

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
на тему **«РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ МАЗИ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ»**

Выполнил: соискатель высшего образования Фм18(5,0д)-и10

Специальность: 226 Фармация, промышленная фармация
образовательная программа Фармация

Шаркауи Бадреддин

Руководитель: ассистент заведения высшего образования
кафедры технологии лекарств, докт. фил.,

Елизавета ЗУЙКИНА

Рецензент доцент заведения высшего образования кафедры
биотехнологии, к. фарм.н., доцент Юлия АЗАРЕНКО

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

В квалификационной работе доказана актуальность разработки состава экстемпоральной мази для лечения грибковых поражений кожи как современной лекарственной формы. Теоретически и экспериментально подтвержден выбор вспомогательных веществ в составе эмульсионной мази. Работа содержит: введение, обзор литературы, экспериментальная часть, общие выводы, список использованной литературы, приложения, изложена на 47 страницах, включает 5 таблиц, 10 рисунков, 32 источников литературы и 1 приложение.

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

ANNOTATION

In the qualification work, the relevance of the development of extemporal ointment composition for the treatment of fungal skin lesions as a modern dosage form has been proved. Theoretically and experimentally confirmed the choice of excipients in the composition of emulsion ointment. The work contains: introduction, literature review, experimental part, general conclusions, list of used sources, appendices, set out on 47 pages, includes 5 tables, 10 figures, 32 sources of literature and 1 appendix.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1. Этиопатогенез дерматомикозов и терапевтические средства для их лечения.....	7
1.2 Маркетинговое исследование дерматологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины.....	11
1.3. Характеристика мягких лекарственных форм.....	14
Выводы к разделу 1.....	18
РАЗДЕЛ 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	19
2.1. Объекты исследования.....	19
2.2. Методы исследований.....	21
Выводы к разделу 2.....	22
РАЗДЕЛ 3 РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ МАЗИ.....	25
3.1. Обоснование состава мазевой основы.....	25
3.1.1 Выбор эмульгаторов для стабилизации эмульсионной основы.....	27
3.2. Обоснование состава и изучение структурно-механических свойств разработанной мягкой лекарственной формы.....	36
3.3. Технологический процесс изготовления мази.....	42
Выводы к разделу 3.....	45
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	46
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	47
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	51

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФИ	– активный фармацевтический ингредиент
ДР	– вспомогательное вещество
ЕЛЗ	– экстемпоральные лекарственные средства
ГФУ	– Государственная фармакопея Украины
ЛП	– лекарственные препараты
ЛС	– лекарственные препараты
ЛФ	– лекарственная форма
МОЗ	– Министерство здравоохранения
ТС	– механическая стабильность
ВР	– Британская фармакопея
USP	– Фармакопея США
JP	– Фармакопея Японии

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По данным ВОЗ, каждый пятый житель нашей планеты страдает грибковыми заболеваниями кожи и ее придатков. Наиболее распространенные дерматомикозы (онихомикозы) – поражение грибами ногтевых пластинок кистей и стоп. При этом количество таких больных по всему миру, в том числе и в Украине, ежегодно растет. Проблема лечения этой патологии по-прежнему актуальна. Невзирая на существование бесчисленных современных наружных и системных антимикотических препаратов.

Перспективным в лечении данной патологии использование МЛФ. Ведь именно они направленно действуют в месте поражения, проявляя максимальный терапевтический эффект, удобны в использовании и в их состав можно ввести различные с физико-химическими свойствами вещества

Поэтому исследования в направлении разработки новых МЛФ безусловно актуальны для лечения грибковых поражений кожи.

Цель исследования. Разработка состава экстемпоральной мази для лечения грибковых поражений кожи на эмульсионной основе, обоснование технологии мази.

Задачи исследования:

- проанализировать и обобщить данные литературы по состоянию экстемпорального производства в Украине.
- изучить ассортимент вспомогательных веществ, входящих в состав эмульсионной основы для аптечного производства.
- обосновать выбор вспомогательных и действующих веществ в составе экстемпоральной мази для лечения грибковых поражений кожи
- разработать технологию мази для лечения грибковых поражений кожи.

Предмет исследования. Теоретические и экспериментальные исследования по разработке состава мази для лечения грибковых поражений кожи.

Объекты исследования. Клотримазол, мочевины Olivem 1000, ПЭО-400, масло вазелиновое, цетилстеарилового спирта, вода очищенная.

Методы исследования. Общенаучные (анализ и обобщение данных научной литературы), органолептические (внешний вид, однородность, запах, цвет), фармакотехнологические (дисперсность, коллоидная и термостабильность, структурно-механические свойства и др.), физико-химические (рН) и математические (статистическая обработка результатов).

Практическое значение полученных результатов. На основании проведенных исследований обоснованы состав и технология мази на эмульсионной основе для лечения грибковых поражений кожи.

Элементы научных исследований. Впервые разработан состав эмульсионной основы для разработки мази на эмульсионной основе для лечения грибковых поражений кожи.

Апробация результатов исследования и публикации. Основные положения квалификационной работы изложены и обсуждены в материалах X Международной научно-практической конференции "Современные достижения фармацевтической технологии" посвящена 60-летию со дня рождения доктора фармацевтических наук, профессора Гладуха (г. Харьков, 10 – 11 мая 2023 г.).

Структура и размер квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (главы 2 и 3), общих выводов, перечня использованных литературных источников, приложений. Работа изложена на 47 страницах, включает 5 таблиц, 10 рисунки, 32 источника литературы.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиопатогенез дерматомикозов и терапевтические средства для их лечения

Во второй половине двадцатого века зафиксирован заметный рост заболеваемости микозами кожи головы, туловища, кистей и стоп. Широкое территориальное распространение получил ряд грибковых инфекций, в частности дерматофитий, что объясняется интенсивной миграцией населения и изменением образа жизни в индустриальных странах.

Внедрение новейших лекарственных средств не в значительной степени останавливает рост заболеваемости. По данным, обнародованных ВОЗ, каждый пятый житель Земли инфицирован возбудителями микозов, а каждый десятый имеет клинические проявления заболевания. От 20 до 70 % населения европейских стран инфицировано микозами. Похожая ситуация наблюдается в Украине.

Возбудителями микозов являются грибы рода *Microsporum*, включающие антропофильный – *M. ferrugineum*, зоофильный – *M. canis* (*lanosum*) и геофильный – *M. gypseum*.

Трихофитию (микоз волосистой части головы и бороды) вызывают грибы рода *Trichophyton*. Поверхностную трихофитию вызывают антропофильные грибы – *Tr. violaceum* и *Tr. tonsurans* (относятся к *Tr. endotrix*); глубокую (инфильтративно-нагноительную) – зоофильные – *Tr. mentagrophytes*, var. *granulosum*, *Tr. verrucosum* и геофильные – *Tr. gypseum*.

Антропофильные трихофитоны характеризуются тем, что при поражении волос элементы гриба располагаются преимущественно внутри волоса, не вызывая резкой воспалительной реакции со стороны кожи.

Зоофильные трихофитоны отличаются предпочтительным расположением вокруг волос и в эпителии внутреннего волосяного влагалища.

При этом поражение кожи характеризуется образованием перифолликулярного воспалительного инфильтрата, что приводит к гнойному расплавлению фолликулов и окружающей соединительной ткани – инфильтративно-гнойная (глубокая) трихофития.

Наиболее частой причиной микоза кожи туловища, складок, стоп являются дерматофитии (микроспория, трихофития, руброфития, эпидермофития) и кандидоз [17].

Возбудителем дерматофитий гладкой кожи является микроспория и трихофития (*Spp. Microsporum, spp. Trichophyton*), руброфитии – (*tr. rubrum*). Причина микоза больших складок – возбудители паховых дерматофитий (эпидермофития) *Epidermophyton floccosum* и кандидоза – *spp. Candida*.

Причиной микоза стоп являются возбудители дерматофитии стоп – *tr. rubrum* (трихофития) и *tr. mentagrophytes* (эпидермофития).

Причиной микоза ногтей (онихомикоза) являются дерматофитии *Trichophyton spp. (rubrum, mentagrophytes, violaceum; Candida spp. (albicans, crusei, tropicalis pseudotropicalis), Scytalidium spp., Dematiaceae, Aspergillus spp., Scopulariopsis brevicaulis* [10].

Заражение патогенными грибами может происходить при непосредственном контакте с больным, а также через обувь, одежду, предметы обихода (коврики в ванной, мочалки, маникюрные принадлежности и др.), при посещении спортивных залов, бань, саун, бассейнов [15].

Проникновению грибов в кожу способствует нарушение целостности кожи (ссадины, трещины в межпальцевых складках), обусловленные потертостью, повышенной потливостью или сухостью кожи, плохим просушиванием после водных процедур, узостью межпальцевых складок, плоскостопием, расстройством кровообращения при сосудистых заболеваниях конечностей. распространен характер при наличии сопутствующих заболеваний – эндокринных (чаще при сахарном диабете), иммунных нарушениях, генодерматозах, заболеваний крови, а также при использовании антибактериальных, кортикостероидных и цитостатических препаратов [24].

Заболеваемость дерматофитами в Украине составила в 2016 г. – 195,4 (интенсивный показатель на 100 тысяч населения), в 2017 – 194,8 и увеличилась в 2018 г. до 200,2.

Чаще регистрируются микозы кистей и стоп: интенсивный показатель 133,7 в 2016 г., 180 – в 2017 г. и его увеличение до 137,3 в 2018 г. При этом на долю онихомикоза в структуре микозов кистей и стоп пришлось около 90, (интенсивный показатель) в 2016 г., 88,8 – в 2017 г. и рост показателя заболеваемости до 96,7 в 2018 г. Среди всех дерматофитий значительное место с интенсивностью показателем 46,2 (2016 г.), 50,2 (2017 г.) и 47,9 (2018 г.) занимает микроспория.

На долю трихофитии волосистой части головы и гладкой кожи приходится 1,51 (2016) на 100 тыс. населения, 1,56 – в 2017 и в 2018 – 1,58, что указывает на стабильно невысокие показатели заболеваемости.

Среди больных микозом стоп преобладают мужчины – 57,8 и 42,3 % соответственно, а его распространенность с возрастом увеличивается. Наиболее значимой группой риска являются лица от 50 лет, которые составляют 37,8 %, в возрасте 40–49 лет микоз стоп регистрируется в 20,5 %, в возрасте 30 – 39 лет – 22,8 %, а на возрастную группу 10 до 29 лет приходится 17,8 % больных.

В структуре микоза стоп преобладает сквамозная и интертригинозная форма. При поражении ногтевых пластин нормотрофический тип онихомикоза выявляется в 48,2 % случаев, чаще на III–IV пальцах [19].

Однако современные методы лабораторной диагностики микозов часто недостаточно информативны и не всегда доступны пациенту, а ожидание результатов развернутого исследования достаточно длительно, поэтому при выборе направления лечения большинство врачей выбирают эмпирическую противогрибковую терапию.

При лечении грибковых заболеваний необходимо соблюдать несколько общих принципов (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Общие принципы терапии дерматомикозов

Общие принципы		Пути их реализации
Эффективность	Соответствие ЛС этиологии инфекции	Знание этиологии: идентификация возбудителя; определение чувствительности к ЛС; знание спектра действия ЛС и показания по его назначению
	Соответствие ЛС форме заболевания	Знание фармакокинетики ЛС: рациональный путь внедрения; распределение ЛС; время создания эффективной концентрации
Безопасность	Предотвращение побочных и токсических эффектов	Знание побочных эффектов ЛС: сопоставление пользы и риска лечения; определение противопоказаний; подбор адекватной дозы Контроль лечения: обзор; корректирующая терапия
	Предотвращение нежелательного взаимодействия ЛС	Знание взаимодействия и совместимости ЛС: исключение несовместимых ЛС; коррекция дозы и режима назначения
Профилактика	Предупреждение повторного заражения	Дезинфекция вещей больного. Обследование и в случае необходимости лечения членов семьи больного

Лечение включает медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание. Рекомендовано для лечения больных с микозами (микроспория, трихофития): системная антимикотическая терапия – гризеофульвин перорально. При непереносимости гризеофульвина для лечения больных с поверхностными микозами возможно использование тербинафина [30].

