

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра технологий фармацевтических препаратов**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

по теме: «**РАЗРАБОТКА СОСТАВА МАЗИ С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ
СОЛОДКИ**»

Выполнил: соискатель высшего образования Фм18(5,0д)і-14
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Алауи ЮНЕС

Руководитель: доцент ЗВО кафедры технологий
фармацевтических препаратов, к.фарм.н.,
доцент Денис ПУЛЯЕВ

Рецензент: профессор ЗВО кафедры заводской
технологии лекарств, д.фарм.н.,
профессор Инна КОВАЛЕВСКАЯ

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа посвящена разработке состава мази для лечения воспалительных заболеваний кожи. Был проведен обзор литературы относительно потенциала развития мягких лекарственных форм. Изучена номенклатура препаратов для лечения воспалительных заболеваний кожи. Изучено влияние вспомогательных веществ на технологические характеристики мазевых основ и их качественные показатели. Разработана технология производства мази, содержащей экстракт солодки сухой.

Работа состоит из 55 страниц и включает введение, три главы, общие выводы, список использованных источников и приложения. Статья содержит 30 ссылок на научную литературу и иллюстрирована 7 рисунками и 5 таблицами.

Ключевые слова: экстракт солодки сухой, мазь, фармацевтическая технология, лечение воспалительных заболеваний кожи.

ANNOTATION

Qualification work is devoted to the development of the composition of the ointment for the treatment of inflammatory skin diseases. A review of the literature regarding the development potential of soft dosage forms was carried out. The nomenclature of drugs for the treatment of inflammatory skin diseases has been studied. The influence of excipients on the technological characteristics of ointment bases and their quality indicators was studied. A technology has been developed for the production of an ointment containing dry licorice extract.

The work consists of 55 pages and includes an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references and applications. The article contains 30 references to scientific literature and is illustrated with 7 figures and 5 tables.

Key words: dry licorice extract, ointment, pharmaceutical technology, treatment of inflammatory skin diseases.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ	7
1.1. Морфологические и физиологические особенности кожи	7
1.2. Этиология, патогенез и терапия дерматологических заболеваний кожи	11
1.3. Современные аспекты местного лечения дерматитов	17
1.4. Современные аспекты производства мягких лекарственных форм	24
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1	30
РАЗДЕЛ 2. ОБОСНОВАНИЕ ОБЩЕЙ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ	31
2.1. Выбор общей методологии исследований	31
2.2. Характеристика действующих и вспомогательных веществ как объектов исследований	33
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2	39
ГЛАВА 3. ОБРАЗОВАНИЕ СКЛАДА И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ МЯГКОЙ ВРАЧЕННОЙ ФОРМЫ	40
3.1. Определение растворимости экстракта корня солодки	40
3.2. Обоснование природы и концентрации масляной фазы эмульсии	41
3.3. Выбор эмульгаторов для стабилизации эмульсионного основания	42
3.4. Обоснование концентрации гидрофильного неводного растворителя (ПЭО-400)	45
3.5. Изучение структурно-механических свойств разработанной мази	47
3.6. Разработка технологии мази с сухим экстрактом солодки	51
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3	54

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	55
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ	56

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Лечение воспалительных заболеваний кожи было и является одной из важнейших проблем современной медицины, так как инфекционные и инфекционно-аллергические заболевания разнообразной этиологии широко распространены, часто сопровождаются болевым синдромом, и являются причиной частичной, а в некоторых случаях, и полной потери трудоспособности.

Несмотря на то, что на фармацевтическом рынке Украины представлено значительное количество препаратов для лечения вышеперечисленных патологий, проблема обеспечения ими населения Украины далека от решения. Это связано с тем, что большинство препаратов являются импортными, что обуславливает их высокую цену и малодоступность. Кроме того, некоторые препараты не отвечают требованиям эффективной и безопасной терапии по составу действующих и вспомогательных веществ. В связи с этим разработка и внедрение новых эффективных препаратов, имеющих комплексное влияние на патологический процесс, остается актуальной задачей современной фармации.

Цель квалификационной работы – разработка научно-обоснованного состава мази с экстрактом солодки для лечения инфекционно-аллергических заболеваний кожи.

Для достижения цели квалификационной работы необходимо решить следующие задачи:

- провести анализ источников литературы по вопросам местной терапии инфекционно-аллергических дерматозов;

- провести комплексные физико-химические, технологические и биофармацевтические исследования и создание оптимального состава мягкого лекарственного средства;

- научно обосновать выбор основания;

- разработать и обосновать технологию приготовления мази;

- провести исследования по установлению основных показателей качества разработанного состава мази;

Объектом исследования является разработка состава мягкой лекарственной формы с сухим экстрактом солодки.

Предмет исследования – выбор вспомогательных веществ и их концентрации.

В процессе работы нами были использованы следующие **методы исследования**: комплекс физико-химических и технологических исследований для создания оптимального состава мягкой лекарственной формы.

Практическое значение полученных результатов. Использование результатов исследования позволят разработать состав новой мягкой лекарственной формы с сухим экстрактом солодки для лечения дерматитов.

Апробация результатов исследования и публикации. Квалификационная работа апробирована на XXIX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств» (19-21 апреля 2023 г.). Опубликованы тезисы докладов: Alaoui Younes, Puliaiev D.S. Development of composition of the ointment with dry extract of licorice "Current issues of the creation of new medicines" (April 19-21, 2023) X.: НФаУ, 2023. – С. 175.

Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, общих выводов, перечня использованных литературных источников, приложений. Квалификационная работа изложена на 55 страницах, включает 7 рисунков, 5 таблиц, а также 30 источников литературы.

РАЗДЕЛ 1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

1.1 Морфологические и физиологические особенности кожи

Кожа состоит из трех слоев: эпидермиса, дермы и гиподермы. Эпидермис – наружная часть кожи, представленный многослойным плоским ороговелым эпителием. Толщина его варьирует от 0,05 мм на возрасте до 1,5 мм на ладонях. Около 95% клеток эпидермиса являются кератиноцитами (производными эктодермы), которые по мере дифференцировки продвигаются от базальной мембраны по направлению к поверхности кожи. Эпидермис состоит из 5 слоев: базального, шиповатого, зернистого, блестящего и рогового.

Дерма – соединительно-тканевая часть кожи – состоит из трех компонентов: волокон, основного вещества и немногочисленных клеток.

Дерма является опорой для придатков кожи (волос, ногтей, потовых и сальных желез), сосудов и нервов. Толщина ее варьирует от 0,3 до 3 мм. В дерме выделяют два слоя: сосочковый и сетчатый.

Гиподерма – подкожная жировая клетчатка. Состоит из рыхлой сети коллагеновых, эластичных и ретикулярных волокон, в петлях которых располагаются дольки жировой ткани – скопление больших жировых клеток, содержащих большие капли жира. Толщина гиподермы варьирует от 2 мм (на черепе) до 10 см и более (на ягодицах). Гиподерма толще на дорсальных и разгибательных, тоньше на вентральных и изгибающих поверхностях конечностей. Местами (на возрастах, под ногтевыми пластинками, на крайней плоти, малых половых губах и мошонке) она отсутствует [2,46].

Основные функции кожи: обеспечение защитного барьера между телом и окружающей средой, в том числе защита от механических повреждений, радиации, химических раздражителей, бактерий, а также иммунная, рецепторная, терморегулирующая, обменная, резорбционная, секреторная, экскреторная, дыхательная.

Кожа человека является очень сложной структурой, построенной из разных типов химических веществ. Это интегрированная система с взаимодействующими химическими компонентами. Кожа человека на 69-73% состоит из воды. Различные слои кожи существенно различаются по ее содержанию: на долю эпидермиса приходится около 10%, сосочкового слоя – 71-72%, сетчатого слоя дермы – около 61%. Нормальная жизнедеятельность клеток происходит в условиях постоянства ионного состава и рН жидкостей организма. В воде хорошо растворяются химические соединения, содержащие полярные группы и способные вступать в диполь-дипольные взаимодействия с молекулами воды или образовывать с ними водородные связи (-ОН, -NH): неполярные молекулы углеводов плохо или совсем не растворяются в ней [11,27,30].

На минеральные составные части кожи приходится от 0,7 до 1% сухого веса кожи, а в подкожной клетчатке – около 0,5% ее сухого веса. Кожа является важным депо катионов – натрия, калия, кальция и магния. Натрий является основным внеклеточным катионом в организме человека. Вместе с ионами калия он участвует в регуляции водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия. В коже натрий содержится преимущественно в межклеточном пространстве, а калий (75%) – в цитоплазме клеток. Кальция содержится в основном в дерме и участвует в активации синтеза простагландинов. Магний также является внутриклеточным катионом, им наиболее богат эпидермис. Магний участвует в активации киназ при реакциях фосфорилирования [14,25,28].

Важную роль в биологических системах организма играют фосфаты. Фосфор находится в клетке преимущественно в виде органических соединений – фосфолипидов, нуклеопротеидов, аденозинфосфатов и др. Сера входит в состав цистеина и метионина – аминокислот, участвующих в образовании кератина, и содержится преимущественно в роговом слое кожи, ногтях и волосах.

Для дерматологии большой энтузиазм представляют такие микроэлементы, как медь, цинк и железо, входящие в состав ферментов, витаминов и играющие роль активаторов биодействий. Так, например, через тирозиназу, медь участвует

в синтезе меланина, через лизилоксидазу – в обмене эластина и коллагена, через тиолоксидазу – в процессах кератинизации; железо является составной частью гемоглобина, миоглобина, пероксидаз и цитохромов, обеспечивающих клеточное дыхание [12,19,23].

Наиболее важным химическим компонентом кожи является белок – полипептид, образующийся в результате конденсации аминокислот. В коже содержатся структурные белки: коллаген, ретикулин, эластин и кератин. Основным структурным белком кожи коллаген содержится главным образом в дерме (составляет около 70% лишенной воды кожи), а содержащиеся в коже в значительно меньших количествах ретикулин и эластин составляют основу ретикулярных и эластичных волокон дермы, соединительно-тканевых оболочек сальных и потовых желез, входящих в состав волосяных фолликулов. Кератин является основанием рогового слоя. Его синтез начинается в базальных кератиноцитах в форме прекератина, имеющего более низкий молекулярный вес по сравнению со зрелым кератином. Он не имеет внутри- и межцепочечных дисульфидных связей, придающих молекулам кератина крепкость и нерастворимость. В нижних рядах рогового слоя прекератин под влиянием специфических ферментов превращается в зрелый кератин. При этом между отдельными молекулами и внутри них образуются дисульфидные связи, за счет этого кератин приобретает крепкость и теряет растворимость. Особый белок – филагрин – вызывает агрегацию кератиновых филаментов. По мере синтеза филагрин скапливается посредством кератогиалиновых гранул и существует до тех пор, пока плотно упакованный кератин не стабилизируется крепкими дисульфидными связями. После этого филагрин в корнеоцитах распадается к свободным аминокислотам. [13,16,17,].

Содержание продуктов распада белка (мочевины, мочевой кислоты, аминокислот, аммиака и др.) в коже, почти в 3 раза превышающее их уровень в крови, становится еще выше в патологически измененных участках кожи при преобладании процессов распада. Значительную часть клеток кожи, как и других клеток организма (особенно их ядер), составляют нуклеопротеиды и нуклеиновые

кислоты (ДНК, РНК). В коже ДНК и РНК содержатся главным образом в эпидермисе.

На долю кожи приходится около 20% всего углеводного обмена. В эпидермисе концентрация глюкозы составляет около 30-60 мг%, а гликогена – 70-80 мг%. Несмотря на малые количества (около 0,1%), гликоген является важным источником энергии для процессов деления клеток и ороговения. В коже взрослого человека гликоген содержится главным образом в шиповатом и базальном слоях эпидермиса. Гликозаминогликаны (мукополисахариды), обладая большой вязкостью, способствуют связыванию клеток между собой. В структуре и функциях кожи основную роль играют кислые мукополисахариды: гиалуроновая, хондроитинсерная кислоты и гепарин. При деполимеризации мукополисахаридов (например, при повышении активности гиалуронидазы) снижается вязкость образуемых ими гелей и тем самым повышается проницаемость тканей кожи для микробов и различных токсических продуктов. Гепарин в коже образуется и накапливается в тучных клетках и играет большую роль в регуляции микроциркуляторных процессов [20, 27].

Кожа богата протеогликанами, состоящими из полисахаридных (95%) и белковых (5%) компонентов. Будучи полианионами, они связывают воду и катионы, образуя основное вещество соединительной ткани.

Как в коже, так и на ее поверхности содержатся разнообразные липиды. Липиды эпидермиса содержат 20% свободных жирных кислот, 17% триглицеридов, 6% моно- и диглицеридов, 16% холестерина. Основную массу подкожной жировой клетчатки составляют нейтральные жиры. В них преобладает самый легкоплавкий триглицерид – триолеин (до 70%), в связи с чем человеческий жир имеет наиболее низкую точку плавления [23,25,30].

Остальные липиды (стерины, стероиды и фосфолипиды) содержатся в клетках эпидермиса и соединительной ткани, в стенках сосудов и в гладких мышцах и особенно в секрете сальных желез. На поверхности кожи липиды смешиваются и образуют кожное сало. Содержание жиров увеличивается после наступления половой зрелости и снижается с возрастом.

Кожа содержит большое количество ферментов, важнейшими из которых являются амилаза, фосфорилаза, альдолаза, дегидрогеназа молочной кислоты, дегидрогеназа янтарной кислоты, цитохромоксидаза, трансаминаза, аргиназа, липаза, тирозиназа и др. [26].

