от 19.06.2007 года № 339.

В состав МЛФ часто вводят следующие гидрофобные основы: жировые, углеводородные и силиконовые. Среди жировых основ используют жиры животного происхождения (гусиный, свиной и другие) и масла растительного происхождения (миндальное, персиковое, арахисовое и т.п.). Одним из самых популярных углеводородных основ МЛФ является вазелин, кроме него, также используют церезин, парафин, озокерит, особенно как основы для мазей и паст. Среди гидрофильных оснований используют гели полисахаров (целлюлоза и ее производные), полиэтиленгликоли (полиэтиленоксиды), проксаноловые основы, гели сополимеров акриловой кислоты (карбомеры разных марок), желатин-глицериновые и другие [29].

Дополнительно в состав основ МЛФ вводят солюбилизаторы, растворители, эмульгаторы (типа о/в или в/о), стабилизаторы, гелеобразователи, регуляторы рН, красители, консерванты, ароматизаторы и другие эксципиенты. Данные вещества оказывают значительное влияние на стабильность готовой лекарственной формы, улучшая реологические свойства, регулируя высвобождение АФИ, влияя на срок хранения лекарственного средства.

ПАВ стабилизируют МЛС, повышают их устойчивость и увеличивают проницаемость кожи и, при необходимости, улучшают увлажнение кожи. Из

всех возможных веществ, используемых для стабилизации, вводят те ПАВ, в которых критическая концентрация мицелообразования является наименьшей. Ведь, кроме улучшения растворимости и проницаемости лекарственных веществ, ПАВ могут в своих мицеллах фиксировать АФИ и препятствовать их диффузии к месту абсорбции.

Для создания эмульсий типа второго рода наиболее часто используют эмульгаторы высокомолекулярные циклические спирты и неполные эфиры сорбитана, высших жирных спиртов и их производных (в частности, эмульсионный воск) и высших жирных кислот (span). Среди эмульгаторов первого рода используют ионогенные и неионогенные ПАВ (твины разных марок, которые отличаются между собой кислотой, вступившей в реакцию эстерификации), например, твин-20 – на основе лауриновой кислоты, твин-40 – на основе пальмитиновой кислоты, а твин-60 и твин-80 – на основе стеариновой и олеиновой кислоты соответственно.

В качестве гелеобразователей в составе МЛФ наиболее часто используют карбомеры (особенно карбомер 980 и 940), кислоту альгиновую и ее соли, аэросил, производные целлюлозы, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 1500–8000, желатин и другие [21]. В качестве растворителя, для ускорения и улучшения растворения АФИ, в производстве МЛЗ используют очищенную воду, неводные гидрофобные растворители (масло вазелиновое, бензилбензоат и другие), неводные гидрофильные растворители (спирт этиловый, глицерин, и т.д.) [12].

Для увеличения растворения и прохождения АФИ сквозь биологические мембраны используют пропиленгликоль, этиловый спирт, глицерин, цетиловый спирт и цетилпальмитат.

Для предупреждения окислительных процессов во лекарственной форме в ее состав добавляют антиоксиданты. В промышленном производстве чаще всего используют динатрия эдетат, метабисульфит натрия, аскорбиновую кислоту и ее соли, бутилгидроксианизол и другие.

В целях обеспечения микробиологической чистоты (МБЧ) ЛС используют консерванты, обеспечивающие надлежащее качество лекарственного препарата в течение всего срока его применения и хранения. Ассортимент этих веществ на

сегодняшний день широким, но чаще всего в производстве используют бензойную и сорбиновую кислоты и их соли парабены (нипагин и/или нипазол).

С целью придания готовому лекарственному препарату эстетичного вида и приятного аромата в их состав вводят красители. Среди наиболее распространенных: тартразин (E 102), хинолиновый желтый (E 104), кармоизин (E 122), краситель синий (E 133), комплекс хлорофиллов (E 141), титана диоксид (E 171) и ароматизаторы, а именно вещества растительного происхождения (эфирные масла мяты, апельсина, хвои, спиртовые вытяжки лекарственного растительного сырья (ЛРС), а также синтетические вещества (ванилин, ментол, тимол). Данные лекарственные формы чаще всего используют в стоматологической практике, добавляя подсластители, в частности, аспартам, сахарин и его соли, сахарозы кокоат, сахарозу и др.

Следует учитывать, что вспомогательные вещества могут проявлять как положительные, так и отрицательные свойства. Во многих странах мира, существует системный подход к оценке их безопасности. Нормативы их качества регулярно пересматриваются с учетом новейших информационных данных, результатов мониторинга нежелательных эффектов, учитывается их фармакопейный статус в передовых странах мира (BP, JP, Ph. Eur., USP).

Все вспомогательные вещества должны отвечать единым нормативным требованиям, иметь разрешение на использование в медицинской практике, быть биосовместимыми с тканями организма, не проявлять токсического или аллергического действия в том количестве, в котором используются, соответствовать формообразующим, структурно-механическим, физико-химическим, органолептическим и другим свойствам обеспечивать желаемую биологическую доступность АФИ (с учетом их фармакокинетики и фармакодинамики).

Выводы к разделу 1

1. Представлен краткий ретроспективный взгляд на аспекты унификации экстемпоральной рецептуры и приведены наиболее распространенные экстемпоральные прописи, применяемые в дерматологии.

2. На основании данных научной литературы приведена характеристика мягких лекарственных форм как современной лекарственной формы. Рассмотрены направления их применения.

3. Приведена характеристика вспомогательных веществ, входящих в состав эмульсионных основ для МЛФ.

РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Объекты исследований

Emulpharma 1000 (цетеариловый спирт, стеарат глицерил, стеарат сорбитан, цетеариловый глюкозид).

Твердые восковидные хлопья светло-бежевого цвета с нейтральным запахом. Температура плавления – 54–58 °С. Растворяется в горячем растительном и минеральных маслах, жирных кислотах и эфирах жирных кислот, этиловом спирте, диспергируется в горячей воде. Образует эмульсии типа масло в воде. ГЛБ – 9,5.

Масло кукурузное (*Oleum Zea Maydis*) (ЕФ. 8.0, С. 2683)[30, 32].

Прозрачная, светло-желтая или желтая вязкая жидкость. Практически не растворяется в воде *Ризтаноли (96%) Р*; плотность при 10 °С – 924 кг/м³; температура застывания – от –10 до –15 °С; кинематическая вязкость (при 20 °С) – 60,6·10⁻⁶ м²/с; показатель преломления (при 20 °С) – 1,471–1,473; йодное число – 117–123. Состав жирнокислотной фракции масла: насыщенных кислот (суммарно) – 10–14 %, ненасыщенных (суммарно) – 85–86 %. Область использования: фармацевтическая и парфюмерно-косметическая промышленность как растворитель, формообразователь, компонент масляной фазы.

Оливковое масло (*Olium Olivarum*) (ЕФ. 8.0, С. 2613) [30, 32].