Для внешнего лечения рекомендуется назначать органические средства противовоспалительного антимикотического действия: спиртовой раствор йода 2 %, хлоргексидина биглюконата 0,05 %, фукорцин, раствор, ихтиол, раствор миконазол + мазипредон изоконазол нитрат + дифлюкортолон валериат бетам + бетам, крем бетаметазон дипропионат + гентамицина сульфат + клотримазол, мазь, серно-дегтярную мазь, или используют внешние синтетические антимикотики: циклопирокс крем, сертаноназол 2 % крем, бетаметазон дипропионат + гентамицина сульфат + клотрима, оксиконазол,

крем-крем, раствор, клотримазол + бетаметазон, крем, изоконазол крем или бифоназол крем [9, 20].

При лечении больных поверхностными микозами без повреждения волос (микроспория, трихофития) применяют системное и наружное лечение гризеофульвин, тербинафин, клыкопирокс крем или кетанозол крем/мазь сертаноназол 2 % крем.

1.2 Маркетинговое исследование дерматологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины

В Украине ассортимент дерматологических лекарственных средств достаточно широк. Каждый год этот сегмент обновляется за счет вывода на рынок новых средств, что делает его динамичным. Поэтому первоочередным при разработке лекарственного средства является проведение маркетинговых исследований с целью установления свободной ниши и последующего ее заполнения. Дерматологические препараты занимают широкий сегмент рынка, но по некоторым фармакологическим группам наблюдается неравномерность их распределения [22].

Во время проведения исследований мы руководствовались информацией из официального Реестра ЛС, зарегистрированных в Украине (по состоянию на 10.09.2022), а также другими официальными электронными и печатными источниками информации, с применением общепринятого системного, структурного и графического анализа. Использовали методы наблюдения, сравнения и обобщения. Это позволило сформировать информационный массив ассортимента дерматологических лекарственных средств, представленных на рынке Украины.

В ходе проведения анализа все лекарственные средства были распределены в соответствии с классификатором АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) (рис. 1.1), по фармакологическим группам.

Определено общее количество лекарственных средств, составившее около 371 торговых названий (321 без учета ЛФ) [2, 16, 21].

На рис. 1.1 представлено распределение дерматологических ЛС по классификации АТС.

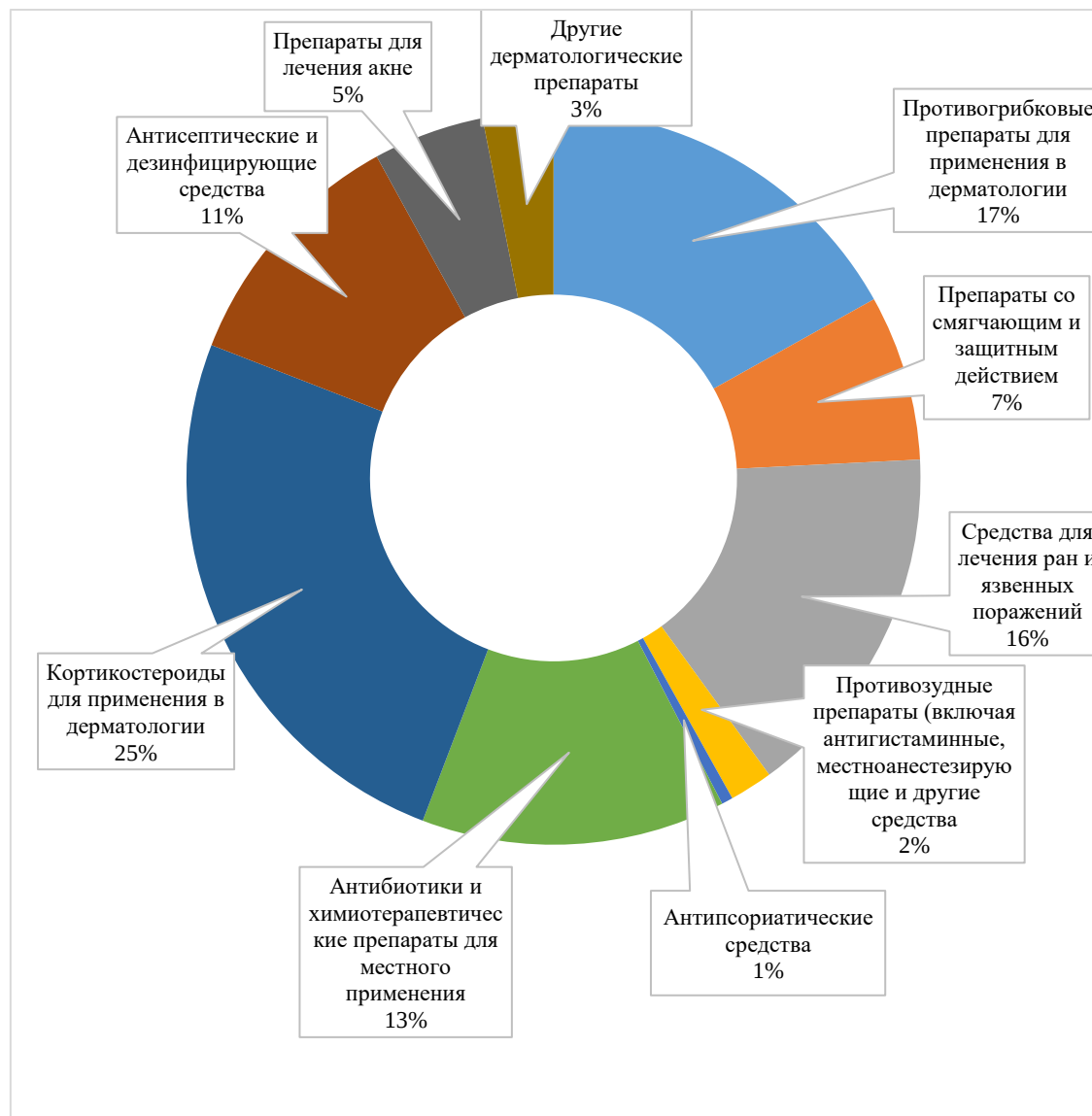


Рис. 1.1 Сегментация дерматологических ЛС по классификационной системе АТС

Анализируя полученные данные ассортимента дерматологических препаратов, видно, что доминирующей лекарственной формой являются мази (39,8 %) и кремы (31,2 %), они составляют основную часть ассортимента (рис. 1.1).

Нельзя не отметить аэрозоли и спреи (3,5 %), которые в последние годы стали приобретать популярность, наполняя фармацевтический рынок Украины [3].

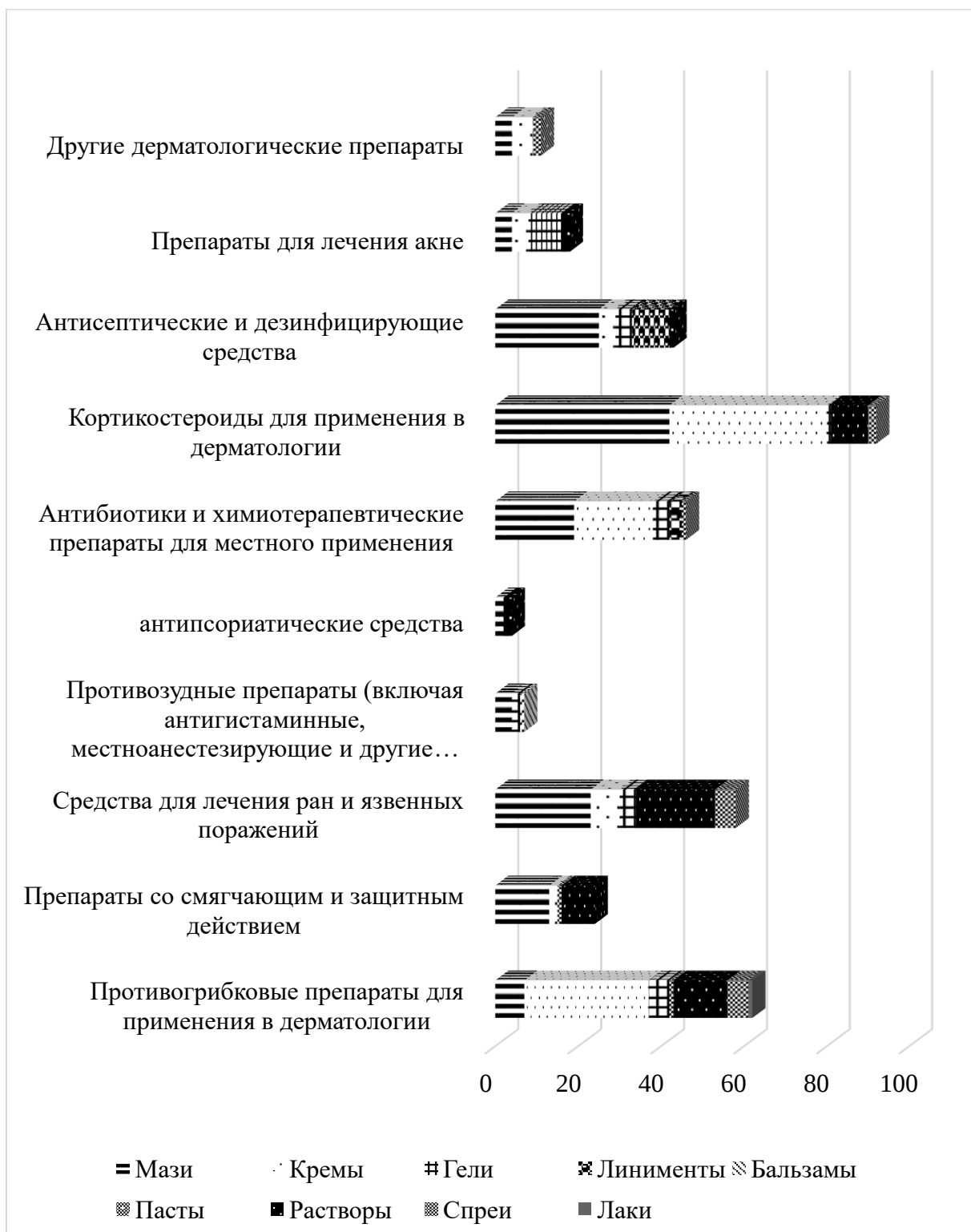


Рис. 1.2 Распределение по лекарственным формам препаратов группы D на рынке Украины

1.3 Характеристика мягких лекарственных форм

Мягкие лекарственные формы занимают ведущее место в медицинской, фармацевтической и косметической отраслях, как первая помощь для местного лечения при ожогах, раневых повреждениях, язвах и нарушениях слизистых оболочек, ведь влияют непосредственно на возбудителя заболевания, действуя в месте поражения, устраняя воспаления и уменьшая симптомы болезни [1].

Занимая пятое место среди других лекарственных форм, зарегистрированных на фармацевтическом рынке Украины, они характеризуются большим разнообразием – мази, кремы, гели, пасты, линименты.

В большинстве случаев препараты этой группы являются наиболее рациональной лекарственной формой, позволяющей реализовать многофакторное воздействие на организм избегая ряда нежелательных эффектов, в связи с чем они получили широкое применение в терапии целого ряда заболеваний. Также, их популярность обусловлена возможностью введения в их состав веществ, различных по физико-химическим свойствам, легкостью нанесения и безопасностью при применении по сравнению с другими ЛФ (инъекционными, пероральными), а также удобства при транспортировке и хранении, имеющих меньшее количество побочных эффектов, особенно системного характера [23].