Кожа человека содержит большое количество антигенов (некоторые типы коллагена, ядерные антигены, антигены эндотелиальных клеток, структуры фибробластов и т.д.). При общих заболеваниях и заболеваниях кожи по отношению к ним могут производиться антитела или аутоантитела. Их обнаружение используется для диагностики и прогнозирования течения заболевания.

1.2 Этиология, патогенез и терапия дерматологических заболеваний кожи

Дерматозы – воспалительные заболевания кожи, сочетающие различные нозологические формы: нейродерматозы, крапивница, дерматиты (простые и аллергические), экзема, токсидермии, псориаз, инфекционные поражения кожи и т.д. [24, 30].

Кожа, как никакой другой орган, подлежит действию различных вредных факторов. Среди этиологических факторов, приводящих к развитию дерматозов, можно выделить экзогенные и эндогенные факторы. [11, 30]:

1. Экзогенные факторы:

- биологические (вирусы, грибы, бактерии, паразиты);
- физические (облучение, высокая или низкая температура);
- химические (скипидар и др.).

2. Эндогенные факторы:

- продукты азотистого обмена;
- продукты распада опухолей;
- медиаторы и иммунные комплексы.

Дерматозы, название, объединяющее различные врожденные и приобретенные патологические состояния кожи (табл. 1.1). Дерматозы могут быть

основным, нередко единственным признаком (или одним из признаков) общего заболевания (например, корь, скарлатина). Дерматозы могут возникать под действием наружных и внутренних раздражителей. К внешним (экзогенным) раздражителям относятся: механические (ушиб, трение, давление), высокие и низкие температуры (ожоги, обморожение), лучистая энергия (радиоактивные излучения, солнечные и др. лучи), химическое действие кислот и щелочей, красителей и т.д. , микроорганизмы (разные коки, паразитические грибы, спирохеты и др.), насекомые (вши, клещи, блохи и др.), растения (крапива и др.) и другое. Внутренними (эндогенными) факторами являются нарушение обмена веществ, деятельность желез внутренней секреции, аллергические заболевания, болезни крови, инфекционные болезни, различные интоксикации и т.д. Иногда дерматозы возникают и поддерживаются при нервно-психической травме, умственном и нервно-психическом перенапряжении. Изменения кожи состоят из отдельных, иногда сливающихся друг с другом элементов - пятен, узелков, пузырей, пустул и др. Независимо от этиологии дерматозов, универсальным патогенетическим механизмом, объединяющим их, является воспалительная реакция. Последняя может носить острый, подострый и хронический характер [12,28].

Таблица 1.1.

Морфологические элементы кожных сыпей

группа	Преобладающие элементы сыпи	Примеры
Дерматиты, зудящие	Эритема, папулы, везикулы, мокнущие, корки, лихенизация	Контактный дерматит, диффузный нейродермит, монетовидная экзема, варикозная экзема.
Болезни, проявляющиеся папулезно-сквамозной сыпью	Папулы, бляшки, чешуйки	Псориаз, розовый лишай, красный плоский лишай
Болезни, проявляющиеся пустулезной сыпью	Папулы и пустулы	Обычные угри, розовые угри, фолликулит
Болезни, проявляющиеся узлами	Внутрикожные или подкожные узлы	Доброкачественные и злокачественные опухоли кожи
Пузырные дерматозы и болезни, проявляющиеся сыпью везикулы	Везикулы и волдыри	Инфекции (импетиго, герпес), аутоиммунные болезни (пузырчатка, буллезный пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз), наследственные болезни (врожденный буллезный эпидермолиз)
Дисхромия	Гипопигментированные или гиперпигментированные пятна	Витилиго, первичная надпочечниковая недостаточность, альбинизм, хлоазма
Болезни, проявляющиеся пятнисто-папулезной сыпью	Пятна и папулы	Детские инфекции, лекарственная сыпь
Болезни, проявляющиеся геморрагической сыпью	Петехии, экхимозы	Геморрагический васкулит, менингококковый сепсис
Болезни, проявляющиеся волдырями	Пузыри	Крапивница, уртикарный дермографизм, укусы насекомых.
Язвы	Язвы	Гангренозная пиодермия, ишемические язвы, варикозные язвы, эктима

Воспаление кожи, как и других тканей, состоит из последовательно развивающихся фаз: альтерация, экссудация и репарация.

Альтеративное воспаление характеризуется преимущественно в тканях кожи и процессов повреждения. Иногда развиваются глубокие поражения вплоть до некроза, занимающие большие участки кожи. Разновидностью альтеративного воспаления являются тяжелые формы пиодермий (карбункул), васкулит и фибриноидный некроз соединительной ткани дермы. В последнем случае чаще повреждаются сосуды субэпидермальных отделов кожи. [2,26].

Альтеративное воспаление обычно протекает остро. Наряду с этим выраженные признаки поражения могут наблюдаться и при хроническом протекании воспаления, например, при поверхностных некротических васкулитах, язвенных пиодермиях и др., которые могут длиться до десяти лет. В этих условиях происходит нарушение механизмов тканевого гомеостаза, сопровождающегося преобладанием процессов поражения над репаративными процессами. В этом случае тактика лечения дерматозов должна быть направлена, с одной стороны, на ограничение поражения в результате воспалительной реакции, а с другой – на усиление регенеративных процессов в тканях.

Преимущество экссудативного компонента при воспалительных процессах в коже обусловлено резко выраженной реакцией микроциркуляторного русла с образованием большого количества экссудата. Поражение тканей и пролиферативные процессы также выражены, но в гораздо меньшей степени, чем экссудация. Характер экссудата может быть разным в зависимости от степени повреждения стенок посткапиллярных венул, интенсивности действия медиаторов и состояния организма. Различают серозный, гнойный и геморрагический экссудат [13, 21].

Серозное воспаление кожи встречается чаще всего при остром дерматите, экземе, вирусных поражениях кожи. При этом в эпидермисе развивается межклеточный отек (спонгиоз) с образованием спонгиозных пузырьков, которые могут размещаться как внутри эпидермального слоя, так и под ним. Субэпидермальные пузырьки образуются в результате отека и деструктивных

изменений базальной мембраны, и сосочкового отдела дермы. Внутриэпидермальные пузыри встречаются при остром и подостром дерматите, экземе, вирусных поражениях кожи (герпес), а субэпидермальные – при дерматите Дюринга, красной волчанке, красном плоском лишае и других дерматозах [9,22,30].

Гнойное воспаление кожи может протекать как в острой, так и хронической формах. Основным элементом при остром гнойном воспалении является пустула, заполненная гранулоцитами и распадающимися клетками. К хроническому гнойному воспалению относят пиодермии - заболевания, которые характеризуются длительным течением, обусловленным нарушением механизма формирования защитной реакции организма на гнойную инфекцию. Это связано с нарушением клеточного иммунитета, фагоцитарной и бактерицидной функциями нейтрофильных гранулоцитов.

Геморрагическое воспаление возникает чаще всего при васкулитах кожи. При всех формах васкулита на коже наблюдаются петехии и экхимозы. Гистологически васкулиты характеризуются поражением мелких сосудов по типу фибриноидного некроза, который наблюдается также в соединительной ткани, окружающей сосуда. На фоне выраженного отека и фибриноидных изменений коллагеновой субстанции дермы наблюдаются распространенные кровоизлияния, что приводит к некротическим изменениям в коже с образованием язв, покрытых геморрагическими кровоизлияниями [24, 30].

Продуктивное (пролиферативное) воспаление кожи характеризуется преобладанием процессов клеточного размножения. Гистологически оно выглядит как клеточный инфильтрат разного состава. Инфильтрат может носить разный характер в зависимости от возбудителя и реактивности организма. В коже часто развивается хроническое гранулематозное воспаление, характеризующееся образованием гранул посредством скопления мононуклеарных компонентов, эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток. Последние образуются в результате пролиферативного процесса, индуцированного посторонним телом или инфекцией [15, 24].

Важно подчеркнуть, что характер воспаления кожи во многом зависит от способности агента воспаления вызывать специфические изменения в ее тканях. Так, например, если раздражитель действует не только как прямой повреждающий агент, но и как антиагент, развитие воспаления будет сопровождаться выраженными иммунологическими реакциями (микробная экзема, контактный аллергический дерматит, фурункулез и др.).

По современным представлениям, иммунное воспаление рассматривается как проявление ответа иммунной системы кожи (лимфоцитов) на сенсibiliзирующее действие на нее антигенов, оказывающих опосредованное влияние на эпидермальные или дермальные макрофаги.

Под влиянием антигенного раздражителя (прежде всего Т-супрессоров) усиливается клеточный метаболизм лимфоцитов, макрофагов и фибробластов, что приводит к повышению синтеза цАМФ и простагландинов. [18, 29]. Персистенция антигенного раздражителя увеличивает количество циркулирующих иммунных комплексов, которые оседают на эндотелии венул и приводят к их поражению. Увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов приводит к притоку в венозный отдел капилляров эозинофилов, нейтрофилов и базофилов, а также повышению уровня гистамина в крови. Под влиянием гиалуронидазы фибробластов повышается сосудистая проницаемость за счет деполимеризации гиалуроновой кислоты, входящей в состав межклеточного вещества эндотелия капилляров. Повышение сосудистой проницаемости сопровождается последовательной эвакуацией из капиллярной крови в ткани дермы воды, белков, солей, клеток крови, которая приводит к нарушению кровитканевого баланса и развитию отека. [20]. Перемещение жидкости из крови в ткани частично обусловлено гидрофильными свойствами промежуточного вещества пышной соединительной ткани – гиалуроновой кислоты и протеогликаны [21]. При выраженной сосудистой проницаемости в микрогемоциркуляционной системе развивается отек сосочкового слоя дермы и эпидермиса.

При воспалении кожи наблюдается альтерация эндотелия инициальных

лимфатических капилляров: их просвет переполняется лимфой, которая выходит в кровь и вызывает развитие острого лимфатического отека. [29]. Последний сохраняется до окончания воспалительного процесса и постепенно переходит в хроническое течение, сопровождающееся утолщением стенок лимфатических сосудов, обогащением интестерициальной ткани белком, развитием фиброза. Нормализуют нарушенную систему лимфообращения гистиоциты (макрофаги) и нейтрофилы, обогащенные протеолитическими ферментами [30]. Хронизацию процесса воспаления кожи обуславливают:

- отек соединительной ткани дермы в результате нарушения дренажной функции терминального микрогемолимфатического слоя кожи:
- повышение синтеза гликозаминогликанов фибробластами (под влиянием гипоксии соединительной ткани дермы);
- вторичный тканевый иммунодефицит.

Таким образом, воспалительный процесс – основное патогенетическое звено развития дерматозов независимо от этиологических факторов заболевания. В связи с этим необходимым условием успешной фармакотерапии дерматозов является применение противовоспалительных лекарственных средств.

1.3. Современные аспекты местного лечения дерматитов

Традиционно в дерматологической практике для местного лечения воспалительных заболеваний кожи применяют препараты топических глюкокортикоидов, а также их комбинации с разными антимикробными средствами. [17, 26]:

- простые препараты кортикостероидов: метилпреднизолон, гидрокортизон, преднизолон, мазипредон, триамцинолон, бетаметазон, флуоцинолон ацетонид, будезонид, мометазон, клобетазол;
- указанные кортикостероиды в комбинации с антисептикой;
- кортикостероиды в комбинации с антибиотиками;
- кортикостероиды в сочетании с другими препаратами.

Механизм действия глюкокортикоидов связан с ущемлением активности фосфолипазы А2 и угнетением процесса синтеза простагландинов и лейкотриенов – ключевых медиаторов воспаления и аллергии. Глюкокортикоиды также снижают экспрессию циклооксигеназы, которая приводит к уменьшению синтеза простагландинов, стабилизируют лизосомальные мембраны, снижают тонус мелких кровеносных сосудов, угнетают активность кининов, ограничивают высвобождение гистамина базофилами, проявляют антипролиферативное действие [29].

Такое разнонаправленное влияние на основные звенья воспалительной реакции обуславливает тот факт, что кортикостероиды на сегодняшний день наиболее широко назначаются как противовоспалительные и антиаллергические средства для местного лечения различных форм дерматозов [22, 25].

На сегодняшний день существует четыре класса топических кортикостероидов, которые классифицированы в соответствии с их активностью: низкая активность (метилпреднизолон, гидрокортизон, преднизолон, мазипредон); умеренная активность (триамцинолон); средняя активность (бетаметазон, флуоцинолон ацетонил, будонозид, мометазон); высокая активность (клобетазол).

Несмотря на постоянное усовершенствование препаратов этой группы, направленное на повышение их активности и снижение проявлений системных побочных эффектов, при их длительном применении возможно развитие ятрогенного синдрома Кушинга. У детей возможна задержка роста, что особенно опасно [24, 25].

Местные побочные эффекты глюкокортикоидов включают: 1) атрофию эпидермиса и дермы, характеризующуюся появлением втянутой, часто сморщенной кожи светлого цвета, похожей на «сигаретную бумагу», а также появлением телеангиэктазий на коже; 2) акнеформная сыпь, фолликулит, угри; 3) задержка заживления ран; 4) усиление дерматофитной инфекции, присоединение (или усиление уже существующей) вторичной инфекции [19].