Прозрачная бесцветная или зеленовато-желтоватого цвета масляная жидкость со своеобразным непрогорклым запахом и вкусом. Относится к нелетучим маслам. При температуре 10 С начинается помутнение, а при 0 С застывает в маслообразную массу. Показатели: плотность – 0,915–0,918 г/см³; Тзайм. – 225 °С; показатель преломления $n_{40D} = 1,4657-1,4893$; точка помутнения – 160–188 °С, кислотное число – не более 0,5 (ЕФ) или 1,0 (Японская фармакопея). Смешивается с хлороформом, эфиром, светлым петролейным эфиром (50–70 ° С). Хранят в сухом прохладном месте в герметичных, защищенных от света контейнерах.

Подсолнечное масло (*Helianthi annui oleum raffinatum*) (ЕФ. 7.0, с. 3028; USP32/NF27 p. 1366) [32].

Прозрачная масляная жидкость от светло-желтого до желтого цвета со слабым своеобразным запахом и приятным вкусом. $T_{\text{кип.}}$ – 40–60 °С; $T_{\text{п}}$ –18 °С; плотность – 0,915–0,919 г/см³; гидроксильное число – 14–16; йодное число – 125–140; кислотное число $\leq 0,5$; перекисное число $\leq 10,0$; число омыления – 188–194; показатель преломления $n_{40D} = 1,472-1,474$, $n_{40D} = 1,466-1,468$. Смешивается с хлороформом, четыреххлористым углеродом, диэтиловым эфиром и парафином; практически нерастворим в этаноле (95 %) и воде. Устойчивость к окислению снижается при наличии оксидов железа и меди.

Масло кокосовое Coconut Oil (BP, JP, USP-NF), Coconut Oil, Refined (ЕФ), Coconut Oil (CAS № 8001-31-8)

Традиционно используются как основа в производстве ЛП в форме мазей. Применяют в виде твердого вещества в препаратах для нанесения на кожу головы и жидкости в дерматологических ЛП. Легко омыляет сильные щелочи, поэтому используют в мыловаренном производстве, а также для разработки других композиций, в частности эмульсий и наноэмульсий, интраназальных растворов, ректальных капсул и суппозиторий. Проявляет противогрибковую активность в отношении определенных видов *Candida* и используется в лосьонах для лечения педикулеза в концентрации: жидкие мыла – 4–20 %, шампуни – 1–20 %, мыла – 60–75 %, мази – 50–70 %.

Масло персиковое (лат. *Oleum persicorum*) (ЕФ), (BP)

Применяют в качестве растворителя для изготовления инъекционных растворов (кризанола, камфоры, дезоксикортикостерона ацетата, диэтилэтилбестрола пропионата, эргокальциферола, прогестерона, ретинола ацетата, синестрола, тестостерона пропионата), зависов (бийо). Входит в состав эмульсий, спермацетовой мази, тетрациклиновой мази, стоматологической пасты. Мягкое слабительное лекарственное вещество.

Соевое масло (*Oleum Sojae*), *Sojae oleum raffinatum* (ЕФ), Рефинированный *soya oil* (BP), *Soybean oil* (USP; CAS № 8001-22-7)

Используется в эмульсиях как источник липидов в общих парентеральных пищевых схемах. Эмульсии используются как для орального, так и внутривенного применения: амфотерицин, диазепам, ретиноиды, витамины, плохо растворимые в воде стероиды, флюорокарбоны и инсулин. Используется во многих системах доставки АФИ: липосомах, микросферах, самоэмульгирующих системах, наноэмульсиях и нанокапсулах; в косметических средствах для ванн, для лечения сухости кожи, а также в качестве пищевого продукта

Водная фаза.

Вода очищенная (Aqua purificata) (ГФУ 2.0, Т. 2, С. 129) [6].

Бесцветная, прозрачная жидкость без запаха и вкуса, pH – 5,0–7,0.

2.2 Методы исследования

Методики технологического контроля мягких лекарственных средств

Оптимальную стратегию создания современных ЛС можно выработать только на базе тщательно спланированных технологических и биофармацевтических экспериментальных исследований, и квалифицированной интерпретации полученных данных.

В работе использовались современные фармакотехнологические, физико-химические, структурно-механические, микробиологические и фармакологические методы исследования, позволяющие оценивать качество ЛС.

Для контроля качества образцов разработанных ЛФ придерживались рекомендаций и методик, приведенных в ГФУ 2.0, раздел «Мягкие лекарственные средства для кожного применения» [7].

2.2.1 Физические, физико-химические методы исследований

Описание. В соответствии с требованиями ГФУ 2.0 и ГФУ 1.2, С. 312. контролировали внешний вид и характерные органолептические свойства образцов (цвет, запах, консистенцию и т.п.). Исследуемые образцы ЛС также

контролировали наличие сгоревшего запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегация частиц, расслоение).

Определение однородности проводили по методике, приведенной в ГФУ 2.0. Брали четыре пробы каждого образца по 20–30 мг каждая, размещали по две пробы на предметное стекло, накрывали вторым предметным стеклом и крепко прижимали к образованию пятен диаметром около 2 см.

Полученные пробы рассматривали невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаз). Образец считали однородным, если во всех четырех пробах не было обнаружено видимых частиц, посторонних включений и признаков физической нестабильности: агрегации и коалесценции частиц, коагуляции. Если одна из проб не выдерживала испытания, определение производили дополнительно еще на восьми пробах, при этом все восемь проб должны были выдерживать тест [7].

Определение термостабильности (ГОСТ 29188.3-91). Брали 5–6 стеклянных пробирок диаметром 15 мм и высотой 150 мм, наполняли их 8–10 мл исследуемых образцов и помещали в термостат марки ТС-80М-2 с температурой $(42,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ в 7 суток.

После этого образцы переносили на 7 суток в холодильник с температурой $(6 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и затем в течение 3 суток выдерживали их в комнатной температуре. Стабильность определяли визуально – если ни в одной из пробирок не наблюдалось расслоение, то образец считался стабильным [10].

Определение коллоидной стабильности (ГСТУ 29188.3-91). Для проведения теста использовали лабораторную центрифугу с набором пробирок. Центрифугировали в течение 25 мин со скоростью 3000 об/мин (относительная сила центрифугирования составляла около 5000 г).

Образец считали стабильным, если после центрифугирования в пробирках не наблюдалось расслоение. Если хотя бы в одной из пробирок наблюдалось расслоение образца или выделение осадка, анализ проводили повторно с новыми порциями. Если в повторном тесте обнаруживались хотя бы одна пробирка с расслоением, образец считали нестабильным [10].

Определение рН (ГФУ 2.0, Т. 2, С. 51). Величина рН является одним из показателей, характеризующих физикохимические свойства МЛС. От его значения зависит стабильность препарата, всасывание лекарственных веществ, индифферентность МЛС по живым тканям. Определение рН модельных образцов проводили потенциометрическим методом в 10 % водной вытяжке из крема на рН-метре рН 150 МИ (РФ) [8].

Определение реологических свойств образцов (ГФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.10, С. 58-60). Реологические исследования проводили на вискозиметре BROOKFIELD HB DV-II PRO (США) в диапазоне скоростей сдвига от 18,6 до 93 с-1 (шпиндель SC4-21 для камеры объемом 8,3 мл) при температуре 20 и 32 °С. Его используют для проведения широкого спектра реологических исследований неньютоновских систем [8].