Согласно ГФУ, ЛС мягкой формы выпуска для наружного применения делятся на: мази, кремы, гели, пасты, припарки, пластыри лечебные и пластыри накожные. Вся информация приведена в фармакопейной статье «Мягкие лекарственные средства, изготовленные в аптеках» [29].

Классифицировать линименты можно по типу их дисперсной среды на жирные, содержащие в составе жирные масла или жироподобные вещества, такие как ланолин. Чаще всего используют подсолнечное масло. Спиртовые линименты готовят с использованием в качестве дисперсной среды спирта или настойки. В вазолименты вводят масло вазелиновое. Мыльно-спиртовые

характеризуются содержанием раствора мыла. Линименты раствора вещества, входящие в их состав, растворимы в прописанных жидкостях. Линименты суспензии двухфазные системы вещества, которых ничему не растворимы. Линименты эмульсии, характеризующиеся двухфазной системой типа о/в или в/о [31].

Кроме этого существует еще классификация по назначению (глазные, назальные, дерматологические, стоматологические вагинальные, ректальные и уретральные); типом и характером действия (глубокое и поверхностное) и методом получения (бесформенные или формируемые системы).

Основная характерная черта мази – наличие вязкой консистенции. Лекарственные вещества должны быть равномерно распределены в основе. На поверхности кожи мази образует сплошную плёнку. Мазевая основа должна обеспечивать надлежащую консистенцию, обладать необходимыми физико-химическими свойствами и оказывать необходимую терапевтическую активность. Если основа мази в рецепте не указана, следует готовить ее на основе, утвержденной нормативно-технической документацией (НТД) для данной мази, а при отсутствии утвержденной прописи – на вазелине с учетом назначения мази и физико-химической совместимости прописанных компонентов. В зависимости от степени дисперсности и характера распределения лекарственных веществ в основе различают гомогенные (мази-растворы, мази-сплавы, экстракционные мази) и гетерогенные (суспензионные, эмульсионные и комбинированные) мази [18].

Мази могут быть простыми (в составе одно лекарственное вещество и одно мазевое основание) и сложными (состоят из нескольких лекарственных веществ и нескольких мазевых оснований).

Различают поверхностные мази (действуют в поверхностном слое, не всасываясь в глубокие слои кожи) и глубокого действия (проникаемые глубоко в ткани – в подкожную клетчатку, мышцы, суставы). Для приготовления мазей используют различные основы, они должны отвечать по консистентным параметрам, что обеспечит способность мази равномерно

распределяться по поверхности кожи, образуя равномерный, сплошной слой, а также быть индифферентными по отношению к лекарственному веществу, не изменяя агрегатного состояния готовой лекарственной формы и не вступая в химические реакции и оставаться стабильными под влиянием внешних факторов света и воздуха [12].

Мазевые основы должны соответствовать терапевтическому назначению. Например, плотно прилегать к поверхности кожи, долго удерживаться на ней. В поверхностно действующих мазях основах не должны всасываться, в мазях для резорбтивного (глубокого) действия. Наоборот, всасываясь, они способствуют проникновению лекарственных веществ в ткани. Мазевые основы не должны раздражать или оказывать аллергическое действие на кожу.

Для изготовления мазей в настоящее время используют более 20 мазевых оснований:

Липофильные основы содержат жиры (говяжье сало, жир свиной), ланолин, спермацет, масла растительного происхождения (подсолнечное, льняное, оливковое, персиковое и др.). Эти основы равномерно распределяются на поверхности кожи, плавятся при температуре тела, хорошо всасываются и способствуют резорбции лекарственных веществ. Но они окисляются в присутствии света и воздуха, поэтому мази на этих основах имеют короткий срок годности и хранятся в холодном темном месте в плотно закрытых контейнерах [12].

Пчелиный воск относят также к липофильным основам, его вводят в мази для создания более густой консистенции, он устойчив в химическом отношении.

Углеводородные базы – продукты переработки нефти. К ним относятся вазелин, парафин, озокерит, нафталанская нефть. Это нейтральные, стойкие вещества, они не окисляются, почти не впитываются кожей, действуют поверхностно и долго. Используются для изготовления мазей поверхностного действия [14].

Силиконовые основы – высокомолекулярные кремнийорганические соединения, составляющие бесцветные, вязкие, маслянистые, стойкие жидкости. Для глазных мазей непригодны, поскольку раздражают конъюнктиву. В этих основах растворяют ментол, камфору, фенилсалицилат, деготь и другие вещества [11, 13].

Гидрофильные основы – гели (колодные) высокомолекулярных соединений (природных или синтетических) или высокодисперсных гидрофильных глин. При нанесении на кожу быстро подсыхают. Желатин-глицериновые основы хорошо покрывают кожу и всасываются.

Коллагеновые основы обеспечивают высокую биодоступность введенных в них лекарственных веществ.

Полиэтиленоксидные основы (ПЭО) обладают высокой химической стойкостью, не препятствуют газообмену, поглощают продукты выделения ран (очищают их). Растворяют различные лекарственные средства и улучшают их всасывание через кожу.

Выводы в раздел 1

1. Изучена актуальность проблемы грибковых поражений кожи. Обобщены данные информационных источников, характеризующие патологические особенности дерматомикозов и современные аспекты их лечения.

2. Проведены маркетинговые исследования дерматологических лекарственных средств (группа D) на фармацевтическом рынке Украины. Установлено, что их ассортимент составляет около 371 торговых названий, среди которых доминирующей лекарственной формой являются мази (39,8 %) и кремы (31,2 %).

3. Представлены принципы классификации и характеристики МЛФ. Доказана перспективность создания и внедрения в медицинскую практику новых мягких лекарственных средств комплексного действия для лечения грибковых поражений кожи с использованием активных фармацевтических ингредиентов, обладающих противогрибковой активностью и одновременно действующих на сопутствующую бактериальную микрофлору, обладающих противовоспалительным и кератолитическим действием.

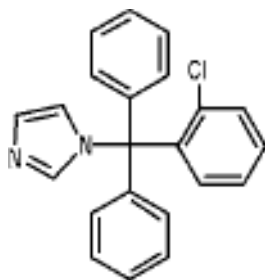
РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Объекты исследований

2.1.1. Характеристика активных фармацевтических ингредиентов

Клотримазол – 1-(о-хлоро-, α -дифенилбензил)имидазол (Br Ph).

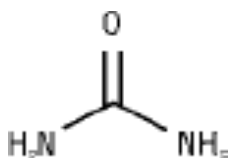


C₂₂H₁₇ClN₂

М. м 344,85

Белый кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, хорошо растворим в ПЭГ-400, этаноле, хлороформе [24].

Мочевина – карбамид (ДФУ)[8].



CH₄N₂O М. м 60,06

Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы с солоновато-горьковатым вкусом, без запаха. Легко растворим в воде и этаноле. Водные растворы оказывают нейтральную реакцию. Растворение в воде происходит с поглощением тепла.

2.1.2 черта вспомогательных веществ

Масляная фаза.

Полиэтиленоксид-400. Макрогол 400, ПЭО-400 (ГФУ).

H-(OCH₂-CH₂)_n-OH

375–450

Смесь полимеров (продукт полимеризации оксида этилена с водой или продукт поликонденсации этиленгликоля), сгруппированных во фракции молекулярной массы.

Прозрачная, вязкая, бесцветная или почти бесцветная жидкость очень гигроскопична, со слабым характерным запахом. Смешивается с водой, легко растворим в этаноле, ацетоне и хлористом метиле, практически нерастворим в жирных и минеральных маслах [8].

Цетилстеариловый спирт (Cetostearyl alcohol) (30:70) (ЕФ. 8.0, с. 1833) [29].

Восковидная масса, пластинки или гранулы белого, или бледно-желтого цвета. Практически не растворяется в воде Р, растворяется в этаноле (96 %) Р и легкой нефти. Когда плавится, хорошо смешивается с жирными маслами и жидким парафином. Температура плавления – 49–56 °С, температура кипения – 249 °С.

Область использования: фармацевтическая и парфюмерно-косметическая промышленность. Используется как вспомогательное вещество, структурообразователь (загуститель), эмульгатор, эмомент, растворитель (солубилизатор), пенообразователь, стабилизатор эмульсий; неводный стабилизатор вязкости. Процент введения – 0,5–6 %, ГБ – 15,5.

Эмульгатор Olivem 1000 (*цетил оливат, сорбитан оливат*) (USP 31/NF 26) [27, 28].

Хлопья кремового цвета. Комплексный эмульгатор, получаемый из оливкового масла, образует эмульсии типа масло/вода. ГЛБ – 9–12, рН (5% раствора) – 5,0–7,0; температура плавления – 60–75 °С; рекомендованная концентрация – 3–5%.

Масло вазелиновое (ДФУ).

Очищенная смесь насыщенных жидких углеводородов, полученная путём переработки нефти. Бесцветная, прозрачная, маслообразная жидкость,

почти безвкусная и запаха. Практически нерастворима в воде, растворима в эфире и углеводородах, слабо растворима в этаноле.

Водная фаза.

Вода чистая (Aqua purificata) (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 129) [8].

Бесцветная, прозрачная жидкость без запаха и вкуса, рН – 5,0–7,0 (потенциометр)

2.2 Методы исследования

Методики технологического контроля мягких лекарственных средств

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

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

Для контроля качества образцов разработанных ЛФ придерживались рекомендаций и методик, приведенных в ДФУ 2.0, раздел «Мягкие лекарственные средства для кожного применения» [8].

2.2.1 Физические, физико-химические методы исследований

Описание. В соответствии с требованиями ГФУ 2.0 и ДФУ 1.2, С. 312. контролировали внешний вид и характерные органолептические свойства образцов (цвет, запах, консистенцию и т.п.). Исследуемые образцы ЛС также контролировали наличие сгоревшего запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегация частиц, расслоение).

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

Полученные пробы рассматривали невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаз). Образец считали однородным, если во всех четырех пробах не было обнаружено видимых частиц, посторонних включений и признаков физической нестабильности: агрегации и коалесценции частиц, коагуляции. Если одна из проб не выдерживала испытания, определение производили дополнительно еще на восьми пробах, при этом все восемь проб должны были выдерживать тест [6].

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

После этого образцы переносили на 7 суток в холодильник с температурой $(6 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и затем в течение 3 суток выдерживали в комнатной температуре. Стабильность определяли визуально – если ни в одной из пробирок не наблюдалось расслоение, то образец считали стабильным [12].

Определение коллоидной стабильности (ДСТУ29188.3-91). Для проведения теста использовали лабораторную центрифугу с набором пробирок. Центрифугировали в течение 25 мин со скоростью 3000 об/мин (относительная сила центрифугирования при этом составляла около 5000 г).

Образец считали стабильным, если после центрифугирования в пробирках не наблюдалось расслоение. Если хотя бы в одной из пробирок наблюдалось расслоение образца или выделение осадка, анализ проводили повторно с новыми порциями. Если в повторном тесте выявляли хотя бы одну пробирку с расслоением, образец считали нестабильным [11].

Определение pH (ГФУ 2.0, Т. 2, С. 51). Величина pH является одним из показателей, характеризующих физико-химические свойства МЛС. От его

значения зависит стабильность препарата, всасывание лекарственных веществ, индифферентность МЛС по живым тканям. Определение pH модельных образцов проводили потенциометрическим методом в 10% водной вытяжке из крема на pH-метре pH 150 МИ (РФ) [6].

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

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

$$ТС = \tau_1 / \tau_2. \quad (2.1)$$

Значение ТС характеризует степень разрушения структуры мази в процессе необратимой деформации [28].

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

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

где $\eta_{18,6}$ – вязкость основы при скорости сдвига 18,6 с⁻¹ [28];

$\eta_{93,0}$ – вязкость основы при скорости сдвига 93,0 с⁻¹ [27].

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

где K_t – коэффициент температурного разрежения;

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

η_{32} – структурная вязкость при температуре 32 °С [6].