Учитывая тот факт, что кортикостероиды не проявляют антимикробное

действие, а в некоторых случаях могут даже способствовать активации вторичной инфекции, существует ряд комплексных препаратов на основе гормонов с антибактериальными и противогрибковыми средствами (Целестодерм-В с гентамицином, Тридерм, Кремген и др.).

Эти комбинации проявляют выраженную лечебную эффективность при инфекционных дерматозах (дерматомикозах, гнойничковых заболеваниях кожи), острых и хронических воспалительных заболеваниях кожи, протекание которых осложнено бактериальной или грибковой инфекцией, и могут местно применяться как монотерапия. Необходимо отметить, что снижение чувствительности микробной флоры к существующим антибактериальным средствам (в большинстве случаев комбинированных препаратов стандартно применяют антибиотик группы аминогликозидов второго поколения – гентамицин) обуславливает актуальность поиска новых антибактериальных средств, к которым отсутствует резистентность существующих штаммов основных возбудителей инфекции отношению к дерматофитной микрофлоре, часто затрудняющей протекание дерматозов [30].

Ассортимент препаратов для местного лечения дерматозов, существующий на сегодняшний день, в большинстве случаев представлен мягкими лекарственными формами (крем, гель, мазь) на гидрофобной основе. Это связано с тем, что эта основа универсальна и подходит к большинству форм и стадий патологии кожи. В то же время, при острых воспалительных состояниях, сопровождающихся экссудацией (эритематозно-сквамозные формы экземы, экссудативные формы атопического дерматита и др.) более целесообразно применение лекарственных средств на осмотически активных гидрофильных основаниях. Применение препаратов на гидрофильных основаниях, проявляющих мягкие дегидратирующие свойства, позволяет активно "дренировать" экссудат, тем же усиливая противовоспалительное действие мази [11, 27].

Таким образом, характеризуя современные лекарственные средства для местного лечения дерматитов, можно сделать следующие выводы:

- Топические глюкокортикоиды – высокоэффективные средства с

противовоспалительным и антиаллергическим действием, но их использование ограничено системными и местными побочными эффектами. Этот факт обуславливает необходимость поиска новых эффективных и нетоксичных противовоспалительных средств для местного лечения дерматозов;

- в связи с возникновением резистентности патогенной микрофлоры, а также ростом заболеваемости дерматомикозами, актуален поиск новых антимикробных средств, объединяющих антибактериальное и противогрибковое действие.

Перспективным направлением лечения экссудативных форм дерматитов является расширение ассортимента мягких лекарственных форм путем создания комбинированных мазей с противовоспалительными, противоаллергическими и антимикробными свойствами.

На данный момент на рынке имеется большое количество лекарственных препаратов (более 7 тыс. наименований), в том числе лекарственные препараты с пластично-упруго-вязкой средой (около 400 наименований), которые по традиции и удобству объединяют под названием «мази». Они представлены, главным образом, по сути, мазями 47%, кремами 28%, гелями 22%, линиментами 2% и пастами 1%. 76% этого лекарства являются импортными и только 24% отечественного производства.

На рынок Украины мази поставляют более 160 иностранных фирм из 40 стран, в том числе 29 фармацевтических фирм Германии, 16 – Индии, 9 – Польши, по 8 – Швейцарии и Франции, 5 – Великобритании, США, Италии и т. д. Продукция с стран ближнего зарубежья представлена тремя фирмами России, двумя фирмами Беларуси и по 1-й фирме из Латвии, Литвы и Эстонии. Наибольший ассортимент мазей на рынок поставляют фирмы: «Нижфарм» (Россия) – 20, «Gedeon Richter» (Венгрия) – 10, «Jelfa» (Польша) – 9; "Schering" (Германия), "Schering-Plough" (Португалия/Бельгия/США), "Lek" (Словения), "Elegant India" (Индия), "Борисов ОМП" (Беларусь) - по 7, "Bayer", "Naturwaren" (Германия), "Zyma" (Швейцария), "KRKA" (Словения), "ФАО Ферейн" (Россия) -

по 6, "Glaxo Wellcome" (Великобритания), "Slovakofarma" (Словацкая республика) - по 5 наименований.

В Украине мази производит 21 фирма и 8 фармацевтических фабрик. Лидирующие позиции занимают: «Борщаговский ХФЗ» – 26 наименований, ХФЗ «Красная звезда» – 22, «ФФ» Дарница» – 18, «Лубныфарм», «Фитофарм», Львовская фармфабрика – по 15, Тернопольская фармфабрика – 14, «Киевмедпрепарат», «Виола» – по 13, Николаевская фармфабрика, «Квантум-сервис» – по 10 наименований и т. д.

Следует отметить, что производство многих составов мазей дублируется главным образом фармацевтическими фабриками. Это такие мази, как борная, ихтиоловая, серная простая, цинковая, стрептоцидовая и другие, перечень которых приведен в таблицу. 1.2.

Таблица 1.2.

Ассортимент мазей для лечения дерматитов, дублируемый отечественными производителями.

№ п/п	Наименование мази	Количество производителей
1	Мазь серно просто	14
2	Мазь борна	13
3	Календула	11
4	Мазь цинковая	10
5	Паста салицилово-цинковая (паста Лассара)	8
6	Гевкамен	7
7	Мазь метилурациловая	7
8	Мазь гентамициновая	6
9	Левомеколь	5
10	Линимент синтомицина	5
11	Линимент стрептоцида	4
12	Мазь нистатиновая	4

Продолжение табл. 1.2.

13	Мазь салициловая	4
14	Мазь эритромициновая	4
15	Мазь линкомициновая	3
16	Мазь тетрациклиновая	3
17	Мазь фурацилиновая	3
18	Нитацид	3
19	Паста цинковая	3
20	Гиоксизон	2
21	Мазь ацемина	2
22	Мазь преднизолоновая	2
23	Фулевил	2

Анализ показал, что в состав мазей входят действующие вещества, относящиеся к самым разным фармакотерапевтическим группам. Некоторые составы мазей содержат трудностандартизуемые, нестабильные, малоэффективные лекарственные вещества (деготь, ихтиол, скипидар, синтомицин и др.). Мази, содержащие компоненты из лекарственных растений составляют 9%, из которых больше половины – бальзамы. Чаще всего в мазях встречаются гормоны и их аналоги (14%). Составы мазей, содержащие кортикостероидные гормоны, оказывают противовоспалительное, противозудное и противоаллергическое действие. Зарегистрированные мази с кортикостероидами («Синаflan», «Синалар», «Флуцинар», «Фторкорт» и др.), содержащие только кортикостероиды и антибиотики («Гиоксизон», «Дипрогент», «Кортикомицетин», «Кутерид Г» и др.), а также кортикостероиды и кератолики («Бетасалик-КМП», «Дипросалик», «Лоринден А, «Предникарб-Дарница» и др.). Мази, содержащие вещества, блокирующие рецепторы («Гистоцит», «Лорадерм-КМП», «Лоризан-КМП», «Фенистил гель» и др.) H₁-гистамина оказывают противоаллергическое и противозудное действие. В дерматологической практике их применяют для лечения экземы, псориаза и дерматозов.

Мази, содержащие антибиотики, производные фторхинолонов и 8-оксихинолина, антисептики и сульфаниламиды обладают противомикробным

действием и применяются при гнойных ранах, ожогах, пиодермии, дерматитах, осложненных вторичной инфекцией.

Составы, проявляющие ранозаживляющее действие («Бепантен», «Метилурацил-Дарница», «Пантестин-Дарница» и др.). Мази антимикотического действия (Клотримазол, Пимафуцин, Толмицен и др.) в большинстве случаев содержат производные азола, а также противогрибковые антибиотики и антисептики. Эта группа мазей представлена как однокомпонентными, так и комбинированными составами, в которых кроме противогрибкового компонента содержатся кортикостероидные гормоны («Лотридерм», «Микозолон», «Травокорт» и др.) или кератолитики («Клотрисал-КМП», «Микоспор набор для лечения ногтей») [9, 17].

Мази кератолитического действия («Карбодерм-Дарница», «Кератолан», «Салициловая мазь» и др.) применяют при заболеваниях кожи, сопровождающихся гиперкератозом.

Большое разнообразие лекарственных субстанций в составе мазей (таблица 1.3) обуславливает их применение при многих заболеваниях. Шире всего мази используются при лечении воспалительных заболеваний кожи (21%); ран и бактериальных инфекций кожи (18%); лечение артритов, невралгий, радикулитов, заболеваний суставов разного генеза (17%); грибковых заболеваний кожи и слизистых (12%).

Мази находят применение при лечении угрей, аллергического ринита, заболеваний, связанных с дефицитом эстрогена, и т.д.

Таблица 1.3

Классификация мазей по фармакологическому действию

Фармакологическое действие	Состав, %	
	Однокомпонентные	Комбинированные
Противовоспалительное	6	7
Противоаллергическое	3	1
Ранозаживляющее	4	1

Продолжение табл. 1.3.

Кератолитическое	0,5	6
Вяжущее	5,5	11
Противомикробное	6	2
Противогрибковое	2	2,5
Другое действие	73	69,5

Таким образом, можно заключить, что ассортимент мазей на фармацевтическом рынке в основном обеспечивает потребности медицинской практики. Однако следует отметить неоправданное дублирование большого ассортимента мазей многими отечественными производителями, главным образом фармацевтическими фабриками.

Количество мазей комбинированного состава, оказывающих одновременно влияние на разные звенья патогенетического процесса, составляет 40%. Эта группа лекарств имеет тенденцию к дальнейшему увеличению.

1.4 Современные аспекты производства мягких лекарственных форм

Мази – это мягкие лекарственные средства для местного применения, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения имеет неньютоновский тип течения и высокие значения параметров реологии.

Мягкие лекарственные средства обычно содержат лекарственные и вспомогательные вещества, которые должны быть равномерно распределены в лекарственной форме. Вспомогательное вещество образует простое или сложное основание, которое могут получать отдельно или в процессе изготовления мягкого лекарственного средства. Основа в зависимости от ее состава по-разному влияет на высвобождение, биодоступность и терапевтическое действие лекарственного вещества [1, 4].

Мягкие лекарственные средства и основания для них могут быть одно-, двух- или многофазными системами. Они могут состоять из природных и

синтетических веществ. По функциональному назначению вспомогательные вещества, входящие в состав мягких лекарственных средств, можно разделить на:

- мягкие основания-носители (вазелин, ланолин и др.);
- вещества, повышающие температуру плавления и вязкость оснований (парафин, спермацет, гидрогенизированные растительные масла, воск, полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и др.);
- гидрофобные растворители (минеральные и растительные масла, изопрропилпальмитат, изопрропилмирилат, полиалкилсилоксаны, бензилбензоат и др.);
- воду и гидрофильные растворители (спирты этиловый и изопрропиловый, полиэтиленгликоли 200-600, пропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, димексид и др.);
- эмульгаторы типа о/в (натрия лаурилсульфат, эмульгатор № 1, твины, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, цетилпиридиния хлорид, соли высших жирных кислот, оксиэтилированное касторовое масло, полиоксиэтиленгликолевые эфиры и инъекции);
- эмульгаторы типа п/о (высшие жирные спирты, холестерин, спирты шерстного воска, пены, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат и др.);
- гелеобразователи (карбомеры, альгиновая кислота и ее соли, производные целлюлозы, полиэтилен, полксамеры или проксанолы, полиэтиленгликоли 1500- 8000, бентонит, каолин, коллоидная двуокись кремния, гуммиарабик, трагакант);
- антимикробные консерванты (бензалкония хлорид, мирамистин, цетримид, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, бензойная и сорбиновая кислоты и их соли, парабены, спирт бензиловый, крезол, хлоркрезол, пропиленгликоль, спирт этиловый и др.);

- антиоксиданты (α -токоферол, аскорбиновая кислота и ее производные, бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуол, этилендиаминтетрауксусная кислота и ее соли, лимонная кислота, пропилгалат, натрия метабисульфит и др.);
- солубилизаторы (β -циклодекстрин, гидрофильные поверхностно-активные вещества (ПАВ) и др.);
- отдушки и дезодорирующие вещества (ментол, эфирные масла, фенилэтиловый спирт и др.);
- регуляторы pH (лимонная кислота, фосфорнокислые соли натрия и др.).

Некоторые вспомогательные вещества могут одновременно выполнять несколько вышеперечисленных функций, а также входить в состав в качестве смягчающих и увлажняющих добавок, пенетраторов и т.п. [10].

Мази широко используются в терапии ряда дерматологических заболеваний, офтальмологии, отоларингологии, хирургии, акушерстве, гинекологии, проктологии и других областях клинической медицины.

В фармацевтическом производстве чаще приходится готовить комбинированные мази, содержащие компоненты, растворимые и нерастворимые в основе или воде. Все это описывает технологию получения мазей и аппаратное обеспечение. Особенностью производства мазей в промышленных условиях является то, что их готовят в специальных цехах с применением сложного оборудования по технологиям, обеспечивающим их стабильность не менее 2-х лет, в соответствии с разработанной и утвержденной НТД.

Производство мазей сконцентрировано на фармацевтических фабриках или на крупных химико-фармацевтических заводах. В промышленном производстве мазей используется широкий ассортимент оснований и сложное специальное оборудование. В технологии мазей очень важны следующие факторы: мера дисперсности лекарственных веществ, способ введения лекарственных веществ в основание, время, скорость и порядок смешивания компонентов, температурный режим и другие параметры. Они оказывают влияние на консистенцию, реологические свойства, однородность, стабильность при хранении и фармакотерапевтическую эффективность мазей.