Механическая стабильность (МС) образцов рассчитывали как отношение величины предела прочности структуры к разрушению (τ_1) к величине предела прочности после разрушения (τ_2) по формуле:

$$TC = \tau_1 / \tau_2. \quad (2.1)$$

Значение TC характеризует степень разрушения структуры мази в процессе необратимой деформации [11].

Для определения структурно-механических характеристик разработанных мазей рассчитывали коэффициенты температурного (Kt) и динамического (Kd) разжижения, характеризующие реологические свойства препарата при нанесении на кожу. Для исследования экструзионных свойств оснований рассчитывали коэффициент динамического разрежения по формуле:

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

где $\eta_{18,6}$ – вязкость основания при скорости сдвига 18,6 с-1 [11];

$\eta_{93,0}$ – вязкость основания при скорости сдвига 93,0 с-1 [11].

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

где K_t – коэффициент температурного разрежения;

η_{20} – структурная вязкость при температуре 20 °С;

η_{32} – структурная вязкость при температуре 32 °С [11].

Расчеты производились с использованием программы Excel (Microsoft Office™, 2013).

Дисперсионный анализ эмульсионных систем. Дисперсность является важной характеристикой эмульсионных систем. Этот показатель характеризуется величиной диаметра частиц дисперсной фазы и их фракционным составом.

Для определения дисперсных характеристик использовали метод микроскопии. Определение степени дисперсности масляной фазы и АФИ в основе осуществляли с помощью NIKON ECLIPSE CI-S–триокулярного цифрового usb-микроскопа со встроенной камерой (объектив 40 X/0,65 160/0.17; окуляр WD 0,56) с 40-кратным увеличением. Диаметр дисперсных частиц определяли в измерении в программе NIS-Elements L.

Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ полученных результатов физико-химических, фармако-технологических исследований проводили в соответствии с методиками, приведенными в ГФУ 2.0, Т.1, п. 5.3, С. 840-854 [8].

Выводы к разделу 2

1. Обоснована методология исследований по разработке экстемпоральных мазей на эмульсионных основаниях. Создан целевой профиль экстемпоральных МЛФ на эмульсионных основаниях. Представлено краткое описание объектов исследований.

2. Представлены методы исследований, которые позволят получить полные и достоверные результаты.

РАЗДЕЛ 3

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЭМУЛЬСИОННОЙ ОСНОВЫ

Подход к фармацевтической разработке лекарственных средств стандартизирован в руководстве ICH Q8 [1]. В Украине принято гармонизированное с ним руководство СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лекарственные средства. Фармацевтическая технология (ICH Q8)». Согласно Руководству ICH Q10, регламентирующему фармацевтическую систему качества, фармацевтическая разработка является первым этапом жизненного цикла препаратов, а перенос (трансфер) технологии – вторым этапом, предшествующим промышленному производству. Фармацевтическая система качества должна преследовать три основные цели: достижение качества продукции, установка и поддержание контролируемого состояния, содействие постоянному улучшению. Цель фармацевтической разработки – создать препарат соответствующего качества и обосновать процесс его производства, чтобы постоянно выпускать продукцию с заданными функциональными характеристиками. Краеугольным камнем при этом является качество, под которым подразумевают соответствие действующего вещества или лекарственного средства его назначению; это понятие включает такие показатели как идентичность, сила действия и чистота. Общие требования к качеству препаратов в различных лекарственных формах, предназначенных для различных путей введения, установлены в общих статьях ведущих фармакопей (например, Европейской Фармакопеи), специальных монографиях (например, Aciclovir Cream British Pharmacopoeia, 2013) и в определенных пособиях. Общие требования должны быть уточнены и конкретизированы в спецификациях производителей препаратов. Несмотря на общий подход, планы экспериментов по фармацевтической разработке, целевые профили качества, критические показатели качества и критические параметры процессов будут кардинально отличаться для препаратов в различных лекарственных формах. Также для разных препаратов в одной и той же лекарственной форме, что необходимо

учитывать при планировании каждой разработки и каждого трансфера технологии. Для фармацевтической разработки необходимы многофакторные взаимосвязанные экспериментальные научные исследования, которые специфичны для данной лекарственной формы и конкретного препарата. Необходимо, чтобы стратегия экспериментов включала фазы скрининга, определение параметров (количественной оценки эффектов переменных и взаимодействия друг с другом) и оптимизации (в том числе изучение устойчивости процесса). При этом важнейшее значение приобретают аналитическое сопровождение экспериментов и оценка аналитических методик, необходимых для исследований, контроля процесса и продукции. Общие методологические подходы к фармацевтической разработке мягких лекарственных средств (МЛС) в настоящее время официально не стандартизированы, в отличие от, например, подходов к разработке и включению в спецификацию необходимых показателей качества для ингаляционных и назальных препаратов. В Европейской Фармакопее установлена классификация МЛС по лекарственным формам (мази, кремы, гели, пасты, припарки, медицинские и кожные пластыри) и препаратам для различных путей введения (накожные, ректальные, вагинальные, ушные, назальные, оромукозные и глазные). Кроме того, изложены общие требования к их качеству и некоторым методам испытаний, которые только предполагают проведение соответствующих исследований при фармацевтической разработке и трансфере технологий. Поэтому исследователю приходится каждый раз самостоятельно решать вышперечисленные задачи планирования экспериментов, принятия решений на основе их результатов, выявления критических показателей и параметров, а также их стандартизации. В результате анализа экстенпоральной рецептуры было обнаружено, что разработка эмульсионной основе для обновления и увеличения ассортимента экстенпоральных лекарственных средств, имеющих низкую токсичность, низкий уровень аллергических случаев и пролонгированное действие, является актуальной.

Для обоснования состава ингредиентов при разработке мягкой лекарственной формы исходили из следующих требований:

- вещества, образующие основание, должны обладать такими функциональными свойствами как однородность, равномерное распределение на кожу и оптимальная липкость;
- основание должно создавать условия для оптимального высвобождения комплекса действующих веществ;
- основание должно обеспечивать такое потребительское свойство, как оптимальный контакт с раневой поверхностью.

3.1. Определение природы и концентрации масляной фазы эмульсионной основы

При выборе масляной фазы необходимо учитывать не только функциональные, но и потребительские свойства лекарственного средства. Для разработки мягких лекарственных форм используются синтетические минеральные и природные растительные масла. При лечении II фазы раневого процесса и дерматологических заболеваний кожи использование синтетического минерального масла неуместно. Данные вещества – продукты переработки нефтяных фракций, стабильные в технологическом процессе и хранении, но из-за плохой резорбции и химико-физических свойств образует пленку на коже, которая ухудшает дыхание кожи, что в свою очередь может приводить к вторичному ранеобразованию и микробиологическому загрязнению.

Наиболее рациональными для разработки эмульсионных основ для дальнейшего использования в дерматологической практике является использование природных масел [16]. К положительным свойствам природных растительных масел можно отнести их родство с липидами кожи, положительно влияя на липидный обмен у тканей, восстанавливая барьерные функции кожи. Для выбора эмоленга необходимо определить полярность, вязкость, химический состав, растекание. Растительные масла на 94–96 % состоят из смеси триглицеридов высших жирных кислот, которые могут быть насыщенными, поли- и мононасыщенными (табл. 3.1) [13].