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

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

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

Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ полученных результатов физико-химических, фармако-технологических исследований проводили в соответствии с методиками, приведенными в ГФУ 2.0, Т.1, п. 5.3, С. 840-854 [26].

Выводы к разделу 2

1. Приведены краткие данные об активных фармацевтических ингредиентах и вспомогательных веществах, которые использовались при разработке и исследовании мягкой лекарственной формы.

2. Предложены методики фармакотехнологических, физико-химических, структурно-механических исследований МЛС, позволяющих объективно оценить их технологическое качество.

РАЗДЕЛ 3

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ МАЗИ

3.1 Обоснование состава мазовой основы

Мазевые основы в современных МЛЗ становятся все более весомыми и значимыми компонентами для обеспечения их терапевтического эффекта. Они оказывает непосредственное влияние на фармакокинетику, необходимую частоту аппликаций и наличие/отсутствие побочного действия.

При выборе типа основы необходимо учитывать физико-химическую стабильность, способность к высвобождению АФИ и специфическую активность ЛС в зависимости от типа мазовой основы.

Для разработки мазовой основы была очерчена область применения разработанного лекарственного средства. В данном случае разрабатываемая лекарственная форма будет применена для лечения сухих дерматомикозов, поэтому использование гидрофильных полиэтилен оксидных основ не исследовали из-за их высокой осмотической активности и, как следствие, возможен «осмотический шок» здоровых тканей.

С другой стороны, для лечения этой патологии применение гидрофобных оснований не целесообразно из-за возможного создания «парникового эффекта». Кроме того, такие носители сводят к минимуму динамические процессы диффузии, что приводит к ухудшению высвобождения и пенетрации АФИ.

Учитывая это, выбор действующих веществ проводили с учетом поставленных целей и задач.

При создании эмульсионной мазовой основы большое внимание обращают на состав масляной фазы, ведь она выполняет важную функцию. Учитывая, что дерматологические лекарственные средства по потребительским свойствам похожи на средства по уходу за кожей, то к ним можно предъявлять общие технологические требования.

Практически ни одно лекарственное средство по уходу за кожей не обходится без масляной фазы, что формирует функциональные свойства готового препарата.

Масляная фаз ценна для дерматологии тем, что она способна нормализовать выделение кожного сала, что в свою очередь нормализует водный баланс кожи, защищая ее от воздействия внешних факторов (атмосферных воздействий и перепадов температуры).

Наиболее часто применяются в качестве масляной фазы в косметической практике как природные масла: оливковое, миндальное, персиковое, подсолнечное, кукурузное, касторовое, так и минеральные: масло вазелиновое, парафин, вазелин, а также синтетические масляные добавки: миристилпальмистат и др.

Для местного лечения в качестве масляной фазы в эмульсионных лекарственных средствах часто используют минеральные масла, в частности вазелиновое. Благодаря химической инертности, он позволяет вводить в состав лекарственной формы лабильные активные фармакологические ингредиенты и обеспечивая длительный срок хранения. По сравнению с другими легко всасывается, обеспечивает резорбцию лекарственного средства, не влияет на тепло- и газообмен кожи. Поэтому часто используется в рецептурах на косметические лекарственные средства, предназначенные для увлажнения, что обусловлено его способностью предотвращать потерю влаги, образуя на поверхности кожи тонкую защитную пленку.

Кроме того, его совместимость со многими видами сырья позволяет образовывать устойчивые эмульсии со многими эмульгаторами различных типов. Учитывая экономическую целесообразность, вазелиновое масло достаточно дешево, имеет отечественное производство и имеет широкую сферу применения в фармацевтической практике.

Оптимальная концентрация масляной фазы в фармацевтической промышленности эмульсионных лекарственных форм составляет 20 %. При такой концентрации масла можно получить стойкую эмульсию с

вязкопластическими характеристиками и удовлетворительными потребительскими свойствами. Поэтому для создания эмульсионных систем с необходимыми потребительскими свойствами при проведении исследований было принято решение использовать концентрацию вазелинового масла не более 20 %.

3.1.1 Выбор эмульгаторов для стабилизации эмульсионной основы

Важным и ответственным аспектом при разработке эмульсионного препарата выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной системы. От этого зависит стабильность эмульсии и ее структурно-механические характеристики. Многие статьи в профессиональных изданиях отмечают большую роль эмульгатора в фармакокинетике эмульсионных препаратов.

Наличие поверхностно активных веществ (ПАВ) в составе МЛФ усиливает процессы всасывания АФИ и оказывает положительное влияние на фармакологическую активность.

Физико-химическая стабильность эмульсий типа м/в определяется за счет коллоидно-мицеллярных свойств адсорбционного слоя, образующегося эмульгаторами, их структурно-механическими свойствами за счет гидрофобных взаимодействий между коагуляционными центрами эмульгаторов молекул. Поэтому стабильность эмульсионных систем объективно характеризуют по стойкости при испытании на термо- и коллоидную стабильность.

Для создания высоко дисперсных, вязкопластических эмульсий необходимо использовать комплекс эмульгаторов.

В ходе выбора эмульгаторов мы изучили зависимость реологических характеристик эмульсий от природы, количества и соотношения эмульгаторов.

В качестве эмульгаторов нами было выбрано ПАВ, отличающееся по строению молекул, значению показателя гидрофильно-липофильного баланса и соответственно, физико-химическими свойствами.

Исследовали зависимость влияния количества и природы эмульгатора на структурно-механические свойства эмульсий. Для исследований в качестве эмульгатора мы использовали комплексный эмульгатор первого рода (м/в) Olivem 1000 в концентрации рекомендованной производителем 4–8 %.

Эмульсии готовили по классическому способу путем инверсии фаз. Эмульгатор вводили в масляную фазу при подогреве на водяной бане до температуры 80 ± 5 °С. Способ введения водной фазы в масляную давал лучшую однородность после гомогенизации и стабильность, чем при введении масляной фазы в водную фазу. Далее проводили гомогенизацию до охлаждения эмульсионной основы.

Учитывая растворимость клотримазола в ПЭО-400, а также способность к пенетрации, ввели это вспомогательное вещество в состав основы в концентрации 10 %.

Для моделирования технологических свойств разработанных эмульсионных образцов использовали вискозиметр Reotest-2 с циркуляционным водным заборником, используя метод последовательного разрушения структуры при переходе от малых градиентов скорости сдвига к большим и обратно при температуре 20 °С.

Исследования на термическую и коллоидную стабильность проверяли по методикам, описанным в разделе 2.

Составы изучаемых модельных эмульсий приведены в табл. 3.1.

Таблица 3.1

**Модельные образцы эмульсионных основ с разной концентрацией
масла и эмульгатора**

Вспомогательные вещества	№ модельной эмульсии									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

	Концентрация, %									
Olivem 1000	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0
ПЭО-400	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Масло вазелиновое	10,0					20,0				
Вода очищенная	до 100									

Результаты реологических исследований модельных эмульсий с эмульгатором Olivem 1000 представлены на рис. 3.1.

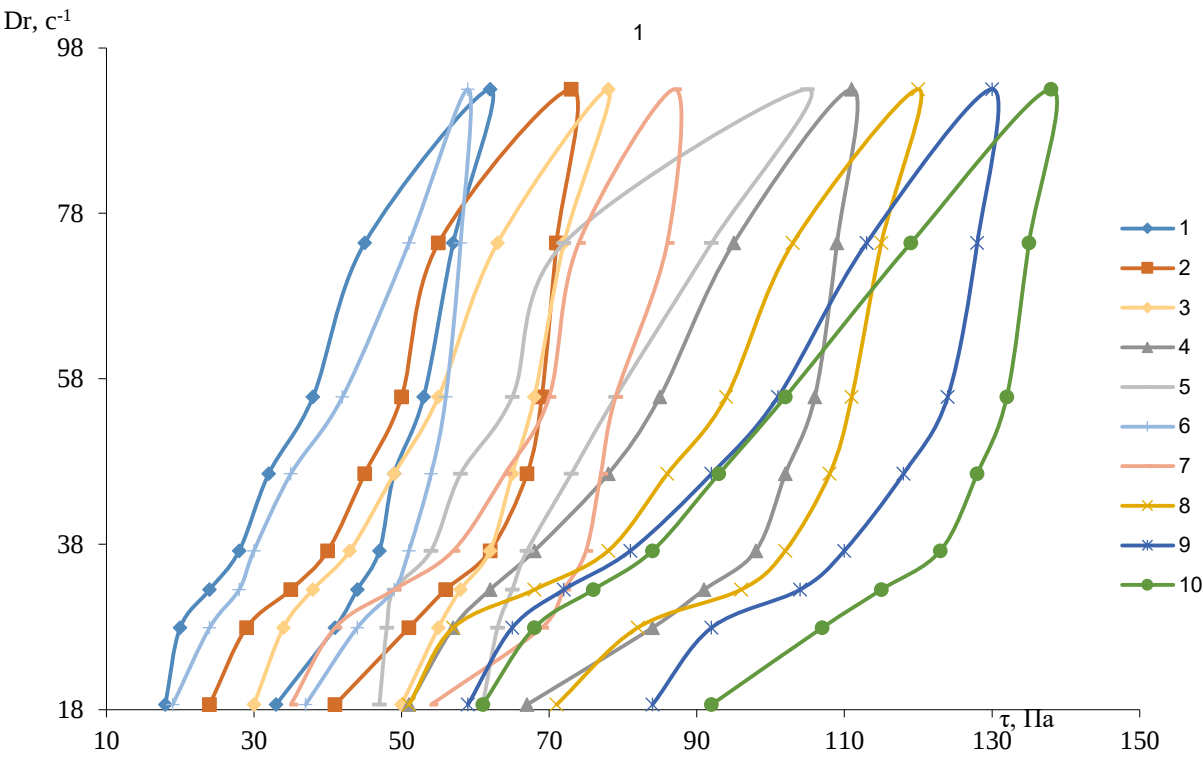


Рис. 3.1 Реограмма зависимости напряжения сдвига (D_τ) от скорости сдвига(τ)при температуре 20 °С

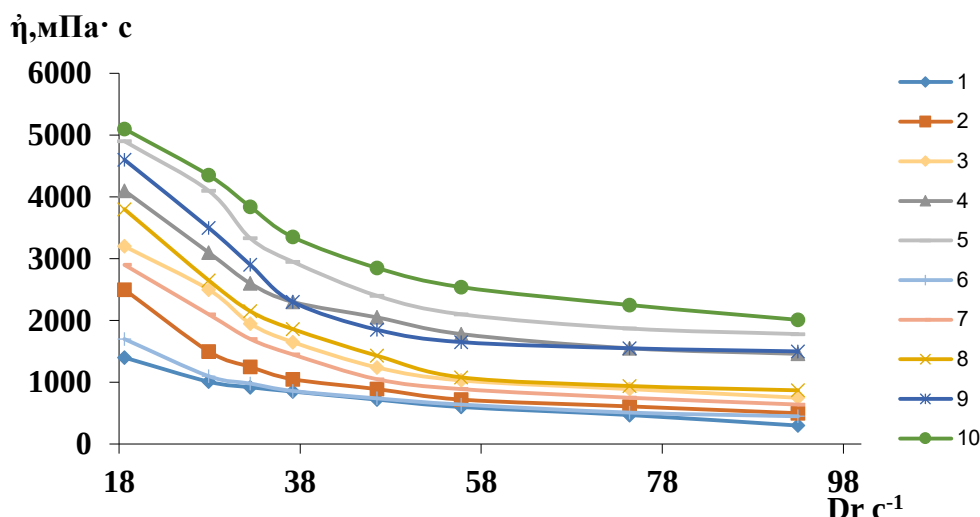


Рис. 3.2 Зависимость структурной вязкости модельных образцов от скорости сдвига (D_r) при температуре 20 °С

При проведении исследований разработанные образцы не имели необходимой плотности и быстро разжижались под действием напряжения и скорости. Это подтверждают графики зависимости напряжения сдвига (D_r) от скорости сдвига (τ) при температуре 20 °С.