Технологический процесс производства мазей на химико-фармацевтических предприятиях состоит из следующих основных стадий:

- санитарная обработка производства;
- подготовка сырья и материалов (лекарственных веществ, основания, тары, упаковки и др.);
- введение лекарственных веществ в основание;
- гомогенизация мази;
- стандартизация готового продукта;
- фасовка, маркировка и упаковка готовой продукции.

В зависимости от сложности рецептуры мазей и физико-химических свойств входящих в их состав компонентов в технологическую схему производства могут быть включены различные операции. Все стадии и операции строго контролируются в соответствии с технологическим регламентом от начала и до конца производственного цикла.

Стадия «Санитарная обработка производства» направлена на обеспечение выпуска высококачественного готового продукта, на предупреждение микробной контаминации в ходе производства, хранения и транспортировки, создание безопасных условий труда и здравоохранения, работающих [1, 10].

Подготовка основания включает операции растворения или сплава ее компонентов с последующим удалением механических примесей методом фильтрования.

В стадию «Подготовка лекарственных веществ» включается измельчение, просеивание, если лекарственные вещества вводят в мазь по типу суспензии; растворение в воде или компоненте мазевое основания, если это мазь-эмульсия или мазь-раствор.

Стадия «Введение лекарственных веществ в основание» может включать добавление твердых веществ в основание (мазь-суспензия) или растворение веществ в основе (мазь-раствор). В вариантах комбинированных мазей может осуществляться и тот и другой процессы. Для введения лекарственных веществ в основание используются реакторы.

Они оборудованы мощными мешалками, приспособленными для работы в вязкой среде (лопатные, рамные и турбинные).

Реакторы, состоящие из корпуса, крышки со встроенной в нее загрузочной воронкой, смотровым окном, клапанами, штуцерами и патрубками для ввода различных компонентов. Крышка корпуса с помощью траверсы и гидравлических опор может подниматься и опускаться. Внутри корпуса размещают мешалки. Мешалки вращаются в противоположные стороны с помощью гидродвигателей и соосных валов. Кроме этого, в корпусе реактора смонтирована и вращающаяся турбинная мешалка с помощью электродвигателя. Наличие трех мешалок обеспечивает качественное перемешивание компонентов мази. Загрузка реактора осуществляется через паровой клапан, его корпус имеет «рубашку» для подвода горячей или холодной воды. Смешивание компонентов в реакторе можно производить при различных температурах, в среде инертного газа, с постоянным измерением температуры смеси, содержанием в ней влаги, определением массы и других параметров. Управление всеми операциями производится с пульта, на котором установлены записывающие устройства.

Однако с помощью только мешалок нельзя добиться необходимой дисперсности суспензионных мазей. Существенно интенсифицировать процессы, протекающие при изготовлении таких дисперсных систем, как эмульсионные, суспензионные и комбинированные мази, можно путем применения пульсационного роторного аппарата (РПА).

При приготовлении мазей, содержащих аморфные вещества с помощью РПА возможно исключение стадии предварительного измельчения лекарственных веществ. Производство мазей, содержащих лекарственные вещества с крепкой кристаллической решеткой предполагает предварительное тонкое измельчение препаратов перед применением РПА [4].

В любом случае, его применение позволяет экономить время, электроэнергию и снижать количество вспомогательных веществ по сравнению с традиционными методами приготовления мазей.

Технологический процесс приготовления мазей может быть периодическим и непрерывным. Периодический процесс может быть многоступенчатым и зависит от числа аппаратов, где последовательно проводят отдельные стадии.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. Проанализированы и обобщены данные литературы по фармакотерапии дерматитов. Установлена необходимость расширения ассортимента препаратов для лечения воспалительных заболеваний кожи.

2. Проведен анализ современного состояния производства мягких лекарственных форм и использования современных вспомогательных веществ.

РАЗДЕЛ 2

ОБОСНОВАНИЕ ОБЩЕЙ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Выбор общей методологии исследований

Биофармацевтические исследования свидетельствуют о том, что фармакологический эффект препарата является результатом влияния многих факторов, от которых зависит поведение лекарственного вещества в организме человека. К ним можно отнести правильность выбора работающих и вспомогательных веществ, оптимальной технологии, условий хранения и использования. Способность действующих веществ целенаправленно и эффективно влиять на поврежденные участки организма с минимальными побочными эффектами является одним из важнейших критериев создания новых препаратов. Именно поэтому экспериментальные исследования целесообразно начинать с выбора действующих веществ, их оптимальной концентрации, что обеспечивало бы необходимую фармакологическую эффективность.

Одним из основных симптомов дерматологических заболеваний опорно-подвижного аппарата является воспаление, поэтому в состав разрабатываемого лекарственного средства предложено ввести вещество, которое проявляло бы выраженные противовоспалительные и репаративные свойства - экстракт солодки.

Достичь максимального терапевтического эффекта при оптимально низких концентрациях действующих веществ позволяет обоснованный выбор вспомогательных веществ. Поэтому рациональному подбору мазевой основы нужно уделять первостепенное внимание. [3, 10].

При производстве современных форм для местного использования применяют мазевые основания, в состав которых входят компоненты, с помощью которых формируются не только терапевтическая эффективность, но и потребительские характеристики (поверхностно-активные, реологические и другие). С этой целью используются вспомогательные вещества, которые в

производстве лекарственных препаратов могут выполнять функции растворителей, смачивателей, диспергаторов, активаторов всасывания, осмотически активных, консистентных веществ, эмульгаторов, загустителей, антиоксидантов и т.д.

Технология получения препарата должна быть воспроизводимой и надежной, количество стадий производства минимальным, с использованием небольшого количества оборудования, а сам процесс должен быть как можно менее энергоемким. Соблюдение этих требований позволит получить безопасную, эффективную и доступную для широких слоев населения лекарственную форму [4] .

Поэтому для выполнения поставленных задач был определен план исследований, состоявший из следующих этапов:

- 1) экспериментальное обоснование типа основания мягкой лекарственной формы, в которой наблюдалась бы максимальная эффективность сухого экстракта солодки;
- 2) оптимизация отобранной в предыдущих исследованиях основы по биофармацевтическим, технологическим и другим критериям;
- 3) разработка оптимальной технологии продукта;

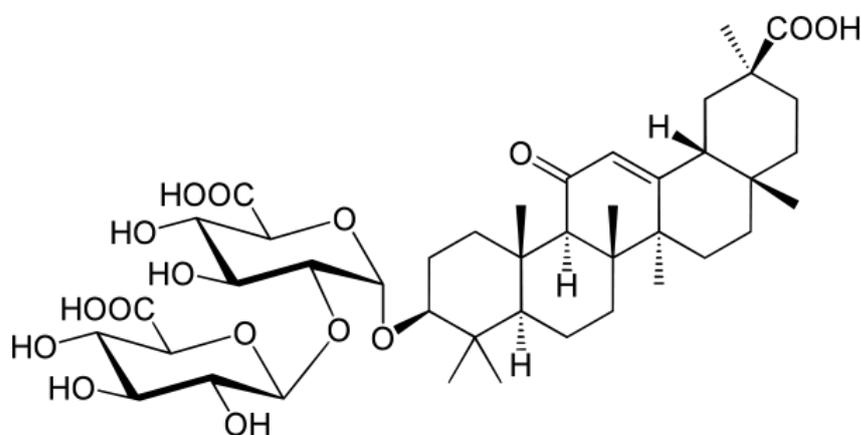
Соблюдение разработанного плана является системным подходом к разработке нового лекарственного средства. Именно такой подход на современном этапе развития фармацевтической технологии позволяет получить эффективное, безопасное и доступное лекарственное средство, которое будет иметь высокие шансы занять весомую нишу на фармацевтическом рынке, пользуясь стабильным высоким спросом.

2.2. Характеристика действующих и вспомогательных веществ как объектов исследований

Характеристика действующих веществ

Экстракт солодки. Буро-желтый мелкий порошок сладкого вкуса, слабого своеобразного запаха. Количественное определение экстракта происходит по содержанию глициризиновой кислоты (до 18%).

Глициризиновая кислота (20- карбокси-11-оксо-30-норолеан-12-ен-3-ил- 2 - О -- D- глюкопирануринозил -альфа -D -глюкопиранозидуроновая кислота).



$C_{42}H_{62}O_{16}$

М.м. 822 г/моль

Характеристика вспомогательных веществ

Полиэтиленоксид-400 (ПЭО-400) ГФУ 2.2.5.

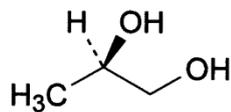


где $n=8-10$,

м.м. 375-450.

Бесцветная, прозрачная вязкая жидкость со слабым характерным запахом. Гигроскопичная, смешивается с водой, ацетоном, хлороформом, 95% спиртом в любых соотношениях; не смешивается с диэтиловым эфиром. Плотность при 20 °С (г/см³) 1,110-1,140, вязкость (мПа·с) 85-95, рН 5,0-7,5 (5% водный раствор препарата, потенциметрически, ДФУ изд. 1, п. 2.2). 3, стр. 17).

Пропиленгликоль (ДФУ I изд., с. 247; ЕФ 4 изд., 2002 г., с. 1828, монография Propylene Glycol) – (*RS*)-пропан-1,2-диол.



М.М. 76,10

Вязкая, прозрачная, бесцветная гигроскопическая жидкость, без запаха, жгучего вкуса. Смешивается с водой и спиртом. Температура кипения 184 – 189 °С. Плотность 1,0340 – 1,0380 г/см³. Смешивается с водой, этиловым спиртом во всех соотношениях. Не смешивается с жирными маслами; показатель преломления 1,4320-1,4330. Применяется в производстве мягких лекарственных форм как компонента оснований.

Эмульгатор Lanette SX. Химическое заглавие: цетеариловый спирт, лаурилсульфат натрия, натрия цетеарил сульфат. Вещество в виде чешуек белого цвета со слабым специфическим запахом. Продукт используется в качестве самоэмульгирующейся анионной базы для производства эмульсий типа «масло-вода».

Эмульгатор Dehyduls E. Химическое название: пентаэритритол цитрат высших жирных кислот, пчелиный воск, неионногенная эмульгирующая смесь. Желтые, восковидные гранулы, со специфическим запахом. Используется для производства эмульсий типа «вода-масло».

Вода очищенная (Aqua purificata) (ДФУ II изд., доп. 2, с. 391).

Вода очищенная – это вода для приготовления лекарственных средств, кроме тех, которые должны быть стерильными и апиrogenными, если нет других распоряжений и разрешений компетентного уполномоченного органа. Очищенную воду получают из воды питьевой дистилляцией, ионным обменом или любым другим подходящим способом. Прозрачная бесцветная жидкость без вкуса и запаха.

2.3. Характеристика методов исследований

Описание (ГОСТ 29188.3-91). Контролировали внешний вид и характерные органолептические свойства образцов (цвет, запах, консистенцию и т.п.). Тестируемые лекарственные формы контролировали на предмет наличия сгоревшего запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегация частиц, коалесценция, коагуляция, расслоение). Определение внешнего вида и цвета проводили просмотром геля мазков слоем 2 – 4 мм, нанесенных на предметное стекло.

Определение однородности проводили по методике, приведенной в ГФУ I изд., с. 511. 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 пятнам диаметром около 2 см.

Полученные пробы рассматривали невооруженным глазом (на расстоянии 30 см от глаз). Образец считали однородным, если во всех четырех пробах не обнаруживались видимые частицы, посторонние включения и признаки физической нестабильности: агрегация и коалесценция частиц, коагуляция. Если одна из проб не выдерживала испытания, определение проводили еще на восьми пробах, при этом все восемь проб должны были выдерживать тест.

Степень дисперсности и определение линейных размеров (ДФУ, и изд. доп. 2 п. 2.9.37) частиц производили с помощью лабораторного микроскопа, оборудованного камерой. Получение и обработку фотографий производили с помощью программного обеспечения Scope Photo (version 3.0.12.498).

Исследования осмотических свойств изучали посредством диализа через полупроницаемую мембрану. К нижнему отверстию внутреннего цилиндра диализационной камеры прикрепляли полупроницаемую мембрану (целлофановая пленка марки В-8079, ГОСТ 7730-89). Схема диализатора представлена на рис. 2.1.

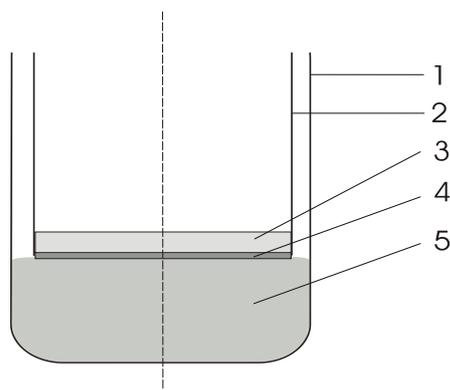


Рис. 2.1. Схема диализатора: 1 – диализная камера; 2 – внутренний цилиндр; 3 – навеска образца; 4 – полупроницаемая мембрана; 5 – вода очищенная.

Навеску изучаемого образца (около 10,0 г) равномерным слоем наносили на поверхность полупроницаемой мембраны, площадь которой при диаметре цилиндра 50 мм составляла около 2000 мм². Внутренний цилиндр вместе с образцом помещали в диализную камеру, в которую предварительно наливали количество очищенной воды. Измерение массы внутренних цилиндров проводили через каждые 60 минут до постоянной массы на аналитических весах с точностью до 0,001 г, предварительно вытерев его с внешней стороны. Испытание проводили при температуре $34,0 \pm 1,0$ °С с помощью термостата ТС-80М-2. Периодически объем очищенной воды в диализной камере доводили до начального уровня.