Жирные кислоты, входящие в состав растительных масел, % по массе

Масло растительное	Насыщенные кислоты			Ненасыщенные кислоты			
	Миристиновая	Пальмитиновая	Стеариновая	Арахидиновая	Олеиновая	Линолевая	Линоленовая
Кокосовое	16,5-20,0	4,3-7,5	0,8-5,0	–	2,0-10,3	1,0	–
Кукурузное	–	7,7	3,5	0,4	44,0-45,0	41,0-48,0	–
Оливковое	следы	7,0-10,0	2,4	0,1-0,2	54,0-81,0	15,0	–
Персиковое	–	Суммарно 15,0-16,0			–	–	–
Подсолнечное	1,0	6,0-9,0	1,6-4,6	0,7-0,9	24,0-40,0	46,0-72,0	1,0
Соевое	–	2,4-6,8	4,4-7,3	0,4-1,0	20,0-30,0	44,0-60,0	5,0-14,0

Опираясь на данные, приведенные в таблице 3.7, кукурузное и оливковое масла имеют высокое содержание олеиновой кислоты, это позволяет говорить о стабильности к окислению и способности защищать от окружающей среды кожи. Большое содержание ленолиевой кислоты в соевом, подсолнечном и кукурузном маслах позволяет прогнозировать, что они будут легко всасываться и обладать защитными и восстанавливающими свойствами. Количественное содержание стеариновой кислоты позволяет утверждать о стабильности эмульсионных систем на данных маслах. Полученные данные, приведенные в таблице, позволяют рассчитать массовые доли жиров в зависимости от их типа (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Соотношение жиров в образцах масла

№ з/п	Масло растительное	Насыщенные жиры	Моно-ненасыщенные жиры	Полиненасыщенные жиры
1.	Кокосовое	86 %	5,8 %	8,2 %
2.	Кукурузное	17,1 %	24,2 %	58,7 %
3.	Оливковое	15,7 %	73,7 %	15,0 %
4.	Персиковое	11,8 %	18,3 %	69,9 %
5.	Соевое	20,0 %	43 %	37 %
6.	Подсолнечное	10,2 %	44,4 %	45,4 %

По содержанию насыщенных жирных кислот кокосовое масло относится к растительным баттерам, это приводит к тактильным ощущениям жирности с плохим всасыванием.

Таблица 3.3

Физико-химические показатели образцов растительного масла

Название масла	Йодное число*	Число омыления*, мг КОН	ГЛБ*	Плотность, кг/м ³
Кукурузное	111-133	191	11,7	917,0±4,5
Оливковое	75-88	190	7,0	916,0±3,2
Персиковое	96 -103	192	6,0	914,0±2,7
Подсолнечное	118-141	190	7,0	918,5±3,1
Соевое	120-141	191	7,0	926,0±3,8

Примечание: – по данным литературы.

Как видно из данных табл. 3.3, по показателю йодного числа оливковое и персиковое масла можно отнести к не высыхающим маслам. Полученные данные прогнозируют ухудшение потребительских характеристик при использовании данного вида масла (ощущение жира, липкости на коже). Оливковое масло не способствует образованию эластичной пленки, не приводит к надлежащей адсорбции мази при нанесении, будет иметь кратковременный эффект и невозможность использования масляной фазы более 10 %. Применение подсолнечного, кукурузного и соевого масел способствует выдержке фармакологического действия для пенетрации АФИ и образованию эластичной пленки на коже. Также указанные масла будут иметь низкую реакционную способность при нанесении на кожу. Высокие показатели подсолнечного и соевого масел характеризуют степень насыщенности жирных кислот в составе и позволяют утверждать о меньшей термической стабильности по сравнению с другими растительными маслами. Опираясь на показатель йодного числа оливкового, персикового и кукурузного масел, можно прогнозировать стабильность к окислению при термической обработке и хранении [14].

По показателям гидрофильно-липофильного баланса соевое, оливковое, персиковое, подсолнечное масла имеют в составе большую лиофильную часть.

В свою очередь, кукурузное масло имеет равное соотношение лиофильной и гидрофильной частей данного вещества.

Таким образом, по комплексу физико-химических свойств образцов масла для дальнейших исследований нами было выбрано кукурузное масло.

3.2 Разработка состава эмульсионной основы

Следующим этапом исследований было определение концентрации масляной фазы. Одним из факторов, влияющих на физическую стабильность эмульсий, является достаточная степень дисперсности масляной фазы, которая в свою очередь зависит от ее концентрации [16]. Разрушение эмульсии происходит из-за разности в показателях плотности дисперсионной фазы и дисперсионной среды.

Учитывая приведенные критерии выбора основ и вспомогательных веществ, а также индивидуальные особенности многокомпонентных лекарственных форм, были разработаны и изучены 4 модельных состава для использования в качестве основ мягких лекарственных форм (табл. 3.4).

Для определения концентрации масляной фазы нами были изготовлены образцы эмульсий с концентрацией кукурузного масла 10, 15, 20, 25 % с добавлением эмульгатора Emulpharma 1000 в количестве 6 %.

Эмульсионные основы готовили путем прямого эмульгирования при температуре $80 \pm 5^\circ\text{C}$ на лабораторном смесителе со скоростью вращения мешалки 3000 об/мин в течение 15 мин.

Таблица 3.4

Состав экспериментальных образцов модельных оснований

Ингредиент	Массовая доля ингредиентов, %/ образец			
	№1	№2	№3	№4
Масло кукурузное	10	15	20	25
Emulpharma 1000 (цетостеариловый спирт,	6	6	6	6

глицерин моностеарат, сорбитан моностеарат, цетеарил глюкозид)				
Вода очищенная	до 100			

Критерии отбора основ, которые можно использовать для дальнейших исследований, основывались на органолептических, физико-химических, реологических свойствах оснований и потребительских параметрах [17].

Как видно из данных, приведенных в таблице 3.5, образцы с содержанием кукурузного масла 15 % имеют удовлетворительную консистенцию, легко намазываются, но со снижением количества масла образцов показатель снижается. Образец с максимальным содержанием масла обладает не удовлетворительными структурными и потребительскими свойствами.

Таблица 3.5

Свойства экспериментальных образцов модельных основ

Показатель	Образец			
	№1	№2	№3	№4
Органолептические и сенсорные свойства	Жидкая кремообразная консистенция, неравномерно распределяется и всасывается	Кремообразная консистенция легко наносится, хорошо распределяется и всасывается	Кремообразная консистенция неравномерно наносится и всасывается, оставляя липкий след	Плотная кремообразная консистенция, неравномерно распределяется и всасывается
Термо стабильность	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный
Коллоидная стабильность	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный
pH	6,7±0,03	6,9±0,03	6,9±0,04	7,0±0,04
Структурная вязкость, η мПа с при 20 об/мин, D _r 18,6 с-1	2550±25,5	3250±32,5	4425±44,3	6610±86,1
Коэффициент динамического разрежения (Kd)	80,39	74,21	79,58	84,15

Механическая стабильность (МС)	1,47	1,03	1,10	1,52
--------------------------------	------	------	------	------

После приготовления все изучаемые образцы были стабильными, образцы под номером 2 и 3 обладали удовлетворительными органолептическими свойствами, однако несколько отличались по показателям вязкости. Отмечается закономерность между повышением содержания масляной фазы и повышением значений реопараметров. Для исследования вязко-упругих свойств оснований были построены реограммы зависимости напряжения сдвига (τ) от градиента скорости сдвига (D_r) (рис. 3.1, 3.2), на которых можно определить наличие тиксотропных свойств, предел и тип текучести. Для установления оптимального содержания масла ориентировались на изменение структурно-механических параметров. Реограммы и структурно-механические свойства (табл. 3.1) модельных образцов отражают наличие неньютоновского типа течения всех образцов, что указывает на пластически-вязкие и тиксотропные свойства экспериментальных образцов.