Учитывая результаты исследований экспериментальных образцов эмульсионных основ, ее состав нуждался в корректировке. Было предложено добавление уплотнителя для улучшения реологических характеристик эмульсии. В качестве уплотнителя использовали цетилстеариловый спирт в концентрации от 1 до 5 %. Состав и свойства опытных образцов представлены в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Модельные образцы эмульсионных основ с добавлением цетилстеарилового спирта

Вспомогательные вещества	№ модельной эмульсии									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Концентрация, %									
Olivem 1000	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0

Цетилстеариловый спирт	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0
ПЭО-400	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Масло вазелиновое	20,0									
Вода очищенная	до 100									

Сразу после приготовления эмульсионные системы были значительно плотнее по органолептическим показателям и при нанесении на кожу все системы были стабильными и не расслоились после приготовления.

Результаты реологических исследований модельных образцов эмульсий с использованием цетилстеарилового спирта представлены на рис. 3.3.

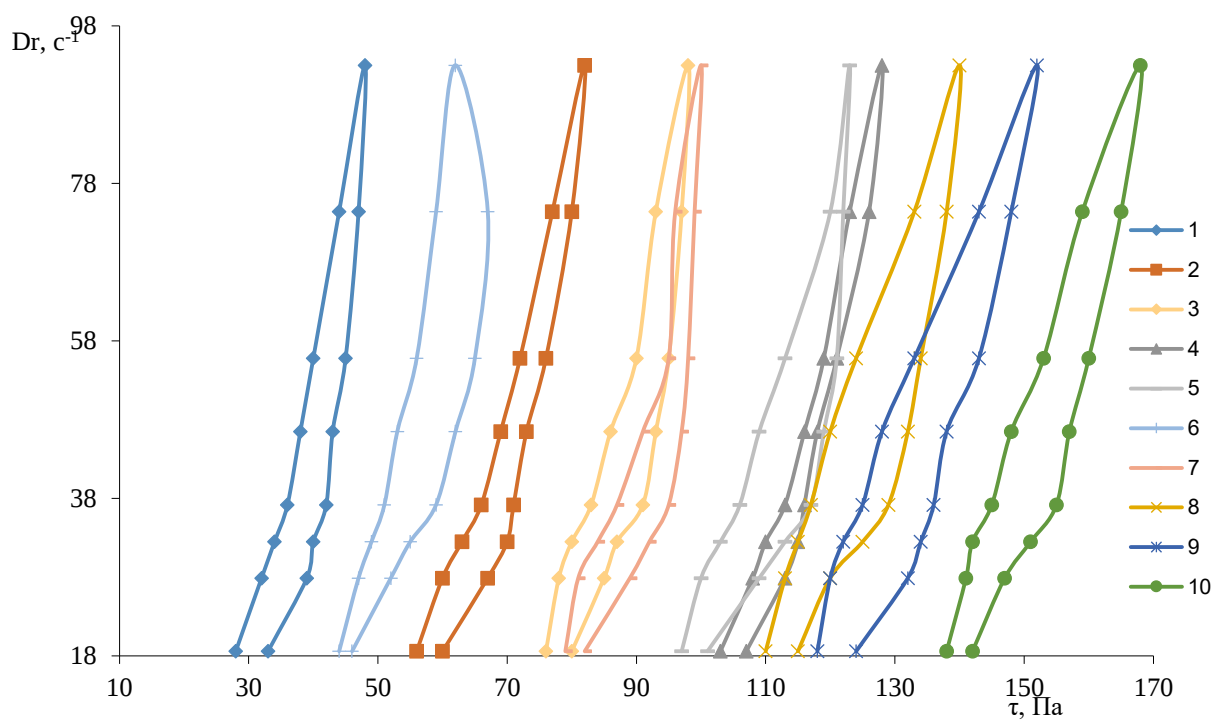


Рис. 3.3 Реограмма зависимости напряжения сдвига (D_r) от скорости сдвига (τ) при температуре 20 °С

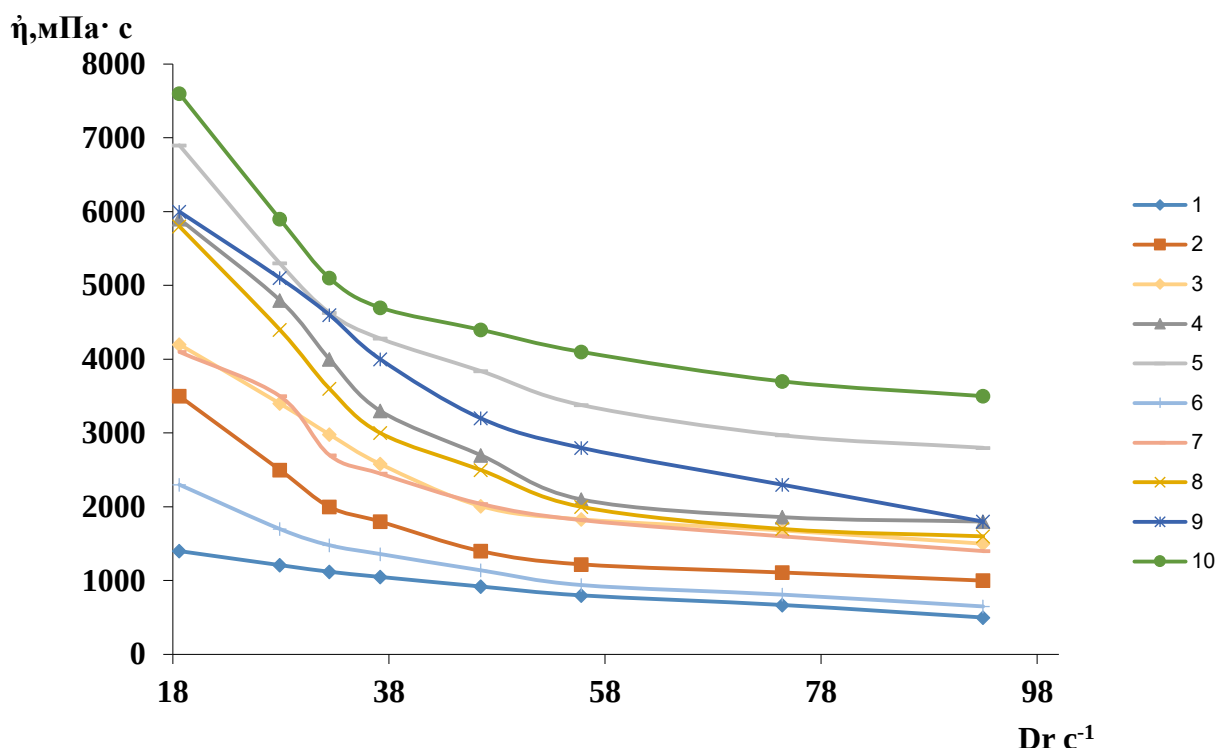


Рис. 3.4 Зависимость вязкости от скорости сдвига (τ) при температуре 20 °С

При изучении влияния концентрации цетилстеарилового спирта на реологические показатели установлено, что с увеличением содержания эмульгатора в образцах структурная вязкость увеличивается не линейно – максимальное значение наблюдается при концентрации 5 %, оптимальные реологические значения показывают образцы с концентрацией 2–3 % (образцы под номерами 3, 7 и 8).

Полученные данные подтверждают неньютоновский тип протекания эмульсионных систем. С увеличением скорости сдвига кривые напряжения смещения постепенно увеличиваются, впоследствии переходят в прямые, что подтверждает постепенное разрушение структуры. На реограммах восходящие и нисходящие кривые (рис. 3.3) создают петлю гистерезиса, что подтверждает тиксотропность исследуемых систем.

Для исследования экструзионных свойств оснований рассчитывали коэффициент динамического разжижения, имеющий средние показатели – 70.

Высокие значения K_d говорит о возможности качественного нанесения ЛС при механическом растирании, характеризуется хорошим разжижением в режиме перемешивания, качественным распределением АФИ и легким заполнением туб, что подтверждает график зависимости от скорости сдвига.

Следует отметить, что разработанные образцы несколько отличаются по показателям органолептики, но все они обладают необходимыми потребительскими свойствами. Сенсорные свойства исследовали с привлечением добровольцев ($n = 20$), как и в предыдущих исследованиях, критерии не изменялись.

Свойства экспериментальных образцов эмульсионных оснований

Показатели	Номер образца									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Органолептические и сенсорные свойства	Жидкая кремообразная консистенция, легко наносится, хорошо распределяется и всасывается	Жидкая кремообразная консистенция, легко наносится, хорошо распределяется и всасывается	Кремообразная консистенция, легко распределяется и всасывается	Кремообразная консистенция, хорошо распределяется, но медленно всасывается	Густая кремообразная консистенция, хорошо распределяется, но медленно всасывается	Жидкая кремообразная консистенция, легко наносится, хорошо распределяется и всасывается	Кремообразная консистенция, легко наносится, хорошо распределяется и всасывается	кремообразная консистенция, легко наносится, хорошо распределяется и всасывается	Кремообразная консистенция легко распределяется, но медленно всасывается	Густая кремообразная консистенция, хорошо распределяется, но медленно всасывается
Тип эмульсии	масло/вода									
pH	7,2±0,02	7,3±0,01	7,3±0,03	7,2±0,02	7,3±0,02	7,0±0,03	7,2±0,03	7,1±0,02	7,2±0,02	7,2±0,02
Термостабильность	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный
Коллоидная стабильность	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный	Стабильный
Структурная вязкость, η мПа · с при 20 об/мин, D _r 6,8 с ⁻¹	3870±39	4350±44	9340±93	13 120 ± 131	7830±78	12720±127	14 110 ± 141	8870±89	13840±138	16 230 ± 162
Структурная вязкость, η мПа · с при 20 об/мин, D _r 18,6 с ⁻¹	1400±15	3500±40	4200±42	5900±59	6900±69	2300±25	4100±45	5800±58	6000±65	7600±76
Коэффициент динамического разрежения (K _d)	84,29	71,74	64,29	69,49	71,43	72,4	67,28	65,85	70,0	77,27
Механическая стабильность (ТС)	1,18	1,15	1,04	1,09	1,18	1,11	1,05	1,04	1,08	1,09

По результатам анкетирования была построена диаграмма сенсорного профиля (рис. 3.5), демонстрирующая, что образцы крема № 3 и 8, выявили наиболее удовлетворительные сенсорные свойства, более плотной крем подобной консистенции по сравнению с другими образцами, характеризуются легкостью нанесения.

Опрошенные отмечали, что после нанесения образцов № 3, 8 кожа становится приятной на ощупь, наблюдается смягчающий эффект и повышение тургора, они не оставляют на поверхности кожи белый след.

Образцы № 1, 5, содержащие в своем составе минимальное количество эмульгатора – цетилстеарилового спирта, имеют более жидкую консистенцию по отношению к другим образцам, однако так же, как и другие не оставляют белого следа на поверхности и хорошо всасываются. Как видно из диаграммы, изменение концентрации ЦСС на прямую влияет на свойства разработанных эмульсионных оснований.

Таким образом, основы № 3 и 8 обладают необходимыми потребительскими и реологическими свойствами и могут быть использованы для разработки экстемпоральных МЛФ.

Все полученные основы были стабильными и имели консистенцию от жидкой до густой подобной крем.