По разнице массы между двумя взвешиваниями определяли количество поглощаемой жидкости.

Реологические исследования проводили с помощью прибора Rheotest-2 (Германия), который представляет собой ротационный вискозиметр с коаксиальными цилиндрами. Он используется для определения динамической вязкости ньютоновских жидкостей и для проведения широкого круга реологических исследований неньютоновских жидкостей. Для последних записывалась реограмма – кривая текучести, отражающая зависимость касательного напряжения сдвига (τ_r) от градиента скорости сдвига (D_r). Исходя из вида кривой текучести, определяли тип течения системы, структурную

вязкость (η), экстраполированное предельное напряжение смещения, наличие тиксотропных свойств и т.п.

Измерение проводили при комнатной температуре ($34,0 \pm 0,2$) °С (температура кожи) кроме частных случаев, указанных ниже. Температуру измеряли лабораторным термометром с ценой деления 0,1 °С. Термостатирование осуществляли с помощью ультратермостата, входящего в комплект реотеста.

Для исследования брали навеску экспериментального образца (около 30 г) и помещали в емкость наружного неподвижного цилиндра, после чего цилиндр крепили к станине прибора, помещая в него внутренний подвижный цилиндр. В результате исследуемое основание заполняло кольцевую щель коаксиальных цилиндров. При некоторых скоростях вращения внутреннего цилиндра фиксировали показатели индикатора прибора. Показатели вискозиметра фиксировали на каждой ступени скорости после выдержки в течение 15 секунд. Определение производили при увеличении скорости вращения цилиндра и в обратном направлении. На максимальной скорости вращения систему выдерживали 1 минуту с последующей фиксацией сдвигающего напряжения.

Касательное напряжение сдвига вычисляли с помощью формулы:

$$\tau_r = z \cdot \alpha \quad (2.2)$$

где: τ_r – касательное напряжение сдвига, Па · с;

z – константа прибора (зависит от типа цилиндра);

α – показание прибора.

После вычисления напряжения сдвига при определенных скоростях сдвига рассчитывали структурную вязкость исследуемых оснований, пользуясь формулой:

$$\eta = \frac{\tau_r}{D_r}, \quad (2.3)$$

где: D_r – скорость смещения, с⁻¹;

η – структурная вязкость, Па · с .

Посредством вискозиметра при двух заданных постоянных значениях скоростях сдвига определяли зависимость напряжения сдвига от времени в процессе разрушения и последующего восстановления тиксотропной структуры. Исследования проводили при скоростях сдвига $145,8 \text{ с}^{-1}$ и $1,8 \text{ с}^{-1}$. Показатели вискозиметра фиксировались к постоянным значениям.

Определение статистической достоверности результатов экспериментов по разработке состава и технологии геля, методов анализа и результатов микробиологических исследований проводили по методике, приведенной в ГФУ, И изд. , п. 5.3. Статистическую обработку данных для определения специфической активности и острой токсичности проводили с помощью программ для РС - MS EXEL и STATISTICA 6,0.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. Обоснована общая методология исследований по разработке состава и технологии мази для лечения дерматитов с экстрактом солодки.
2. Дана характеристика действующих и вспомогательных веществ.

РАЗДЕЛ 3

ОБОСНОВАНИЕ СКЛАДА И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

3.1. Определение растворимости экстракта корня солодки.

Технология мягких лекарственных форм состоит из двух основных стадий: получение концентратов действующих веществ и введение их в основание. Введение действующего вещества в состав препарата может проводиться как по типу взвеси, так и по типу раствора субстанции в соответствующих растворителях. Для этого было проведено исследование способа введения действующих веществ. При разработке состава и технологии лекарственной формы принимали во внимание химический состав действующих веществ и их способность растворяться в растворителях, позволяющих использовать в составе лекарственных средств для местного применения, которые в значительной степени определяют фармакотерапевтическую активность препарата. Исследование растворимости проводили по фармакопейной методике, приведенной во второй главе.

Выбор растворителей для действующих веществ проводили согласно данным литературы среди жидкостей, наиболее часто используемых в фармацевтическом производстве как компоненты мазевых оснований. Результаты исследований представлены в таблице 3.1.

Таблица 3. 1

Растворимость действующих веществ

№ образца	Растворитель	Сухой экстракт корня солодки
1	Вода очищенная	Очень мало растворим (1:9000)
2	Этиловый спирт 96%	Мало растворимый (1:400)
3	ПГ	Мало растворимый (1:400)
4	ПЭО – 400	Мало растворимый (1:150)

Изучение растворимости сухого экстракта корня солодки показало, что в воде он является полидисперсным порошком бурого цвета с частицами неопределенной формы и размером от 0,1 до 1,5 мкм. Наименьший размер частиц (0,001 мкм) и равномерное распределение наблюдается в ПЭО – 400 (рис. 3.1).

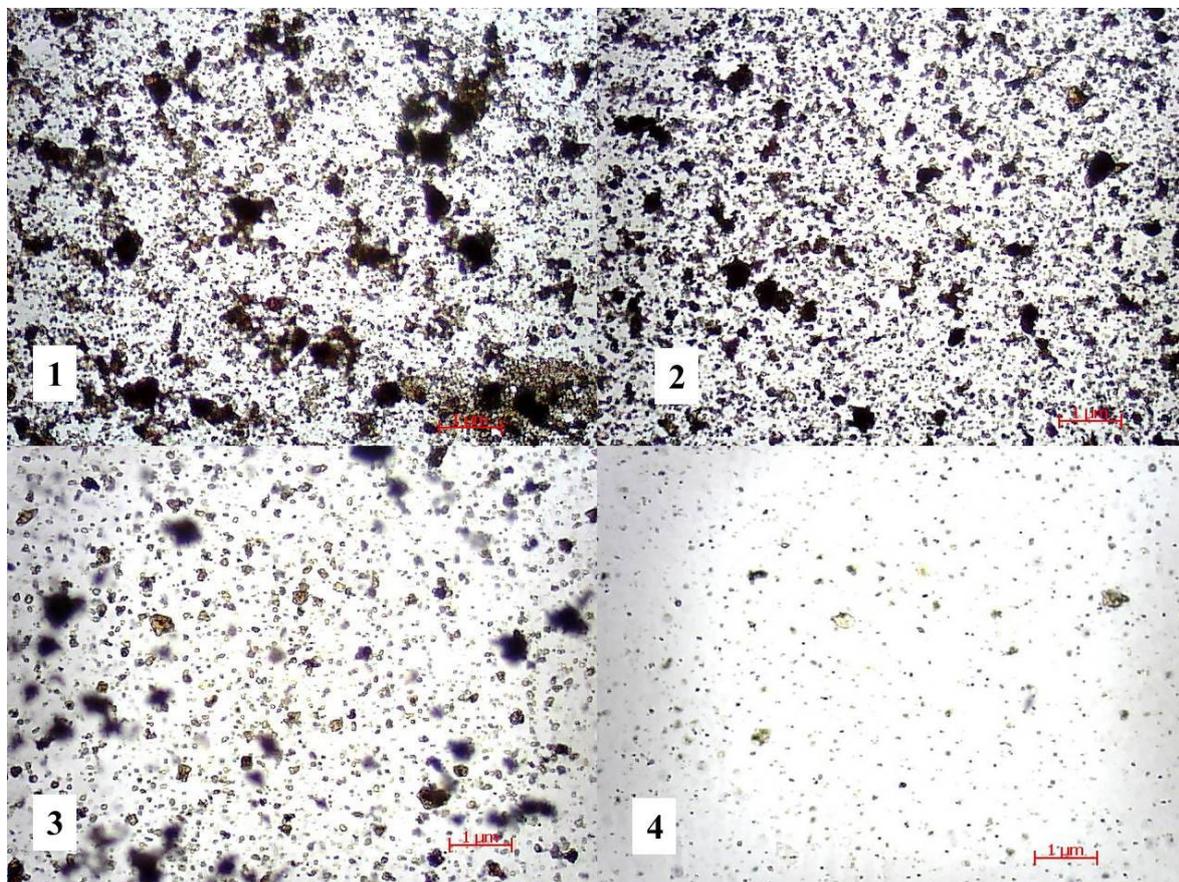


Рис. 3.1. Суспензии сухого экстракта корня солодки в разных растворителях.

3.2. Обоснование природы и концентрации масляной фазы эмульсии.

От правильного выбора масляной фазы зависят не только потребительские, но и функциональные свойства лекарственного средства.

Среди важнейших функций масляных компонентов можно привести следующие:

- содействие восстановлению липидного баланса кожи;
- обеспечение защиты кожи благодаря окклюзивным свойствам;
- повышение эластичности и мягкости кожи;

- улучшение внешнего вида кожи, придание ей гладкости;
- выполнение роли солюбилизаторов и растворителей активных компонентов (в состав эмульсии можно вводить липофильные ингредиенты);
- содействие удержанию влаги в кожных покровах.

На современном этапе фармацевтические предприятия используются как природные масла, минеральные масла и синтетические масляные добавки. К положительным свойствам природных растительных масел можно отнести их родство липидам кожи и, как следствие, благотворное влияние на липидный обмен в тканях и восстановление барьерных функций кожи.

В эмульсионном лекарственном средстве для местной терапии целесообразнее использовать в качестве масляной фазы растительное масло, содержащее комплекс природных биологически активных соединений, которые будут положительно влиять на пораженную кожу. Для таких целей наиболее подходит кукурузное масло, обладающее ценными фармакологическими свойствами благодаря высокой концентрации ненасыщенной линолевой кислоты и лецитина, восстанавливающих барьерные функции кожи. Это масло относительно легко всасывается и обеспечивает резорбцию лекарственных средств, не препятствует тепло- и газообмену кожи. Кроме того, кукурузное масло дешево и в достаточном количестве производится отечественной промышленностью, используется в фармацевтической практике, хорошо эмульгируется.

По данным литературы [10], чаще всего оптимальная концентрация масляной фазы в фармацевтических эмульсионных мазях составляет 20%. При таком количестве масла удается получить стойкую эмульсию с удовлетворительными потребительскими показателями и вязкопластическими характеристиками, при этом растительное масло в достаточной степени проявляет свои фармакологические свойства.

3.3. Выбор эмульгаторов для стабилизации эмульсионного основания.

Выбор эмульгаторов для стабилизации эмульсионной системы очень

важный и ответственный аспект разработки нового эмульсионного препарата. От правильности их выбора зависит не только стабильность эмульсии, но и структурно-механические характеристики. Наличие ПАВ в составе мягкой лекарственной формы всегда оказывает положительное влияние на процессы всасывания лекарственной субстанции, в большей степени способствует проявлению ее активности.

Физико-химическая стабильность эмульсий типа масло/вода с выраженной пространственной структурой определяется коллоидно-мицеллярными свойствами адсорбционного слоя, образованного эмульгаторами, их структурно-механическими свойствами и способностью образовывать пространственную ригидную сетку за счет гидрофобных взаимодействий между коагуляционными центрами молекул.

Известно, что наибольшую стабильность, высокую дисперсность и необходимые вязкопластические свойства эмульсий обеспечивает использование эмульгаторов первого и второго рода в определенных соотношениях, поэтому при выборе эмульгаторов для стабилизации эмульсии нами исследовалась зависимость реологических показателей эмульсий от природы, соотношения и количества эмульсий. и второго рода. Для корректности исследований изменяли природу ПАВ, оставляя постоянной их общую концентрацию (до 10%).

В сериях модельных систем в качестве эмульгатора типа о/у была использована Lanette SX.

В качестве эмульгатора типа в/о использовали Dehymuls E.

В сериях модельных систем варьировали соотношение эмульгаторов и их концентрацию при оптимальном соотношении масляной фазы и неводного гидрофильного растворителя.

Эмульсии готовили классическими способами: водную и масляную фазы нагревали отдельно до температуры 75 – 80 °С. Эмульгаторы вводили в масляную фазу. Водную фазу добавляли при перемешивании в масляную фазу, а затем проводили гомогенизацию до полного охлаждения эмульсионного основания.

Для оценки структурно-механических параметров мазевых оснований определяли реограммы текучести в указанном диапазоне скорости при температуре 20 °С. Определение реологических параметров осуществляли на ротационном вискозиметре с коаксиальными цилиндрами Rheotest-2, по методикам, приведенным в разделе 2.

Учитывая вышеизложенное, нами были разработаны образцы эмульсионных мазей, приведенные в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Модельные эмульсии с разным количественным составом эмульгаторов

Состав, № образца	Масло кукурузные	ПЭО-400	Lanette SX	Dehymuls E	Вода очищенная
1	20	20	2,0	–	до 100%
2			4,0	–	
3			6,0	–	
4			8,0	–	
5			10,0	–	
6			–	2,0	
7			–	4,0	
8			–	6,0	
9			–	8,0	
10			–	10,0	
11			1,0	1,0	
12			2,0	2,0	
13			3,0	3,0	
14			4,0	4,0	
15			5,0	5,0	

Результаты реологических исследований модельных эмульсий с эмульгаторами Lanette SX и Dehymuls E и их соотношением 1:1 (с суммарной концентрацией от 2,0 до 10,0%) представлены на рисунке 3.2.