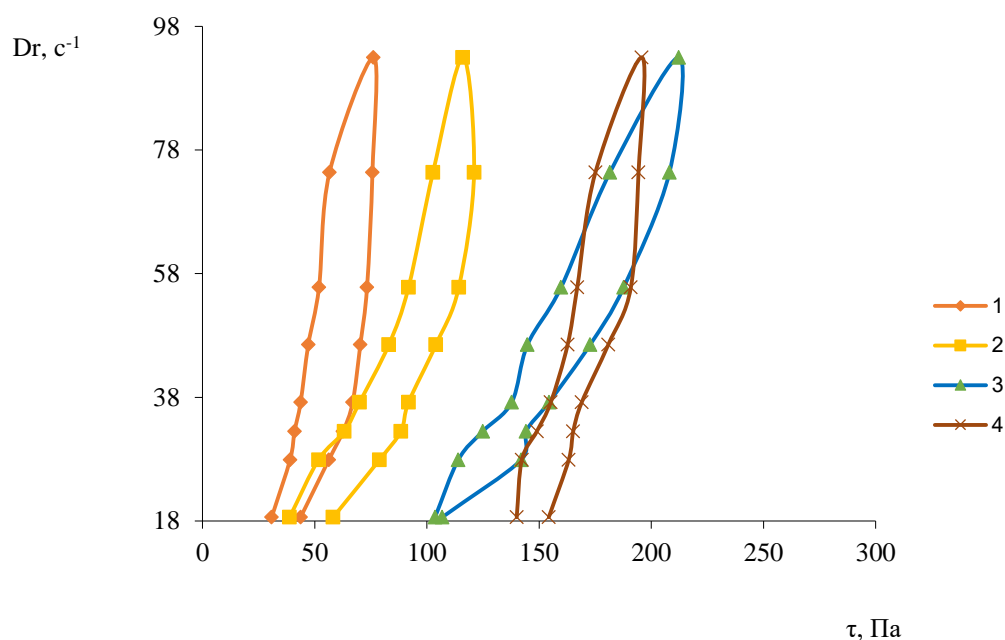


Рис. 3.1 Реограмма зависимости напряжения сдвига (D_r) от скорости сдвига (τ) модельных оснований при температуре $20^{\circ}C$

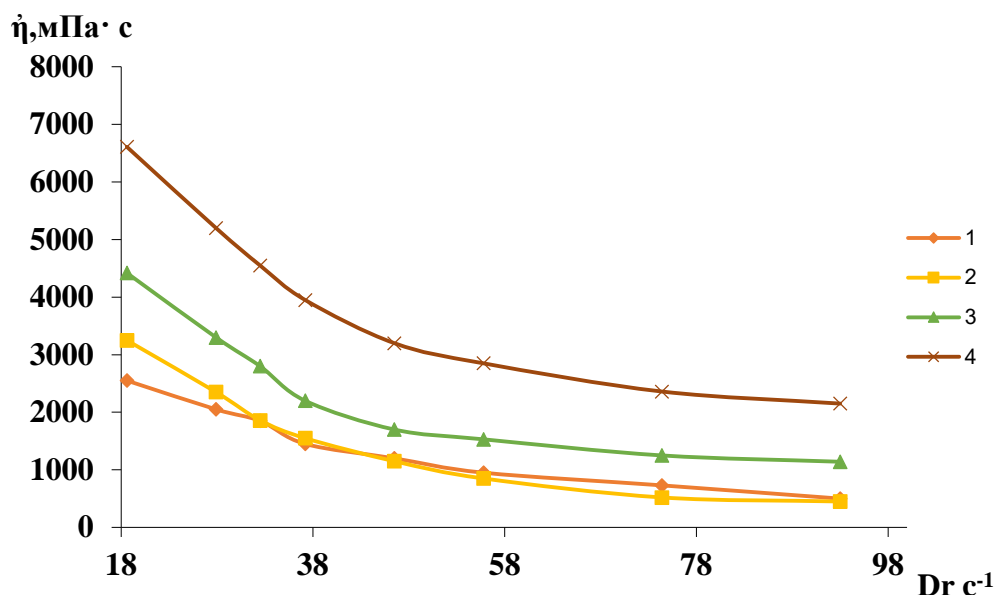


Рис. 3.2 Зависимость структурной вязкости модельных образцов от скорости сдвига (Dr) при температуре $20^{\circ}C$

Построенная лепестковая диаграмма сенсорных свойств образцов по данным анкетирования изображена на рис. 3.3.

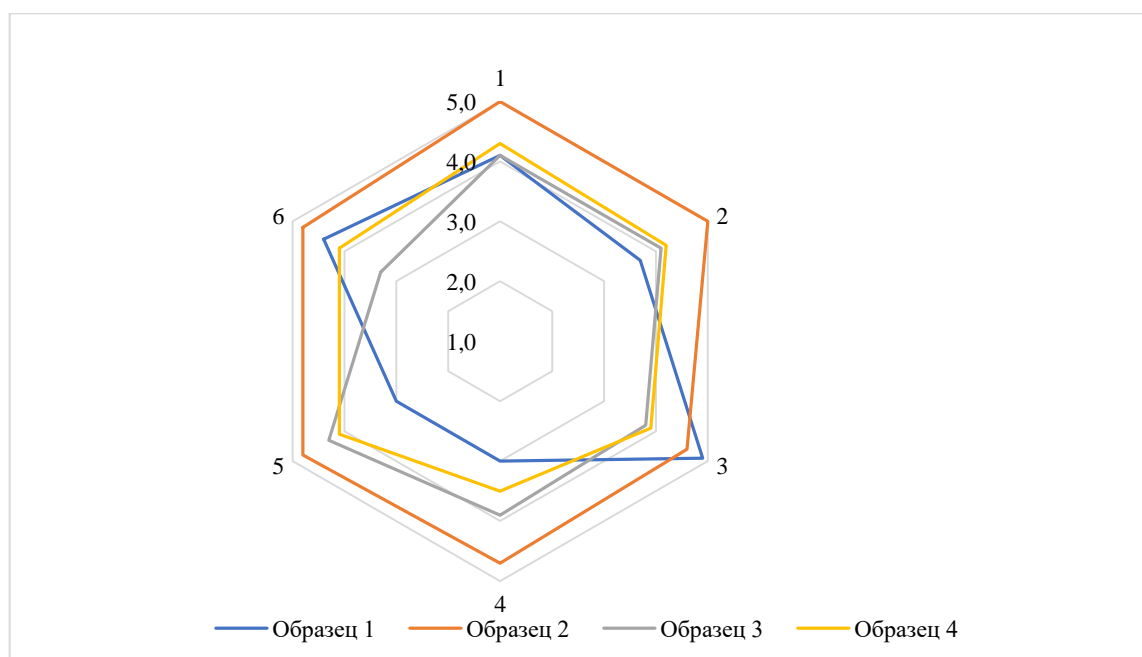


Рис. 3.3 Диаграмма сенсорного профиля образцов эмульсионных оснований с эмульгатором Emulpharma 1000 и разным содержанием масел