На основании результатов исследований физико-химических и органолептических свойств нами был обоснован состав эмульсионной основы первого рода следующего состава:

Olivem 1000 5,0

Цетилстеарилового спирта 3,0

ПЭО-400 10,0

Масло вазелиновое 20,0

Вода очищена до 100,0

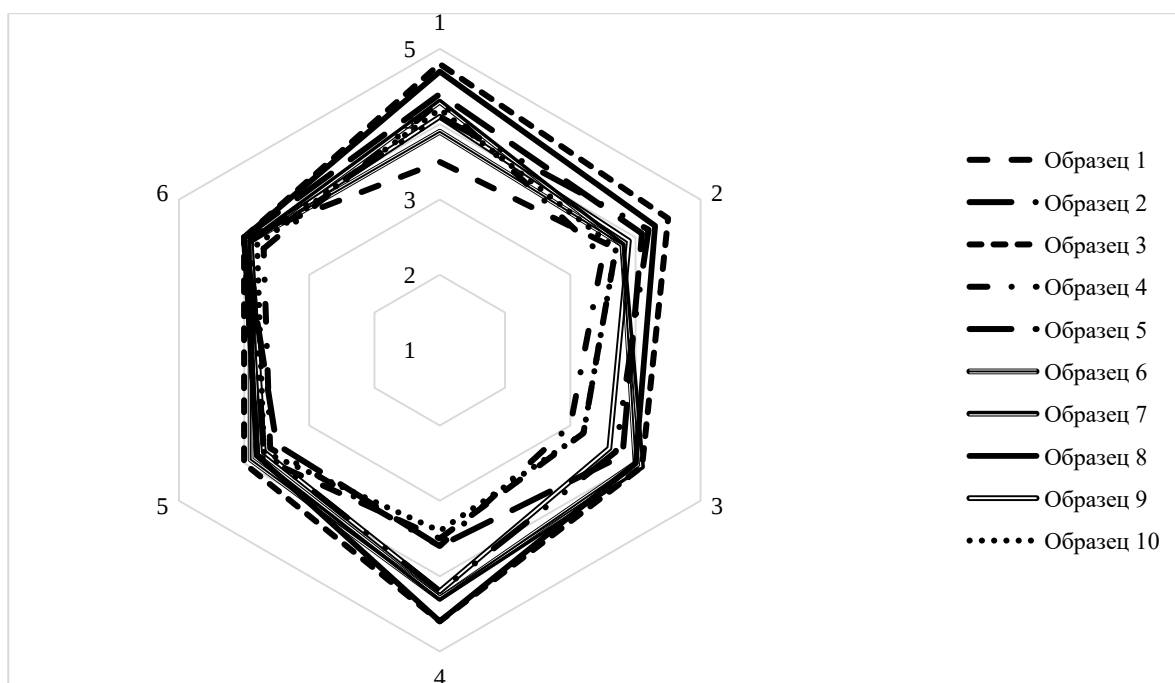


Рис. 3.5 Диаграмма зависимости сенсорных свойств основы от их состава

3.2 Обоснование состава и изучение структурно-механических свойств разработанной мягкой лекарственной формы

Удивительное «долголетие» демонстрирует имидазольный антимикотик клотримазол. Появившись в 1969 году, клотримазол популярен у дерматологов и их пациентов при лечении поверхностных форм дерматомикозов.

Этому способствуют не только высокая клиническая эффективность, разнообразие выпущенных лекарственных форм, но и доступная цена.

Клотримазол активен в отношении дерматофитов, дрожжеподобных и плесневых грибов, а также возбудителя разноцветного лишая (*Pityrosporum ovale*) и эритразмы (*Corynebacterium minutissimum*). Кроме того, этот антимикотик отлично справляется с грамположительными (стафилококки, стрептококки) и грамотрицательными бактериями (*Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*), а также с возбудителем трихомониаза.

1 % порошок клотримазола, кроме фунгицидного действия, также помогает бороться с излишней потливостью ног и неприятным запахом. Клотримазол в

сочетании с тальком можно наносить и на сухую и влажную кожу. Благодаря своим природным свойствам тальк помогает удерживать на поверхности кожи действующее вещество. С неприятным запахом порошок борется благодаря ароматической композиции, работающей как дезодорант. Препарат наносят на пораженный участок кожи 3–4 раза в день. Порошок относится к средствам безрецептурного отпуска, что способствует его массовому применению. Показания к применению 1 % порошка клотримазола:

- микоз стоп, включая межпальцевую грибковую эрозию;
- грибковые поражения кожи; гипергидроз стоп;
- профилактика и лечение пеленочного и памперсного дерматита;
- ношение теплой и закрытой обуви;
- посещение бассейна, сауны, общественного душа;
- активные занятия спортом, фитнесом;
- диабетическая стопа;
- дерматозы, осложненные вторичной инфекцией;
- поражение больших складок у пациентов с лишним весом, включая микозы складок [1].

Поэтому, опираясь на данные исследований и профессиональных изданий относительно процентного содержания клотримазола в мягких лекарственных формах, нами было решено вводить его в концентрации 1 %.

Для усиления терапевтического эффекта также была выбрана в качестве АФИ мочевины, как эффективное кератолитическое средство.

Мази на эмульсионных основах в состав которых, во входящую мочевины, оказывает кератолитическое действие, препятствуют развитию гиперкератоза. Активное вещество мази – мочевина.

Это физиологическое соединение, которое содержится в организме каждого человека и животных, в связи с чем оно не оказывает аллергенного и сенсibilизирующего воздействия. Мочевина в количествах 5–10 % содержится

в корнеоцитах здоровой кожи и содержимое ее бывает снижено или патологически изменено. Она не только выполняет функцию удержания влаги, но и проявляет кератолитическую активность благодаря ее свойству разворачивать протеины, их солюбилизовать и/или денатурировать.

Наиболее эффективны наружные ЛФ с мочевиной в виде эмульсионных мягких лекарственных форм (кремов), широко используемых в косметологии. Благодаря наличию липидной фаза косметического средства способствует сохранению естественного поверхностного эпидермального барьерного слоя, в результате чего уменьшаются трансэпидермальные потери влаги.

В низких концентрациях мочевины смягчает и увлажняет кожу, повышает ее эластичность, а в высоких – оказывает кератолитическое действие. В дерматологии нарушения ороговения сопровождают большинства кожных болезней, поэтому 5–15 % мочевины часто входят в рецептуру средств лечебной косметики, имеющих целью смягчение сухой кожи. Однако этой концентрации оказывается недостаточно, когда необходим лечебный эффект при выраженных нарушениях ороговения. Готовых препаратов с кератолитическими свойствами в Украине не выпускается. Особый интерес представляет использование мази с использованием мочевины в комбинации другими антимикотическими средствами.

По результатам проведенного информационного скрининга и собственных экспериментальных исследований был предложен следующий состав экстемпорального МЛС:

Клотримазол 1,0

Мочевина 5,0

Olivem 1000 5,0

Цетилстеарилового спирта 3,0

ПЭО-400 10,0

Масло вазелиновое 20,0

Вода очищена до 100,0

Для всестороннего изучения препарата необходимым условием является исследование структурно-механических свойств МЛС, что позволит разработать рациональную технологию ее изготовления. К этим свойствам относятся реологические, физико-химические и сенсорные.

После приготовления мази ее проверили по органолептическим показателям. По виду образец мази был однородным и стабильным, не наблюдалось расслоение гидрофильной и липофильной фазы.

Результаты реологических исследований, проведенных согласно методикам, приведенным во второй главе, представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Реологические показатели разработанной экстемпоарльной мази

об\мин	D _г , с-1	τ, Па	Вязкость
20	18,6	80	4200
30	27,9	86	3400
35	32,5	89	2980
40	37,2	91	2580
50	46,5	95	2010
60	55,8	99	1830
80	74,4	109	1680
100	93	110	1500
80	74,4	99	1610
60	55,8	90	1700
50	46,5	86	1850
40	37,2	83	1940
35	32,5	81	2260
30	27,9	79	2550
20	18,6	78	3200
Механическая стабильность		Коэффициенты динамического разрежения K _d	

1,03	64,29
------	-------

На основании полученных экспериментальных данных строили реограмму течения (рис. 3.6, 3.7).

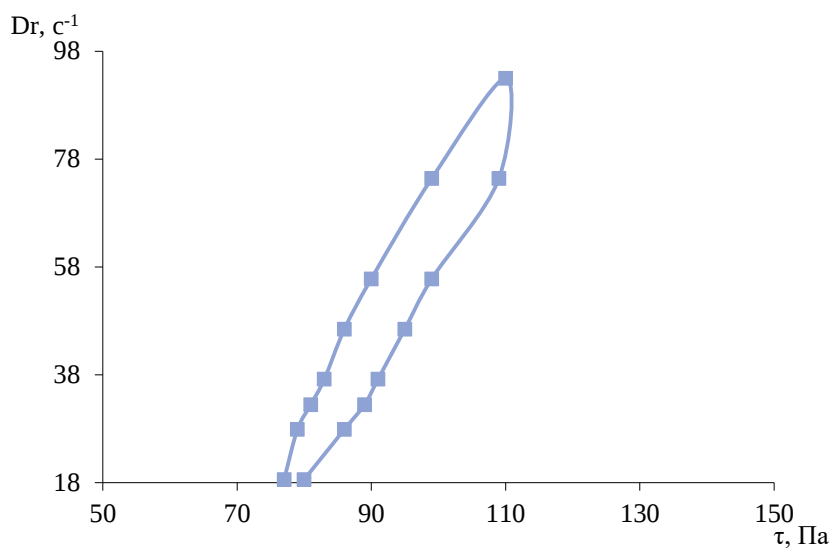


Рис. 3.6 Реограмма зависимости напряжения сдвига (D_r) от скорости сдвига ($(D_r)\tau$) при температуре 20 °C

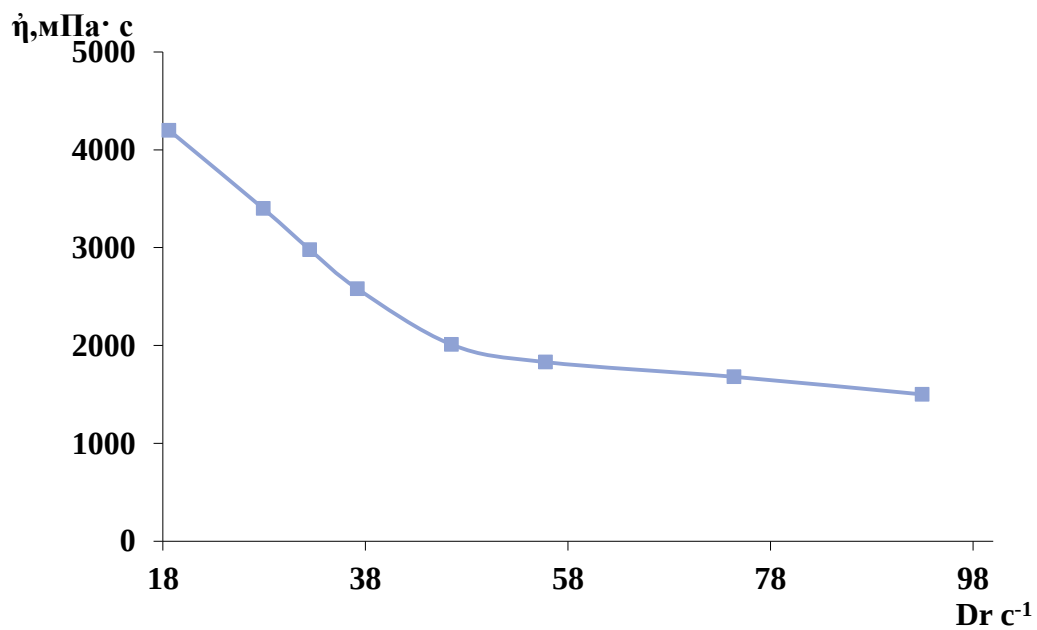


Рис. 3.7 Реограмма зависимости напряжения сдвига (D_r) от скорости сдвига (D_r) τ) при температуре 20 °С

Полученное значение показателя механической стабильности (табл. 3.3) свидетельствуют о незначительной степени разрушения структуры эмульсионной систем, что позволяет утверждать о наличии в разработанной мази коагуляционных связей, способных восстанавливаться после разрушения системы. Эти характеристики имеют принципиальное значение при планировании технологии производства МЛФ. Они свидетельствуют о способности длительное время выдерживать механическое воздействие при гомогенизации и позволяет прогнозировать сохранение стабильности системы при хранении.