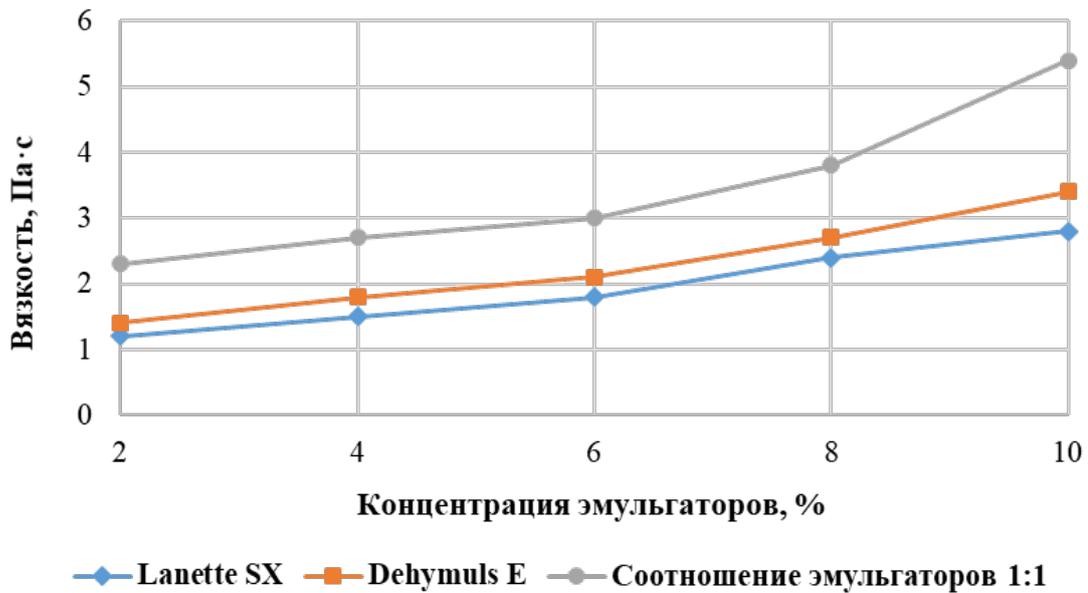


Рис. 3.2. Зависимость структурной вязкости модельных эмульсий от соотношения Lanette SX и Dehymuls E при 25°C и скорости смещения 81c^{-1} .

С помощью структурно-механических исследований полученных эмульсий установлено, что все образцы с концентрацией эмульгаторов 2, 4 и 6% имеют низкие показатели структурной вязкости. Максимальное значение вязкости приходится на соотношение эмульгаторов 1:1, при котором суммарное содержание эмульгаторов Lanette SX и Dehymuls E составляет 10%. Данный образец обладает высокими показателями структурной вязкости, что может усложнить процесс фасовки мази в тубы и ухудшить его потребительские характеристики. Оптимальной суммарной концентрацией эмульгаторов Lanette SX и Dehymuls E 8%.

3.4. Обоснование концентрации гидрофильного неводного растворителя (ПЭО-400).

Важным специфическим показателем, характеризующим определенные свойства препарата для наружного применения, является его осмотическая активность. Считается, что проявление умеренной осмотической активности противовоспалительного действия способствует дегидратации в зоне воспаления, что приводит к уменьшению отека и ускоряет обменные процессы в тканях. Однако высокая осмотическая активность препарата, предназначенного для

наружного лечения раневого процесса на второй и третьей стадиях, может оказаться вредной. Нанесение в таких условиях осмотически активного препарата может привести к существенному ухудшению состояния кожи. Таким образом, в данном случае более предпочтительными будут достаточно умеренные осмотические свойства препарата.

Эмульсионные основания не способны адсорбировать в достаточной степени гнойное выделение раны, а полиэтиленоксидные основания из-за однонаправленности осмотических процессов приводят к осмотическому шоку клеток грануляционной ткани и слизистых оболочек. В клинической практике это проявляется как гибель грануляционной ткани, местным раздражающим действием, болевым синдромом и т.д.

Для определения влияния гидрофильного неводного растворителя на осмотические свойства эмульсий исследовали мази с содержанием полиэтиленоксида-400 (ПЭО-400) до 20%. Неводный растворитель вводили в готовую эмульсию при температуре 40 ± 2 °С.

Осмотическую активность изучали при температуре 34 ± 1 С в опытах *in vivo* методом диализа через полупроницаемую мембрану. Исследования проводили по методике, приведенной в разделе 2.

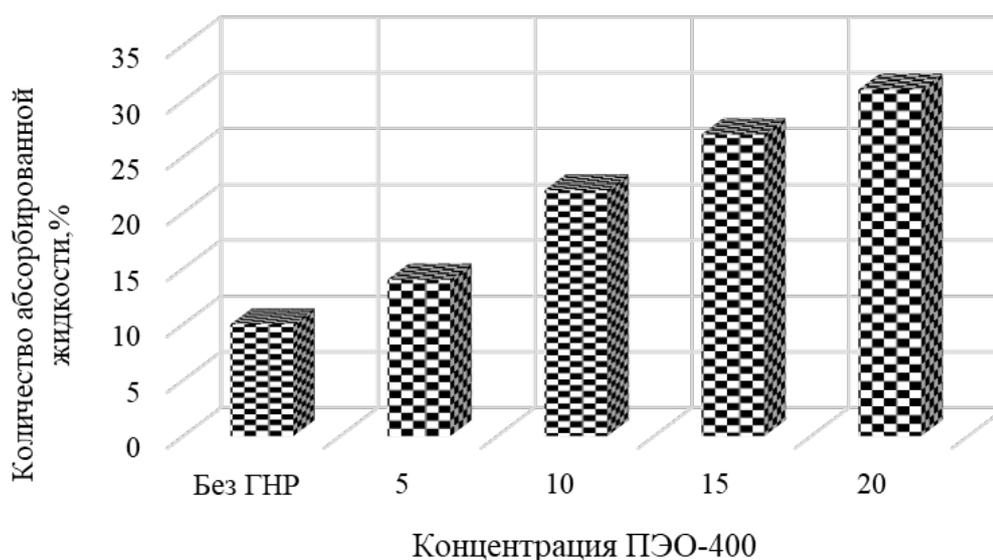


Рис. 3.3. Осмотические свойства модельного эмульсионного основания в зависимости от концентрации ПЭО-400 через 8 часов эксперимента.

Как видно из рис. 3.3 эмульсия без добавления осмотически активных добавок обладает способностью к поглощению незначительного количества воды (до 10%). Введение в гидрофильную часть эмульсии осмотически активного растворителя (рис. 3.3) значительно повысило дегидратирующую способность мази. Результаты опыта свидетельствуют, что при концентрации 20% полиэтиленоксида-400 в составе мази, количество поглощаемой жидкости составляет около 30%. Осмотическая активность полиэтиленоксида обусловлена его гидратационной способностью, связанной с наличием в молекуле активных групп. Осмотическая активность молекул ПЭО-400 проявляется постепенно и медленно в течение 6-8 часов.

Полученные результаты свидетельствуют, что все эмульсии обладают умеренной осмотической активностью в течение 8 часов. Поэтому с целью содействия наиболее эффективной растворимости экстракта солодки был выбран образец из 20% ПЭО-400.

Таким образом, на основании проведенных исследований обоснован состав эмульсионной мази с экстрактом солодки:

Экстракт солодки сухой	1,50 г
Масло кукурузное	20,0 г
Полиэтиленоксид-400	20,0 г
Lanette SX	4,0 г
Dehymuls E	4,0 г
Вода очищена	до 100 г

3.5. исследование структурно-механических параметров разработанной мази.

Реологические свойства активно влияют на технологические и потребительские характеристики мазей. От структурно-механических

характеристик во многом зависит процесс высвобождения работающих веществ и терапевтическая эффективность мазей.

Изучение структурно-механических свойств разработанной мази проводили на ротационном вискозиметре Rheotest-2 при температуре 20 ± 5 °С (комнатная температура, прогнозируемая для хранения мази) и 34 ± 1 °С (температура кожных покровов человека). Исследовали мазевое эмульсионное основание и мазь с экстрактом солодки.

Удобство и легкость нанесения мягкого лекарственного средства на кожные покровы оценивается по усилиям, которые прилагаются для распределения на поверхности кожи определенного количества препарата. Этот процесс аналогичен процессу, происходящему при сдвиге испытываемого образца в ротационном вискозиметре, а усилие, затрачиваемое на намазывание, есть не что иное, как напряжение сдвига, характеризующее сопротивляемость образца деформациям сдвига при определенной скорости.

Изучение намазывания эмульсионного основания и мази проводили сразу после приготовления. Образцы основания и мази исследовали при температуре 34 ± 1 °С в интервале скорости сдвига $145 - 243$ с⁻¹, при которых моделируется намазывание гидрофильных мазей на кожный покров. Для каждой скорости сдвига брали отдельную навеску образца. Показания шкалы измерительного прибора вискозиметра регистрировали через 15 секунд работы прибора.

Строили реограмму течения изучаемых образцов эмульсионной основы в координатах; скорость сдвига – напряжение сдвига. Получившуюся реограмму наносили на графическое изображение оптимума намазывания для гидрофильных систем типа, границы которого ограничены точками А, Б, В, Г, Д, Е, К, Л, М.

На рис. 3.4 представлены ограниченные реограммы течения основания и мази с экстрактом солодки.

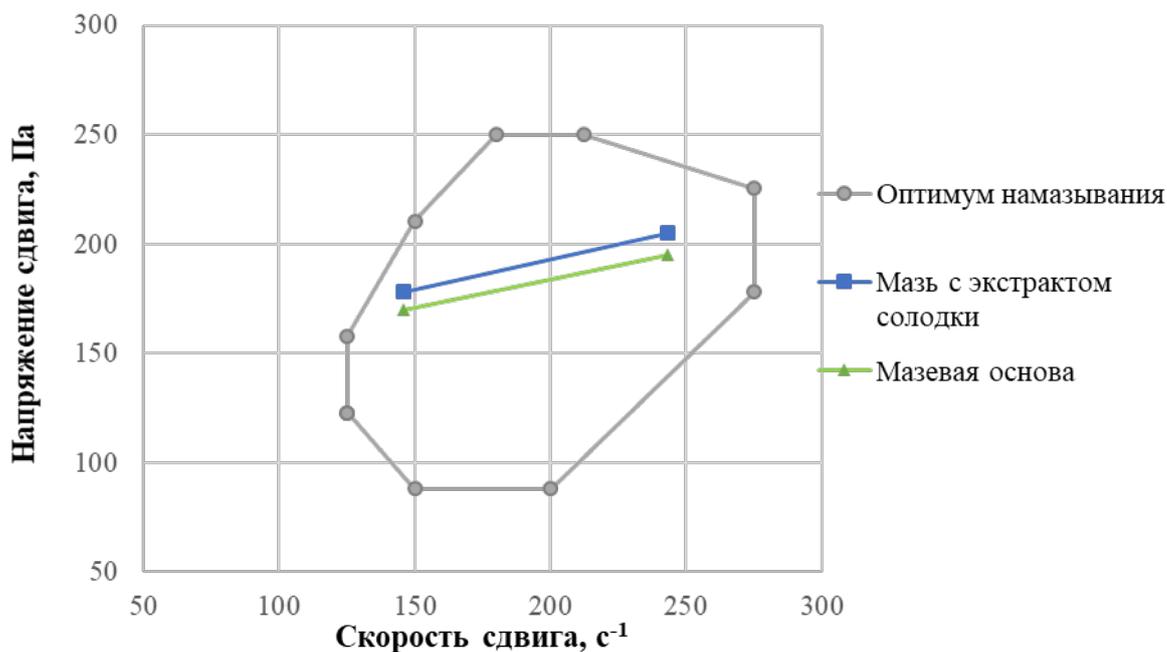


Рис. 3.4. Реограмма течения эмульсионной мази.

Как видно из рисунка, реограммы течения основания и мази укладываются в площадь, ограниченную районом оптимума реологии, поэтому намазывание данных образцов может быть признано удовлетворительным, поскольку может гарантировать равномерное распределение лекарственной формы по каждому покрову.

Об усиллии, необходимом для выдавливания мази из тубы или дозатора при фасовке, можно судить по величине сдвигающего напряжения. Этот показатель определяли по следующей методике: навеску исследуемого образца помещали в измерительный цилиндр вискозиметра «Rheotest-2», затем термостатировали при температуре 20 °С. Исследования проводили при соотношении цилиндров S/S_1 в диапазоне соприкасающихся напряжений при всех допустимых скоростях сдвига.

Строили реограммы течения в координатах: скорость сдвига – напряжение сдвига. Полученные реограммы наносили на графическое изображение оптимума экструзионной реологии для гидрофильных систем типа м/у. Район оптимума определен в результате корреляции данных инструментального и органолептического методов экструзионной способности большего числа

модельных систем. Экструзия испытуемого образца будет признаваться удовлетворительной в том случае, если реограммы течения образца не выходят за пределы площади, ограниченной районом оптимума реологии, границы которого обозначены кривыми А-А и В-В.

Строили полные реограммы течения основания и мази в координатах: скорость сдвига – напряжение сдвига. Получаемые реограммы наносили на графическое изображение района оптимума реологии экструзионной способности.