Проанализировав сенсорные свойства, следует отметить, что наибольшее количество баллов получил образец № 2, респондентами отмечена легкость

нанесения, быстро всасывалась, отсутствие жирной пленки, липкости и белого следа после нанесения, кожа была мягка на ощупь и увлажнена. Все остальные образцы уступали по данным параметрам. Образец с минимальным содержанием эмульгатора, напротив, имел слишком редкую консистенцию. В образце, который имел максимальный процент кукурузного масла 25 %, была очень плотная консистенция, основа плохо распределялась и долго не всасывалась, оставаясь на коже в виде пленки.

По полученным результатам для дальнейших исследований выбран образец № 2, содержащий в своем составе кукурузное масло в концентрации 15%.

3.3 Обоснование технологии получения эмульсионной основы

В разработке и обосновании технологии эмульсионной основы большое внимание следует уделить стадии эмульгирования, ведь именно от нее в значительной степени зависит стабильность готовой продукции.

Во время работы необходимо было выбрать и экспериментально подтвердить скорость оборотов гомогенизатора для получения оптимальной эмульсионной основы. С этой пошлюной было предложено четыре варианта технологии. В первом варианте смесь гомогенизировали с использованием лабораторного гомогенизатора (Homogenizer HG – 15A) в течение 15 мин в 1000 об/мин. Во втором варианте гомогенизацию проводили в течение 15 мин при 2000 об/мин. В третьем варианте гомогенизацию проводили в течение 15 мин при 3000 об/мин. В четвертом варианте гомогенизацию проводили в течение 15 мин при 4000 об/мин. Все образцы охлаждали в течение 15 мин, перемешивая.

Таблица 3.7

Результаты исследований физической устойчивости образцов основы

Технология	Срок хранения	Органолептические характеристики	Термостабильность	Коллоидная стабильность
1	Начало наблюдения	Однородная кремообразная консистенция	Стабильный	Стабильный
	3 мес	Присутствуют капли масла, консистенция кремообразная	Не стабильный	Не стабильный
	6 мес	Наблюдается отслойка масляной фазы, консистенция не однородна	Не стабильный	Не стабильный
2	Начало наблюдения	Однородная кремообразная консистенция	Стабильный	Стабильный
	3 мес	Однородная кремообразная консистенция	Стабильный	Стабильный
	6 мес	Присутствуют капли масла, консистенция ремообразная	Не стабильный	Не стабильный
3	Начало наблюдения	Однородная кремообразная консистенция	Стабильный	Стабильный
	3 мес	Однородная кремообразная консистенция	Стабильный	Стабильный
	6 мес	Однородная кремообразная консистенция	Стабильный	Стабильный

4	Начало наблюдения	Присутствуют пузырьки воздуха, кремообразная консистенция	Стабильный	Стабильный
	3 мес	Присутствуют пузырьки воздуха, кремообразная консистенция	Стабильный	Стабильный
	6 мес	Присутствуют пузырьки воздуха, кремообразная консистенция	Стабильный	Стабильный

Учитывая полученные данные, приведенные в таблице 3.7, была выбрана скорость оборотов, составляющая 3000 об/мин. Данная скорость позволит получить стабильную эмульсионную основу, которая не будет содержать большого количества пузырьков воздуха и сможет сохранять свои физико-химические свойства в течение 6 месяцев.

3.4 Технологическая схема изготовления эмульсионной основы для МЛФ в условиях аптек

На этом этапе исследования необходимо выбрать оптимальные условия технологического процесса производства и разработать рациональную технологическую схему производства эмульсионной основы в условиях аптеки. Предложенная технология состоит из 6 стадий.

На первой стадии отвешивают и отмеривают компоненты основания: кукурузное масло, Emulpharma 1000 и воду очищенную. Для этого были использованы электронные весы и мерный цилиндр. В ходе этой стадии контролировали массу компонентов. На второй стадии получали водную фазу путем подогрева очищенной воды на водяной бане до температуры 85 ± 5 °С. В ходе этой стадии контролировали массу и температуру. На третьей стадии готовили масляную фазу, путем сплавления кукурузного масла, Emulpharma 1000. На данной стадии контролировали: массу компонентов, температуру, однородность смеси. На четвертой стадии смешивали водную и масляную фазы, эмульгировали, полученную мазь охлаждали при постоянном перемешивании. Во время этой стадии контролировали время и скорость перемешивания, однородность массы, внешний вид готового основания.

Полученную основу на стадиях № 5 и 6 фасовали и маркировали, контролировали качество тары, маркировку (серию, срок годности), контроль массы и правильность печати.