Данные коэффициента динамического разрежения разработанной МЛС говорит о вероятности качественного нанесения мази при механическом растирании и удовлетворительном разрежении при перемешивании, качественном диспергировании введенных в состав основы АФИ.

Результаты проведенных исследований по определению реологических параметров мази позволяют утверждать, что разработанная мазь является дисперсной системой с упруго-вязко-пластическими свойствами. Изученный состав МЛФ обладает необходимыми реологическими свойствами.

В связи с важностью критических (контрольных) точек при производственном процессе получения препарата становится однородность и влияние времени на перемешивание.

Однородность МЛФ оценивали по методике, приведенной в ГФУ (раздел 2). Во время проведения исследований гомогенизацию проводили с помощью аппарата IKA RW11 basic (IKA®- Werke, Германия) с использованием разного вида насадок: лопастной (R 1001) и винтовой (R 1002).

Экспериментальными исследованиями обоснована скорость оборотов перемешивания. Гомогенизация при скорости 2500–3000 об/мин обеспечивала удовлетворительную однородность готового препарата, выдерживавшего тест на термо- и коллоидную стабильность.

В дальнейшем изучали время гомогенизации при скорости 2500–3000 об/мин.

Результаты исследования приведены в табл. 3.4

Таблица 3.4

**Изучение однородности МЛФ, в зависимости от времени
гомогенизации**

Время гомогенизации, мин	Однородность массы	
	лопастная насадка	винтовая насадка
5	неоднородная	неоднородная
10	однородная, расслоение через 3 мес.	однородная, расслоение через 3 мес.
15	однородная	однородная
20	однородная	однородная
30	однородное, большое количество пузырьков воздуха	однородное, большое количество пузырьков воздуха

По полученным данным можно утверждать, что для получения однородной массы оптимально время перемешивания 15–20 мин. При данных условиях система остается однородной без изменения при хранении. Наблюдается пропорциональная зависимость между увеличением времени гомогенизации и соответствующим увеличением количества пузырьков воздуха в разработанной мази, что приведет к увеличению продолжительности деаэрации.

3.3 Технологический процесс изготовления мази

На терапевтическую эффективность потребительских характеристик и качество готовой лекарственной формы оказывает огромное влияние технология

изготовления. Важными в этом процессе являются стадии растворения, плавления, смешивания, в ходе которых происходит переход вещества от одного агрегатного состояния к другому интенсификация и рост числа контактов между ними.

Также учитывая, что разработанная лекарственная форма является эмульсионной системой, ее технологические стадии напрямую влияют на стабильность и качество. К процессам получения эмульсии можно отнести различные технологические стадии: нагрев, сплавнение, смешивание, гомогенизацию, скорость охлаждения и др. [15].

С учетом проведенных исследований разработана технология и составлена технологическая схема изготовления эмульсионной мази с клотримазолом и мочевиной в условиях аптеки (рис.3.8).

Технологический процесс производства МЛС должен производиться в соответствии с требованиями GPP. В целях предупреждения микробной контаминации необходимо провести технологические санитарные работы по подготовке производственных помещений, технологического оборудования, технологической одежды и персонала.

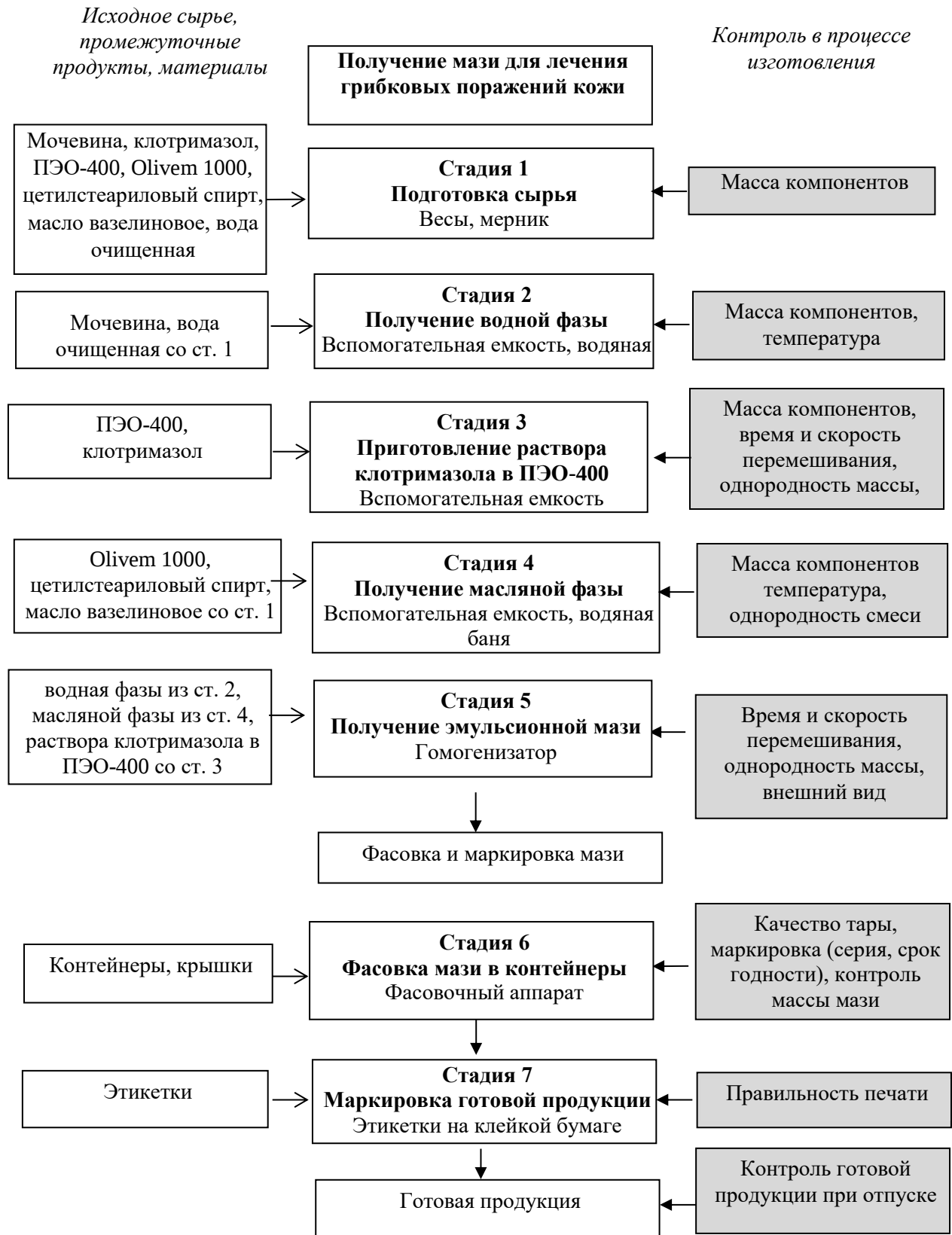


Рис. 3.8 Технологическая схема приготовления мази в условиях аптек

Выводы к разделу 3

1. На основе физико-химических, структурно-механических методов исследования обоснован выбор основы для мягких лекарственных средств – эмульсионной основы 1 рода типа м/в. Установлен оптимальный состав эмульсионной основы с использованием комплексного эмульгатора Olivem 1000. Обосновано введение в состав основы ПЭО-400 для обеспечения мягкой осмотической активности.
2. По результатам органолептического и сенсорного контроля отобраны образцы, которые имели однородную кремообразную консистенцию, хорошо распределялись на коже, обладали приятным запахом, были термо- и коллоидно стабильными, значение рН которых варьировало от 7,0 до 7,3.
3. По результатам исследования информационных источников обоснована концентрация и способ введения клотримазола и мочевины в состав экстемпоральной мази.
4. Разработана технология мази противогрибкового действия на эмульсионной основе первого рода в условиях аптек.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Изучена актуальность проблемы грибковых поражений кожи. Обобщены данные информационных источников, характеризующие патологические особенности дерматомикозов и современные аспекты их лечения.
2. Проведены маркетинговые исследования дерматологических лекарственных средств (группа D) на фармацевтическом рынке Украины. Установлено, что их ассортимент составляет около 371 торговых названий, среди которых доминирующей лекарственной формой являются мази (39,8 %) и кремы (31,2 %).
3. Представлены принципы классификации и характеристики МЛФ. Доказана перспективность создания и внедрения в медицинскую практику новых мягких лекарственных средств комплексного действия для лечения грибковых поражений кожи с использованием активных фармацевтических ингредиентов, обладающих противогрибковой активностью и одновременно действующих на сопутствующую бактериальную микрофлору, обладающих противовоспалительным и кератолитическим действием.
4. Приведены краткие данные об активных фармацевтических ингредиентах и вспомогательных веществах, которые использовались при разработке и исследовании мягкой лекарственной формы.
5. Предложены методики фармакотехнологических, физико-химических, структурно-механических исследований МЛС, позволяющих объективно оценить их технологическое качество.
6. На основе физико-химических, структурно-механических методов исследования обоснован выбор основы для мягких лекарственных средств – эмульсионной основы 1 рода типа м/в. Установлен оптимальный состав эмульсионной основы с использованием комплексного эмульгатора Olivem 1000. Обосновано введение в состав основы ПЭО-400 для обеспечения

мягкой осмотической активности.

7. По результатам органолептического и сенсорного контроля отобраны образцы, которые имели однородную кремообразную консистенцию, хорошо распределялись на коже, обладали приятным запахом, были термо- и коллоидно стабильными, значение рН которых варьировало от 7,0 до 7,3.
8. По результатам исследования информационных источников обоснована концентрация и способ введения клотримазола и мочевины в состав экстенпоральной мази.
9. Разработана технология мази противогрибкового действия на эмульсионной основе первого рода в условиях аптек.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Анурова М. Н., Демина Н. Б. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация. Фармация. 2014. № 8. С. 44–48.
2. Байва П. П., Макарова О. Є., Баранова І. І., Мартинюк Т. В. Дослідження асортименту дерматологічних лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2017. № 4 (52). С. 36–41.
3. Белаш М. М., Зуйкіна Є. В. Маркетингове дослідження дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. Фундаментальні та прикладні дослідження у галізі фармацевтичної технології: матеріали І Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2021 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2021. С. 79 – 80.
4. Газауї Імад, Зуйкіна С.С. Перспективи розробки екстемпоральної вушної мазі на основі екстракту чистотілу звичайного. Гомеопатична терапія в дерматології. Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення матер. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15–16 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 29.
5. Горлачова В. І., Вишневська Л. І. Вивчення фізико–хімічних властивостей основ з метою розробки крему лікувально–косметичної дії. Химия, био– и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности : сб. материалов II междунар. науч.–практ. конф., г. Харьков, 8–10 дек. 2014 г. Харків, 2014. С. 28–29.
6. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Харків : Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2014. Т. 2. 724 с.
7. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне

підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 3. 732 с.

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

9. Дерматологія, венерологія : підручник / за ред. проф. В. І Степаненка. – К. : Вид. КІМ, 2012. – 194 с.

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

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

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

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

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

15. Коляденко В. Г. Сучасні уявлення про патогенез та лікування мікозів [Електронний ресурс] / В. Г. Коляденко, В. В. Короленко. – Режим доступу : URL : <http://www.health-ua.org/archives/immuno/49.html>. – Назва з екрана.