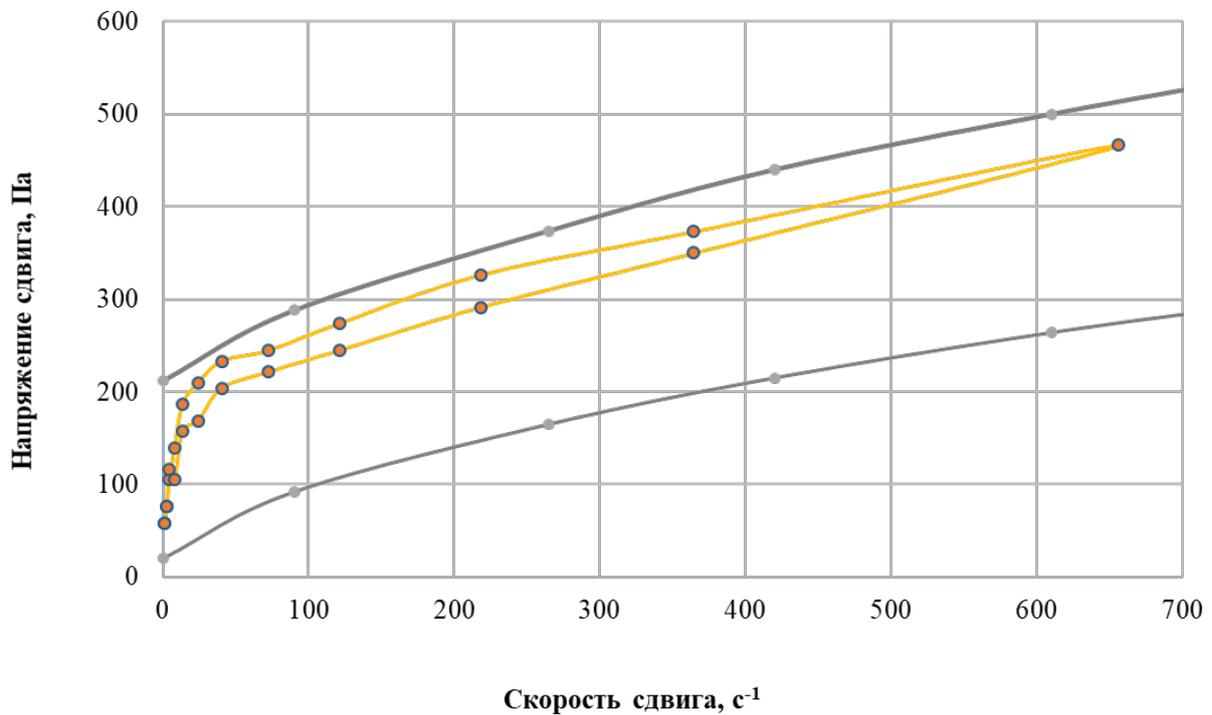


Рис. 3.5. Полная реограмма течения мази с экстрактом солодки.

Как видно из рис. 3.5 реограмма течения мази находится в пределах площади, ограниченной районом оптимума реологии экструзии, это свидетельствует о хорошей консистенции мази.

Полученные нелинейные зависимости, что свидетельствует о неньютоновском типе течения разработанной мази. При увеличении скорости сдвига кривые напряжения сдвига плавно возрастают, а дальше переходят в прямые, что свидетельствует о постепенном полном разрушении структуры.

Построенные кривые течения мази свидетельствуют также о том, что их

течение начинается не сразу, а только после некоторого приложенного напряжения, необходимого для разрыва элементов структуры. В период ниспадающего напряжения вязкость образцов постепенно восстанавливается. Это подтверждает пластически-вязкие и тиксотропные свойства мази. При этом характерно, что в период уменьшения напряжения смещения восстановление структуры опаздывает. На реограммах нисходящие и восходящие кривые образуют петлю гистерезиса, что подтверждает тиксотропность исследуемой мази.

Таким образом, на основе полученных результатов можно заключить, что исследуемая мазь с экстрактом солодки обладает достаточной тиксотропностью, способна разжижаться на коже при нанесении, хорошо намазываться и способна к экструзии из туб. Кроме того, консистенция мазевого основания и мази удовлетворительна. Определение структурно-механических свойств основания и мази с экстрактом солодки свидетельствуют, что они принадлежат к структурированным системам, обладают тиксотропными свойствами, что обуславливает хорошие потребительские (легкость и удобство нанесения) и технологические (фасовки) свойства.

3.6. Разработка технологии мази с сухим экстрактом солодки.

Важным фармацевтическим фактором, влияющим на качество мази и активность действующих веществ в ее составе, является технология приготовления препарата. Несоблюдение параметров и режимов технологических стадий может привести к определенному изменению лекарственных веществ во время обработки, что оказывает значительное влияние на их терапевтическую эффективность. В этой связи при разработке новых лекарственных средств большое внимание уделяют определению и стандартизации разработанных технологических параметров производства.

Технологический процесс мази с сухим экстрактом солодки в заводских условиях состоит из стадий вспомогательных, основного технологического процесса и упаковки готового продукта.

Подготовка работы и компонентов мази.

Проведение технологического процесса в производстве лекарственных препаратов (мазей), производственная и личная гигиена персонала должны быть направлены на обеспечение качества продукта, предупреждение микробной контаминации в ходе производства, хранения и транспортировки, создание безопасных условий труда и здравоохранения.

Проводят отвес необходимого количества действующих и вспомогательных веществ на электронных весах.

Стадия 1. Приготовление концентрата экстракта солодки.

В промежуточную емкость № 1 отмеряют необходимое количество ПЭО – 400. Берут заранее отвешенные на весах необходимое количество сухого экстракта корня солодки, переносят его в промежуточную емкость № 1 и растворяют в ПЭО – 400 при нагревании на водяной бане. Полноту растворения контролируют визуально.

Стадия 2. Приготовление масляной фазы.

В промежуточную емкость № 2 отвешивают необходимое количество кукурузного масла, к которому добавляют эмульгаторы Lanette. SX и Dehymuls E и сплавляются на водяной бане при температуре $(70 \pm 5) ^\circ \text{C}$. По ходу процесса контролируют температурный режим, время смешивания, однородность мазевого основания.

Стадия 3. Получение эмульсионной мази.

Смешивание и гомогенизация компонентов производится в реакторе – смесителе со скоростью 2000 об/мин. При работающей мешалке к мазевому основанию добавляют концентрат экстракта солодки со стадии 2 и гомогенизируют в течение $(20 \pm 2,5)$ мин. По ходу процесса контролируют режим работы мешалки, время смешивания, температуру, органолептические свойства мази, однородность, pH.

Стадии 4-6. Фасовка и упаковка.

По истечении времени гомогенизации со стадии устройства 4 выключают, а полученную мазь искусственно охлаждают до комнатной температуры.

Производят контроль промежуточной продукции. Далее производят фасовку и упаковку мази.

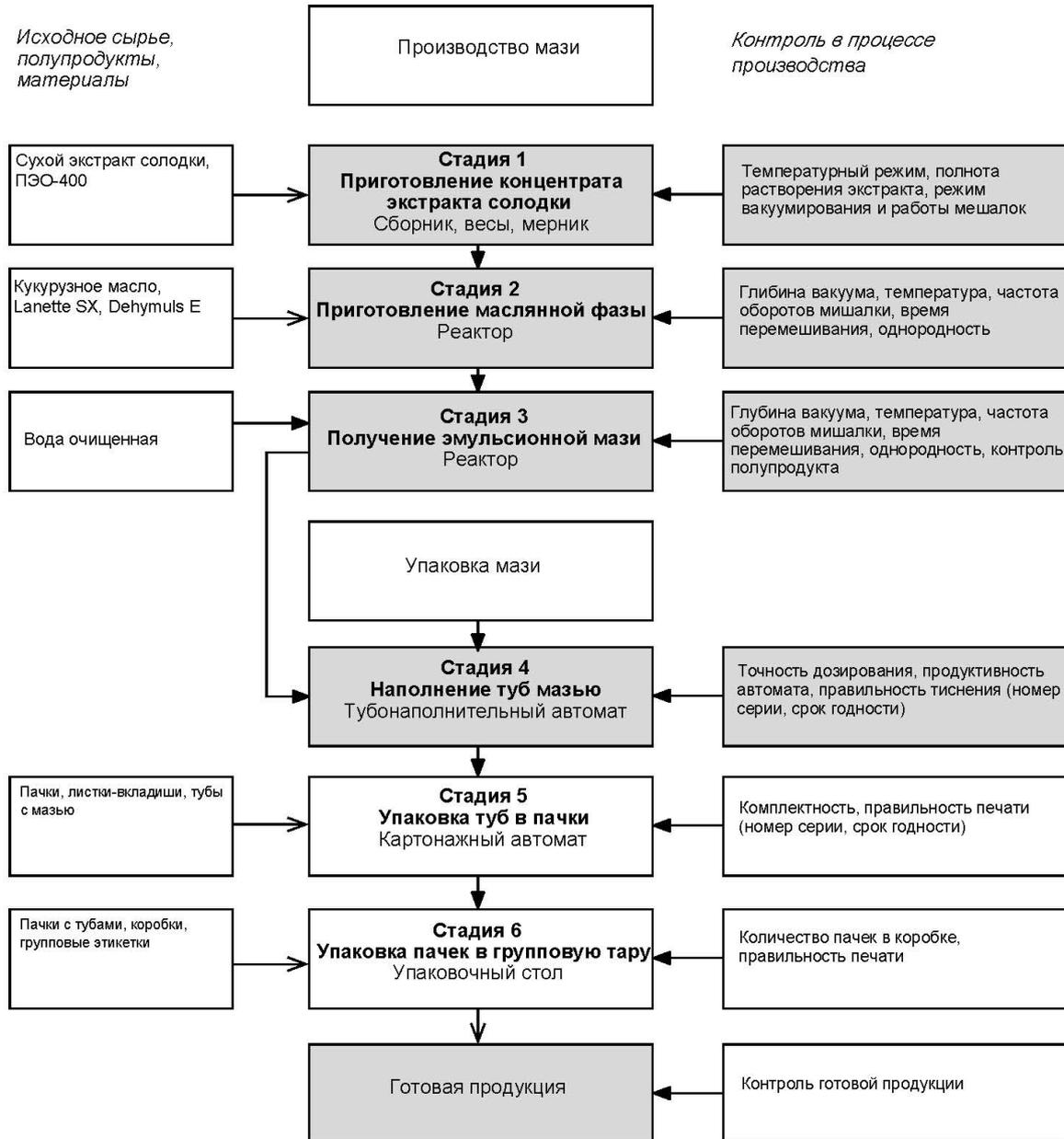


Рис. 3.6. Технологический блок – схема производства мази с экстрактом солодки.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. На основе технологических, физико-химических и биофармацевтических исследований разработан состав и технология новой комбинированной мази с сухим экстрактом солодки для лечения дерматитов.

2. Обоснован состав вспомогательных веществ разрабатываемой мази, представленных масляной фазой, неводным гидрофильным растворителем и комплексом эмульгаторов.

3. Теоретически и экспериментально обоснован выбор носителя разработанной мази – эмульсионной основы, содержащей эмульгаторы Lanette SX и Dehymuls E для повышения стабильности системы, кукурузное масло для оказания препарата дополнительного репаративного действия, полиэтиленоксида - 400 и воды очищенной. Изучены структурно – механические свойства разработанной мази, изучена осмотическая активность мази.

4. На основании проведенных исследований разработана рациональная технология приготовления мази в промышленных условиях и составлена схема технологического процесса.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализированы и обобщены данные литературы по фармакотерапии дерматитов. Установлена необходимость расширения ассортимента отечественных препаратов.

2. На основе технологических, физико-химических и биофармацевтических исследований разработан состав и технология новой комбинированной мази с сухим экстрактом солодки для лечения дерматитов.

3. Обоснован состав вспомогательных веществ в разработанной мази, представленных масляной фазой, неводным гидрофильным растворителем и комплексом эмульгаторов.

4. Теоретически и экспериментально обоснован выбор носителя разработанной мази – эмульсионной основы, содержащей эмульгаторы Lanette SX и Dehymuls E для повышения стабильности системы, кукурузное масло для оказания препарата дополнительного репаративного действия, полиэтиленоксида - 400 и воды очищенной. Изучены структурно – механические свойства разработанной мази, изучена осмотическая активность мази.