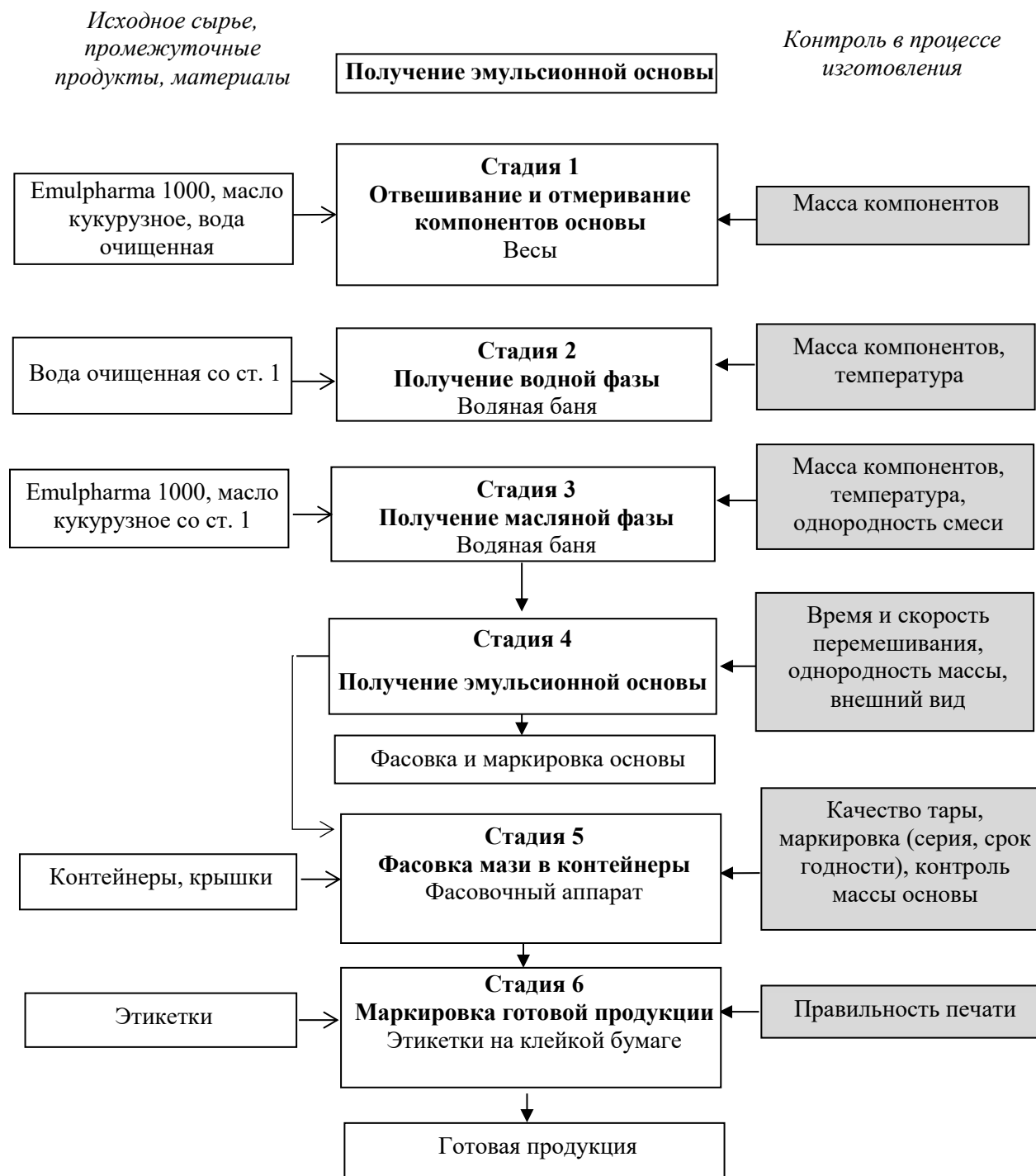


Рис. 3.4 Технологическая схема изготовления эмульсионной основы в условиях аптек

Выводы к разделу 3

1. Теоретически и экспериментально на основании результатов физико-химических, фармакотехнологических, реологических исследований обоснована природа и концентрация масляной фазы – масла кукурузного, соотношение и концентрация эмульгаторов, что позволило разработать стабильную эмульсионную основу первого рода с необходимыми реологическими и технологическими свойствами.

2. По результатам органолептических, фармакотехнологических, физико-химических исследований обоснован качественный и количественный состав эмульсионной основы первого рода: масла кукурузного – 15 %, комплексного эмульгатора для получения эмульсий первого рода Emulpharma 1000 – 6 %, воды очищенной – до 100,0.

3. Разработана технологическая схема изготовления эмульсионной основы для МЛФ в условиях аптек.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Представлен краткий ретроспективный обзор аспектов унификации экстемпоральной рецептуры и приведены наиболее распространенные экстемпоральные прописи, применяемые в дерматологии.

2. На основании данных научной литературы приведена характеристика мягких лекарственных форм, рассмотрены направления их применения, требования, преимущества.

3. Приведена характеристика вспомогательных веществ, входящих в состав эмульсионных основ для МЛФ.

4. Теоретически и экспериментально обоснована природа и концентрация масляной фазы – масла кукурузного, соотношение и концентрация эмульгаторов.

5. По результатам органолептических, фармакотехнологических, физико-химических исследований обоснован качественный и количественный состав эмульсионной основы первого рода: масла кукурузного – 15 %, комплексного эмульгатора для получения эмульсий первого рода Emulpharma 1000 – 6 %, воды очищенной – до 100,0.

6. Разработана технологическая схема получения эмульсионной основы для экстемпоральных мазей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Анурова М. Н., Демина Н. Б. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация. Фармация. 2014. № 8. С. 44–48.
2. Байва П. П., Макарова О. Є., Баранова І. І., Мартинюк Т. В. Дослідження асортименту дерматологічних лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2017. № 4 (52). С. 36–41.
3. Белаш М. М., Зуйкіна Є. В. Маркетингове дослідження дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. Фундаментальні та прикладні дослідження у галізі фармацевтичної технології: матеріали І Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2021 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2021. С. 79 – 80.
4. Визначення температурних режимів виробництва м'якої лікарської форми з катіазином / О. Л. Івахненко та ін. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012. Т. 7, № 4. С. 208–211.
5. Горлачова В. І., Вишнеvsька Л. І. Вивчення фізико–хімічних властивостей основ з метою розробки крему лікувально–косметичної дії. Хімія, біо– и нанотехнології, екологія и економіка в пищевой и косметической промышленности : сб. материалов II междунар. науч.–практ. конф., г. Харьков, 8–10 дек. 2014 г. Харків, 2014. С. 28–29.
6. 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.
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. 3. 732 с.
8. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» 2-е вид. Харків : Державне

підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. Т. 1. 1128 с.

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

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

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

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

13. Зуйкина Е. В. Ковалева Т. Н., Половко Н. П. Исследования по созданию эмульсионных основ с растительными маслами и эмульгатором Olivem 1000. Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике : материалы VI науч.–практ. конф. с междунар. участием, 24 нояб. 2017 г. Алма-Аты, 2017. С. 36-38.

14. Зуйкина Е. В., Половко Н. П. Обоснование технологии экстемпоральной мази. Актуальные проблемы современной медицины и фармации : сб. тез. докладов LXXIII Междунар. науч.–практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск, 2019. С. 1526.

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

16. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Удосконалення складу емульсійних основ. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр. Харків, 2019. Вип. 6. С. 195–199.

17. Изменение параметров высвобождения метилурацила в зависимости от выбранной основы / Л. Л. Давтян и др. *Рецепт*. 2013. № 4. С. 89–95.

18. Исследование ассортимента лекарственных средств в лекарственной форме мази / И. В. Гаммель и др. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019. Т. 22, № 8. С. 3–9. DOI: 10.29296/25877313-2019-08-01
19. Исследование некоторых физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ на этапе фармацевтической разработки препаратов в форме гелей / А. Н. Ляпунов и др. Фармаком. 2017. № 4. С. 7–16.
20. Компендиум. Лекарственные препараты. URL: <http://compendium.com.ua/> (дата звернення: 08.05.2021).
21. Пелех І. Р., Білоус С. Б. Сучасні підходи до застосування емульгаторів та консервантів у складі дерматологічних лікарських засобів. Фармацевтичний часопис. 2018. № 3. С. 52–57. DOI: 10.11603/2312-0967.2018.3.9453
22. Порівняльний аналіз фармакопей провідних країн світу щодо класифікації м'яких лікарських засобів / Т. А. Шостак та ін. Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2014. № 3-4. С. 136–139.
23. Рубан О. А., Халавка М. В., Ковалевская И. В., Пуляев Д. С. Обоснование способа введения действующих веществ в состав мази «Глитацид». Вестник фармации. 2014. № 3 (65). С. 54–56.
24. Руденко В. В. Методологічні підходи до розробки дерматологічних м'яких лікарських засобів. Фармацевтичний журнал. 2012. № 2. С. 65–68.
25. Савченко Л. П. Фармакопейні вимоги до контролю якості м'яких лікарських форм аптечного виготовлення / Л. П. Савченко // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 2. – С. 149–152.
26. Сайт аптечної мережі 911. URL: <https://apteka911.com.ua> (дата звернення 18.10.2021).
27. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ / А. И. Тенцова и др. Фармация. 2012. № 7. С. 3–7.
28. Сушинская О. А., Голяк Н. С., Царенков В. М. Методы исследования высвобождения лекарственных веществ из наружных лекарственных форм. Вестник фармации. 2019. № 4 (86). С.86–96.

29. Basics of pharmaceutical emulsions: a review / A. K. Barkat et al. African journal of pharmacy and pharmacology. 2011. Vol. 5 (25). P. 2715–2725. DOI: 10.5897/AJPP11.698
30. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 7th ed. Strasbourg, 2011. 3308 p.
31. Surface active agents as excipients in semi-solid dosage forms / W. Musial et al. Romanian Biotechnological Letters. 2015. Vol. 20 (2). P. 10257–10268
32. The United States Pharmacopoeia: The National Formulary / United States Pharmacopoeial Convention. Rockville, 2007. 3553 p.
33. United States Pharmacopoeia: National Formulary / United State Pharmacopoeial Convention. 25th ed. Rockville, 2007. 4215 p.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
 НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
 КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ

СЕРТИФІКАТ

НАДІФІ САЛІМА

Учасник IV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю

**«ВІД ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ
 ДО ДОСЯГНЕНЬ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ»**

Резолюційне посвідчення № 583 Державної наукової установи «Національний фармацевтичний університет» від 02.08.2021 р.

Ректор Національного фармацевтичного університету, доктор фармацевтичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України

Проректор з науково-педагогічної роботи, доктор фармацевтичних наук, професор





Алла КОТВИЦЬКА



Інна ВЛАДИМИРОВА

19 травня 2022 року, м. Харків





Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра аптечной технологии лекарств
Уровень высшего образования магистр
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
аптечной технологии
лекарств

Лилия ВИШНЕВСКАЯ
“18” июня 2021 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Салмы НАДИФИ

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава эмульсионной основы экстемпоральной мази для лечения дерматологических заболеваний», руководитель квалификационной работы: Елизавета ЗУЙКИНА, докт. фил.,

утвержденный приказом НФаУ от “17” февраля 2022 года № 76

2. Срок представления соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2022 г.

3. Исходные данные к квалификационной работе: В квалификационной работе проанализированы требования к экстемпоральным мягким лекарственным формам, экспериментально обоснованна технология изготовления эмульсионной основы.

4. Содержание расчетно-объяснительной записки (список вопросов, которые необходимо разработать):

- проанализировать и обобщить данные литературы по состоянию экстемпорального производства в Украине;
- изучить ассортимент вспомогательных веществ, входящих в состав эмульсионной основы для аптечного производства;
- обосновать выбор вспомогательных веществ в составе эмульсионной основы;
- обосновать и разработать технологию эмульсионной основы.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 10, рисунков – 5.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		Задание выдал	Задание принял
1	Елизавета ЗУЙКИНА, ассистент кафедры аптечной технологии лекарств	18.06.2021	18.06.2021
2	Елизавета ЗУЙКИНА, ассистент кафедры аптечной технологии лекарств	19.10.2021	19.10.2021
3	Елизавета ЗУЙКИНА, ассистент кафедры аптечной технологии лекарств	01.02.2022	01.02.2022

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

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Концепция и дизайн исследования	сентябрь 2021 г.	выполнено
2	Анализ литературных источников	октябрь 2021 г.	выполнено
3	Проведение экспериментальных исследований	ноябрь 2021 г.	выполнено
4	Анализ и интерпретация полученных результатов	декабрь 2021 г. – январь 2022 г.	выполнено
5	Оформление работы	февраль 2022 г.	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Салма НАДИФИ

Руководитель квалификационной работы

_____ Елизавета ЗУЙКИНА

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 аптечної технології ліків				
1.	Надіфі Салма	Розробка складу емульсійної основи екстемпоральної мазі для лікування дерматологічних захворювань Development of the composition of the emulsion base of an extemporaneous ointment for the treatment of dermatological diseases	ас. Зуйкіна Є.В.	доц. Буряк М.В.

Підстава: подання декана, згода ректора.

Ректор

Вірно. Секретар



ОТЗЫВ

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

Салмы НАДИФИ

на тему: «Разработка состава эмульсионной основы экстемпоральной мази для лечения дерматологических заболеваний»

Актуальность темы. В последние десятилетия распространенность патологий кожи в Украине увеличивается, отмечается тенденция к повышению их количества. Разработка эмульсионных основ для экстемпорального изготовления мази решает насущные вопросы улучшения лекарственного обеспечения населения.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Результатом представленной квалификационной работы – разработка состава эмульсионной основы экстемпоральной мази для лечения дерматологических заболеваний.

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

Общий вывод и рекомендации по допуску к защите. Квалификационная работа Надифи САЛМЫ может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Научный руководитель _____ Елизавета ЗУЙКИНА

«11» апреля 2022 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Салмы НАДИФИ

на тему: «Разработка состава эмульсионной основы экстемпоральной мази для лечения дерматологических заболеваний»

Актуальность темы. Одной из важных составляющих деятельности аптек практически во всех странах мира является изготовление лекарственных средств. По сравнению с ЛС промышленного изготовления доля экстемпоральных лекарственных средств в товарообороте значительно меньше, однако это не мешает им играть важную роль в экономике страны.

Теоретический уровень работы. Проанализированы данные научной литературы по технологии изготовления мягких лекарственных форм. Проведен анализ ассортимента экстемпоральных прописей мягких лекарственных форм. Обоснована актуальность разработки эмульсионной основы экстемпоральной мази для лечения дерматологических заболеваний.

Предложения автора по теме исследования. Обоснованы состав и технологию эмульсионной основы экстемпоральной мази для лечения дерматологических заболеваний.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Результаты исследований могут быть использованы в дальнейших исследованиях для расширения экстемпоральной рецептуры.

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

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Надифи САЛМЫ может быть представлена в защиту в Экзаменационной комиссии.

Рецензент _____

доц. Марина БУРЯК

«18» апреля 2022 г.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8

« 27 » квітня 2022 року

м. Харків

онлайн-засідання кафедри

_____ аптечної технології ліків _____

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

Секретар: асистент кафедри Зуйкіна Є. В.

ПРИСУТНІ:

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Зуйкіна Є. В., Ковальова Т. М., Коноваленко І. С.,
Крюкова А. І., Марченко М. В., Семченко К. В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

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

ВИСТУПИЛИ: Здобувача вищої освіти групи Фм17(5,0д)і –14 спеціальності
226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Надіфі
Салма – з доповіддю на тему «Розробка складу емульсійної основи
екстемпоральної мазі на лікування дерматологічних захворювань» (науковий
керівник, ас. Зуйкіна Є. В.)

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент

(підпис)

Єлизавета ЗУЙКІНА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Салма НАДІФІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Разработка состава эмульсионной основы экстемпоральной мази для лечения дерматологических заболеваний».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Салма НАДІФІ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Єлизавета ЗУЙКІНА

«11» квітня 2022 р

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«27» квітня 2022

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ____ » июнь 2022 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Олег ШПИЧАК /