5. На основании проведенных исследований разработана рациональная технология приготовления мази в промышленных условиях и составлена блок-схема технологического процесса.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Al-Afif KAM, Buraik MA, Buddenkotte J, et al. Understanding the burden of atopic dermatitis in Africa and the Middle East. *Dermatol Ther.* 2019;9:223–241. doi:10.1007/s13555-019-0285-2
2. Ariëns LFM, Bakker DS, van der Schaft J, Garritsen FM, Thijs JL, de Bruin-Weller MS, Dupilumab in atopic dermatitis: rationale, latest evidence and place in therapy. *Therapeutic advances in chronic disease.* 2018 Sep [PubMed PMID: 30181845]
3. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* 2017;23:S115–S123.
4. Batmaz SB, Laboratory and severity evaluation of pediatric atopic dermatitis and moisturizer response in different phenotypes. *Allergologia et immunopathologia.* 2018 Jul 3 [PubMed PMID: 29980402]
5. Berg AK, Nørgaard K, Thyssen JP, Zachariae C, Hommel E, Rytter K, Svensson J, Skin Problems Associated with Insulin Pumps and Sensors in Adults with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes technology & therapeutics.* 2018 Jul [PubMed PMID: 29893593]
6. Cho YT, Chu CY. Advances in systemic treatment for adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Dermatol Sin.* 2019;37:3–11. doi:10.4103/ds.ds_48_18
7. Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol.* 2018;36:606–615. doi:10.1016/j.clindermatol.2018.05.012
8. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:377–388. doi:10.1016/j.jaad.2019.07.074
9. Drucker AM, Ellis A, Jabbar-Lopez Z, Yiu ZZN, Arents BWM, Burton T, Spuls PI, Küster D, Schmitt J, Flohr C, Systemic immunomodulatory treatments for

atopic dermatitis: protocol for a systematic review with network meta-analysis. *BMJ open*. 2018 Aug 29 [PubMed PMID: 30158235]

10. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, et al. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: a comparison of the joint task force practice parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:S49–S57. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.009

11. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:338–351. doi:10.1016/j.jaad.2013.10.010

12. Giavina-Bianchi M, Giavina-Bianchi P, Systemic Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*. 2018 Aug 22 [PubMed PMID: 30159581]

13. Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, et al. Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: a consensus document. Section II: tools for assessing the severity of atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2018;22:10S–16S. doi:10.1177/1203475418803628

14. Hulshof L, Overbeek SA, Wyllie AL, Chu MLJN, Bogaert D, de Jager W, Knippels LMJ, Sanders EAM, van Aalderen WMC, Garssen J, Van't Land B, Sprickelman AB, Exploring Immune Development in Infants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Frontiers in immunology*. 2018 [PubMed PMID: 29966024]

15. Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, et al. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:13921–13926. doi:10.1073/pnas.1307321110

16. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396:345–360. doi:10.1016/S0140-6736(20)31286-1

17. LE, Sach TH, Cowdell F, Batchelor JM, Lawton Randomised controlled trial of silk therapeutic garments for the management of atopic eczema in children: the CLOTHES trial. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2017 Apr [PubMed PMID: 28409557]

18. Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a Review. *Dermatol Ther.* 2017;7:1–23. doi:10.1007/s13555-016-0170-1
19. Murota H, Yamaga K, Ono E, Katayama I, Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology.* 2018 Aug 3 [PubMed PMID: 30082151]
20. Oliveira ADT, Sodré CS, Ferreira DC, Abad ED, Saintive S, Ribeiro M, Cavalcante FS, Piciani B, Gonçalves LS, Oral Aspects Identified in Atopic Dermatitis Patients: A Literature Review. *The open dentistry journal.* 2018 [PubMed PMID: 29988222]
21. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, Tofte S, Dunn JD, Feldman SR, Clark AR, Schwartz G, Eichenfield LF, Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *American journal of clinical dermatology.* 2018 Aug 30 [PubMed PMID: 30168085]
22. Pariser DM, Simpson EL, Gadkari A, et al. Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis: design, validation, and scoring of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT). *Curr Med Res Opin.* 2020;36:367–376. doi:10.1080/03007995.2019.1699516
23. Reda AM, Elgendi A, Ebraheem AI, et al. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat.* 2019;30:366–373. doi:10.1080/09546634.2018.1524823
24. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;26:1176–1193. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04636.x
25. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, et al. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol.* 2013;40:160–171. doi:10.1111/1346-8138.12065

26. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med*. 2013;210:2939–2950. doi:10.1084/jem.20130351
27. Simpson E, Eckert L, Gadkari A, et al. Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT©) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis. *BMC Dermatol*. 2019;19:15. doi:10.1186/s12895-019-0095-3
28. Sung CT, McGowan MA, Jacob SE, Allergic Contact Dermatitis Evaluation: Strategies for the Preschooler. *Current allergy and asthma reports*. 2018 Aug 1 [PubMed PMID: 30069607]
29. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1. doi:10.1038/s41572-018-0001-z
30. Weidinger S, Natalija N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387:1109–1122. doi:10.1016/S0140-6736(15)00149-X.

ПРИЛОЖЕНИЯ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXIX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

19-21 квітня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

охлаждали до температури 42 °С з подальшим додаванням допоміжних речовин. До розплавленої основи додавали діючу речовину. Олівці отримували шляхом виливання.

Висновки. Розроблено склад та технологію лікарського засобу протизапальної дії, для профілактики та лікування запальних захворювань шкіри.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF THE OINTMENT WITH DRY EXTRACT OF LICORICE

Alaoui Younes

Scientific supervisor: Puliaiev D.S.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

d.s.puliaiev@nuph.edu.ua

Introduction. Treatment of inflammatory skin diseases was and is one of the most important problems of modern medicine, because infectious and infectious-allergic diseases of various etiologies are widespread, often accompanied by pain, and are the cause of partial, and in some cases, complete disability.

Despite the fact that the pharmaceutical market of Ukraine presents a significant number of drugs for the treatment of the above-mentioned pathologies, the problem of providing them to the population of Ukraine is far from being solved. In this regard, the development and introduction of new effective drugs that have a complex effect on the pathological process remains an urgent task of modern domestic pharmacy.

Aim. Development of composition of the ointment for the treatment of inflammatory skin diseases.

Materials and methods. The physicochemical, technological and biopharmaceutical methods have been used in study.

Results and discussion. It has been studied in literary sources how medications used to treat dermatological disorders are described and assessed. It has been demonstrated how quickly novel combination therapy for ointments based on licorice dry extract may be developed. According to the literature, research on medicinal raw materials is essential if you want to develop novel therapies.

As active substances, a dry extract of licorice is proposed, which is characterized by anti-allergic, anti-inflammatory, reparative, antimicrobial actions.

Reasonable composition of auxiliary substances in the developed ointment, which are represented by an oil phase, a non-aqueous hydrophilic solvent, and a complex of emulsifiers.

The choice of the carrier of the developed ointment is theoretically and experimentally justified – an emulsion base that contains emulsifiers Lanette SX and Dehymuls E to increase the stability of the system, corn oil to provide the drug with an additional reparative effect, polyethylene oxide – 400 and purified water. The structural and mechanical properties of the developed ointment were studied, the osmotic activity of the ointment was studied.

Conclusions. Development of composition of the ointment for the treatment of the dermatitis was conducted.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра технологий фармацевтических препаратов

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
технологий
фармацевтических
препаратов

Александр КУХТЕНКО
«1» сентября 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Алауи Юнеса

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава мази с сухим экстрактом солодки», руководитель квалификационной работы: Денис ПУЛЯЕВ, к.фарм.н., доцент, утвержденный приказом НФаУ от «06» февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходные данные к квалификационной работе: мазь, действующие вещества: сухой экстракт солодки.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): обзор литературы по теме, объекты и методы исследования, экспериментальная часть, выводы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): рисунков – 7, таблиц 5.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1.	Денис ПУЛЯЕВ, доцент кафедры технологий фармацевтических препаратов	07.09.2022	07.09.2022
2.	Денис ПУЛЯЕВ, доцент кафедры технологий фармацевтических препаратов	20.10.2022	20.10.2022
3.	Денис ПУЛЯЕВ, доцент кафедры технологий фармацевтических препаратов	17.11.2022	17.11.2022

7. Дата выдачи задания: «1» сентября 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Изучение литературных источников по основным направлениям лечения дерматитов. Написание литературного обзора.	сентябрь 2022 г.	выполнено
2	Определение объектов и методов исследования. Написание второй главы.	октябрь 2022 г.	выполнено
3	Изучение физико-химических и фармако-технологических свойств объектов исследования.	январь 2023 г.	выполнено
4	Обоснование состава и технологии мази с сухим экстрактом солодки для лечения дерматитов. Оформление главы 3.	апрель 2023 г.	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Юнес АЛАУИ

Руководитель квалификационной работы

_____ Денис ПУЛЯЕВ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи	
• по кафедрі технологій фармацевтичних препаратів				
Алауі Юнес	Розробка складу мазі з сухим екстрактом солодки	Development of composition of the ointment with dry extract of licorice	доцент Пуляєв Д.С.	доцент Ковалевська І.В.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 113194 від «10 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Алауї Юнес, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу мазі з сухим екстрактом солодки / Development of composition of the ointment with dry extract of licorice», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

20%

ОТЗЫВ

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

Алауи Юнеса

на тему: «Разработка состава мази с сухим экстрактом солодки».

Актуальность темы. Инфекционно-аллергические заболевания кожи – большая группа патологий кожи, включающих аллергический контактный дерматит, различные формы экземы, атопический дерматит, крапивницу, аллергические васкулиты, лекарственные аллергические сыпи и ряд других дерматозов. Базовая терапия должна в первую очередь поддерживать природные свойства кожи, эпидермальный барьер, который снижен у людей, подверженных данной группе заболеваний. Это поможет улучшить состояние кожи при хронической сыпи и шелушении, уменьшить тяжесть поражения при обострении. В связи с этим, использование активных фармацевтических ингредиентов, растительного происхождения, имеющих многогранную терапевтическую активность и минимальное количество побочных реакций достаточно актуально.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Проведен анализ литературных источников проведения рациональной фармакотерапии заболеваний кожи с учетом их этиологии и патогенеза, исследован ассортимент противоаллергических и противовоспалительных препаратов, имеющихся на фармацевтическом рынке Украины, и доказана актуальность разработки новой мягкой лекарственной формы с экстрактом солодки. Проведены технологические и биофармацевтические исследования по определению состава мази. Предложена технология изготовления фармацевтического средства, согласно которой составлена технологическая схема его получения.

Оценка работы. Алауи Юнес провел значительную работу и успешно с ней справился, показал умение анализировать и обобщать данные литературных источников, работать самостоятельно. В работе результаты исследований должным образом интерпретированы и проиллюстрированы рисунками. При выполнении квалификационной работы соискатель высшего образования проявил креативность, целеустремленность, самостоятельность, настойчивость.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа соискателя высшего образования Алауи Юнеса на тему: «Разработка состава мази с сухим экстрактом солодки» является завершенным научным исследованием,

которое по актуальности, научной новизне, теоретическому и практическому значению соответствует требованиям квалификационных работ, и может быть представлено в ЭК НФаУ.

Научный руководитель _____ доц. Денис ПУЛЯЕВ
«13» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Алауи Юнеса

на тему: «Разработка состава мази с сухим экстрактом солодки»

Актуальность темы. Ассортимент отечественных препаратов для местного лечения инфекционно-аллергических заболеваний кожи ограничен и не всегда отвечает требованиям по эффективности и безопасности их применения. В этой связи важное значение для современной фармации имеет создание мази, которая оказывает комплексное влияние на патологический процесс, повышает эффективность лечения и снижает риск осложнений.

Теоретический уровень работы. Исходя из данных литературы автором обоснована необходимость создания мази для лечения инфекционно-аллергических заболеваний кожи, проведен поиск наиболее целесообразного действующего вещества и вспомогательных компонентов.

Предложения автора по теме исследования. В качестве действующего вещества автором предложен сухой экстракт солодки, которому присущи антиаллергическое, противовоспалительное, репаративное и противомикробное действия. Обоснована целесообразность использования и экспериментально подтвержденное количество в составе предлагаемого препарата вспомогательных веществ, таких как кукурузное масло, полиэтиленоксид-400, эмульгаторы Lanette SX, Dehymuls E.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. В научно-методических подходах при создании лекарственного средства в форме мази для лечения инфекционно-аллергических заболеваний кожи предусмотрено проведение комплексных исследований, выполненных с использованием современных физико-химических и технологических методов. Все результаты статистически обработаны и их подлинность не вызывает сомнений. Обоснован оптимальный состав мази с экстрактом солодки. Разработана технология изготовления эмульсионной мази, согласно которой составлена технологическая схема.

Недостатки работы. В качестве замечаний следует отметить, что отдельные результаты литературного обзора, представленные в первой главе, требуют

стилистической доработки. В целом, указанные замечания не уменьшают научной и практической ценности квалификационной работы.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Алауи Юнеса на тему: «Разработка состава мази с сухим экстрактом солодки» является научно-обоснованным аналитическим исследованием, имеющим теоретическое и практическое значение. Квалификационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к квалификационным работам, и может быть представлена в ЭЖ Национального фармацевтического университета.

Рецензент _____

проф. Инна КОВАЛЕВСКАЯ

«18» апреля 2023 г.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 10 від 24 квітня 2023 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкара А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколай-чук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкара А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу мазі з сухим екстрактом солодки»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фм18(5,0д)і-14 групи НФаУ 2023 року випуску _____ Алауї Юнеса _____
(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Антоніна СІЧКАР _____

Рецензент _____ к.фарм.н., доц. Ірина КРИКЛИВА _____

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фм18(5,0д)і-14 групи _____ Алауї Юнеса _____
(ім'я, прізвище)

на тему: «Розробка складу мазі з сухим екстрактом солодки»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Алауі Юнес до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу мазі з сухим екстрактом солодки»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Алауі Юнес виконав на кафедрі технологій фармацевтичних препаратів НФаУ кваліфікаційну роботу, яка присвячена створенню складу мазі для лікування дерматитів.

В процесі роботи Алауі Юнес дослідив загальні напрями етіопатогенезу та терапії дерматитів, обґрунтував доцільність створення та застосування мазі із сухим екстрактом солодки. Автором було обґрунтовано оптимальний склад мазі та розроблено промислову технологію отримання.

У цілому подана до захисту кваліфікаційна робота Алауі Юнеса на тему «Розробка складу мазі з сухим екстрактом солодки» відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, оцінюється позитивно і може бути рекомендована для захисту в Екзаменаційну комісію НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Денис ПУЛЯЄВ

«13» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«21» квітня 2023 р.

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« » июня 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / _____ /