16. Компендиум 2020 – лекарственные препараты / под ред. В.М. Коваленко. Київ : Морион, 2020. 2480 с.
17. Погонова О. А., Зуйкіна Є. В., Пальніченко Н. О. Маркетингові дослідження лікарських засобів для лікування грибкових уражень шкіри. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2021. С. 176 – 179.
18. Романенко Ю. С., Зуйкіна С. С. Перспективи використання екстракту алое при розробці екстемпоральної мазі для лікування запальних гінекологічних захворювань. Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи : С 69 матер. VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції (23-24 вер. 2021 р., м. Харків) Х.: НФаУ, 2021. С. 433-434.
19. Руденко В. В. Вивчення арсеналу лікарських засобів для лікування дерматозів / В. В. Руденко, А. О. Дроздова, З. В. Малецька // Фармац. журн. – 2012. – № 3. – С. 13– 17.
20. Сайт аптечної мережі 911. URL: <https://apteka911.com.ua> (дата звернення 18.10.2021).
21. Сайт виробника емульгатора Olivem 1000 URL: <https://www.hallstarbeauty.com/product/olivem-1000/> (дата звернення: 19.09.2023).
22. Фармацевтична енциклопедія ТОВ «МОРІОН» Національний Фармацевтичний університет URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/contacts> (дата звернення 3.02.2023).
23. Daniel R. C. Onychomycosis: Burden of disease and the role of topical antifungal treatment / R. C. Daniel // Journal of Drugs in Dermatology. – 2013. – Vol. 12, N 11. – P. 1263–1266.
24. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 7th ed. Strasbourg, 2011. 3308 p.
25. Gupta A.K. Investigational drugs for onychomycosis / A.K. Gupta, F.C.

Simpson // Expert Opinion on Investigational Drugs. – 2014. – Vol. 23, N 1. – P. 97–106.

26. The Japanese Pharmacopoeia - 16th edition. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. URL : <http://jpdb.nihs.go.jp/jp16e> (Date of access: 19.09.2019).

27. The United States Pharmacopoeia. Rockville, 2007. 1674 p.

28. The USP Pharmacists' Pharmacopoeia. 2-nd ed. Rockville, 2008. 1519 p.

29. Zhou X., Li Z., Fan M., Chen H. Rheology of semi-solid fresh cement pastes and mortars in orifice extrusion. Cement and Concrete Composites. 2013. Vol. 37. P. 304–311.

30. Zuikina Ye. V., Polovko N. P. Development of emulsion bases of the 1st and 2nd kind for extemporal semi-solid dosage forms. Український медичний Часопис. 2019. № 6 (134), Т. 2 XI/XII : VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement «Science and modern pharmaceutical manufacturing, November 21, 2019, «Farmak» JSC. Kyiv, 2019. C. 10.

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

32. Zuikina Ye., Polovko N. Biopharmaceutical justification for the choice of emulsion base in vitro. Norwegian Journal of development of the International Science: Pharmaceutics. 2021. Vol. 1, № 59. P. 31–35.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А



Bio

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

СЕРТИФІКАТ
учасника
№451

Цим засвідчується, що

Шаркауї Бадреддін

брав(ла) участь у роботі III Міжнародної
науково-практичної інтернет-конференції

**«ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ»**

(тривалість – 8 год)

24 березня 2023 р., м. Харків, Україна

В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Проректор з НГР,
д. фарм. н., проф.

Завідувачка кафедри
біотехнології НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Наталя ХОХЛЕНКОВА

Продолжение приложения А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY

**ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ**

**PROBLEMS AND ACHIEVEMENTS
OF MODERN BIOTECHNOLOGY**

Матеріали

**III міжнародної науково-практичної
Інтернет-конференції**

**Materials
of the III International Scientific and Practical
Internet Conference**

ХАРКІВ

KHARKIV

2023

Продолжение приложения А

Для трави гісопу лікарського визначені показники якості за вимогами ДФУ: втрата в масі при висушуванні становила $11,47 \pm 0,43$ %; зола загальна – $1,28 \pm 0,23$ %; максимальний вихід екстрактивних речовин спостерігався при використанні 70% етанолу ($22,41 \pm 0,74$ %); для трави маку-самосійки втрата в масі при висушуванні складала $9,75 \pm 0,52$ %; зола загальна – $1,84 \pm 0,44$ %; в той самий час максимальний вихід екстрактивних речовин спостерігався при використанні 70% етанолу ($18,74 \pm 0,41$ %); для листя дріоптерису чоловічого втрата в масі при висушуванні становила $13,33 \pm 0,76$ %; зола загальна – $2,72 \pm 0,55$ %; найбільший вихід екстрактивних речовин спостерігався при використанні 70 % етанолу ($23,43 \pm 1,01$ %).

Отриманні результати можуть бути використанні при розробці відповідних розділів методів контролю якості на траву гісопу лікарського, листя дріоптерису чоловічого та траву маку-самосійки.

Маркетингові дослідження лікарських засобів для лікування грибкових уражень шкіри

Шаркауї Бадреддін, Зуйкіна Є.В.

Кафедра технології ліків Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна
zujkina.lizaveta@gmail.com

Сучасні тенденції розвитку лікарських засобів для лікування грибкових уражень шкіри включають розробку нових антимікотиків. На сьогоднішній день проводяться дослідження з метою розробки нових антимікотиків, які можуть бути ефективними проти більш широкого спектру грибків та мають мінімальний побічний ефект. Використання комбінованих засобів, що містять кілька антимікотиків, можуть бути ефективнішими, ніж монотерапія. Наприклад, крем, що містить міконазол і тербінафін, може бути ефективнішим для лікування грибкових інфекцій шкіри, ніж один з цих засобів використовувати окремо. Розробка нових рецептур, таких як креми, гелі та лосьйони, можуть забезпечити кращу ефективність та більш зручний спосіб застосування.

Продолжение приложения А

Друга половина XX століття характеризувалася помітним зростанням захворюваності на мікози. Широкого територіального поширення набула низка грибкових інфекцій, зокрема дерматофітій, що можна пояснити інтенсивною міграцією населення та зміною способу життя в індустріальних країнах. Це зростання не вдалося зупинити і після впровадження новітніх фармацевтичних засобів. За даними ВООЗ, кожний п'ятий житель Землі інфікований грибами, а кожний десятий має виражені клінічні прояви. Частота інфікованості населення європейських країн мікозами стоп становить від 20 до 70%.

Аналогічна ситуація склалася і в Україні. Цьому значною мірою сприяли соціальні, медичні та фармакологічні фактори. Серед перших слід виділити погіршення санітарно-просвітницької роботи, розширення мережі послуг для населення, таких як басейни, сауни, косметологічні кабінети, що за умови недотримання відповідних санітарних норм можуть бути вогнищами інфекції, а також певні проблеми у лікуванні хворих з грибковими захворюваннями із соціально неблагополучних прошарків населення. До медичних факторів можна віднести загальне погіршення показників імунітету серед населення, використання інвазивних методів діагностики, зростання кількості випадків захворювань, що часто супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція та ін.).

Метою наших досліджень було детальне дослідження асортименту ЛЗ у підгрупах групи D за формою випуску, країні-виробнику, лідируючим АФІ та їх комбінаціям.

Як методи досліджень використали літературно-аналітичний та маркетинговий. Матеріалами для дослідження були Реєстр ЛЗ, зареєстрованих в Україні, та інші електронні та паперові офіційні джерела інформації. Як методи досліджень використали літературно-аналітичний та маркетинговий.

Результати дослідження В ході маркетингового дослідження ми звернули особливу увагу на такі групи препаратів – D01 «Протигрибкові препарати для застосування у дерматології», адже вона складається із 62 торгових назв (16,9 % від загальної кількості дерматологічних ЛЗ) переважно зарубіжного

Продолжение приложения А

виробництва – 64,5 %, та група D07 «Кортикостероїди для застосування у дерматології»

У результаті сегментації асортименту препаратів групи D01 по ЛФ встановлено, що креми імпортного виробництва становлять майже половину асортименту (рис. 1). Розчини займають 20,9%, але необхідно відзначити, що це в основному давно відомі спиртові розчини, що дублюються також і вітчизняними виробниками (розчин саліцилової кислоти, настоянка календули та ін.).



Рис. 1 Структура препаратів групи D01 залежно від характеру дисперсної системи

У ході сегментації асортименту препаратів групи D07 з ЛФ встановлено, що мазі становлять 45,7 %, креми – 41,3 %, розчини – 9,8 %, аерозолі – 2,1%.

Аналіз провідних АФІ показав, що гідрокортизон зустрічається у 13 препаратах, клобетазол – у 12, мометазол – у 9, флуоцинолол, алклометазол та метилпреднізолон відповідно у 4, 2 та 4 ЛЗ. На особливу увагу заслуговує бетаметазон, який входить до складу 27 препаратів, у 18 з яких у комбінації з іншими АФІ.

Група D07 "Кортикостероїди для застосування в дерматології" є найчисленнішою з усіх груп D і представлена 92 найменуваннями, що становить 25,1% від загальної кількості дерматологічних ЛЗ. Аналіз показав, що у цій групі переважно препарати зарубіжного виробництва – 81,5 %. Майже половину імпортних дерматологічних ЛЗ поставляють на український ринок Німеччина та Польща – по 16 ЛЗ (по 21,3 %), значну частину ринку займають Хорватія та Індія – по 8 ЛЗ (13,7 %), Бельгія постачає 7 препаратів (11,4 %),

Продолжение приложения А

Італія – 6 (9,7 %). В Україні з номенклатурою групи «Кортикостероїди для застосування в дерматології» працюють 9 фармацевтичних підприємств, значну частину асортименту випускають ЗАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"» (5 ЛЗ) та ВАТ "Київмедпрепарат" (4 ЛЗ).

В результаті дослідження виявили ніші фармацевтичного ринку України, які недостатньо заповнені ЛЗ українського виробництва. Маркетингове дослідження свідчить про актуальність розробки дерматологічних ЛЗ українськими виробниками. Незважаючи на значний асортимент МЛЗ для лікування грибкових уражень шкіри, актуальним залишається питання створення МЛЗ комплексної дії з огляду на перебіг цього захворювання, ускладнений запальним процесом, бактеріальною інфекцією, гіперкератозом. Таким чином, перспективним є розробка та впровадження у виробництво нової МЛЗ комплексної дії з протигрибковою, протизапальною, антимікробною та кератолітичною активністю.

Рістстимулювальна активність грибів-ендофітів та їхній вплив на симбіотичний апарат сої культурної

Шаховніна О.О., Копилов Є.П., Тарасов В.В.

Інститут сільськогосподарської мікробіології та агропромислового виробництва НААН,
м. Чернігів, Україна
helenshah@ukr.net

Ендофітні гриби дуже різноманітні філогенетично і були виявлені у внутрішніх тканинах практично всіх вивчених на сьогодні наземних рослин. У світі відомо понад 800 родів грибів-ендофітів. Домінуючими є роди *Alternaria*, *Aspergillus*, *Colletotrichum*, *Fusarium*, *Penicillium* та *Phoma* (Rashmi M. et al., 2019). На різноманітність, специфіку і спеціалізацію ендофітних угруповань мікроміцетів впливають як географічні чинники, так і генотип та екологічна роль рослини-господаря (Arnold A. E., 2007). Ендофіти забезпечують ряд переваг для рослин, в тому числі активно або пасивно стимулюють їх ріст, підвищують надходження елементів живлення та їх доступність, активізують

Национальный фармацевтический университет

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

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
технологии лекарств

Татьяна ЯРНЫХ
“28” сентября 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Бадреддина ШАРКАУИ

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

утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35

2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.

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

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): проанализировать и обобщить данные литературы по состоянию экстемпорального производства в Украине; выучить ассортимент вспомогательных веществ, входящих в состав эмульсионной основы для аптечного производства; обосновать выбор вспомогательных и действующих веществ в составе экстемпоральной мази для лечения грибковых поражений кожи; разработать технологию мази для лечения грибковых поражений кожи.

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

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Елизавета ЗУЙКИНА, ассистент заведения высшего образования кафедры технологии лекарств	28.09.2022	28.09.2022
2	Елизавета ЗУЙКИНА, ассистент заведения высшего образования кафедры технологии лекарств	17.11.2022	17.11.2022
3	Елизавета ЗУЙКИНА, ассистент заведения высшего образования кафедры технологии лекарств	19.12.2022	19.12.2022

7. Дата выдачи задания: «28» сентября 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Концепция и дизайн исследования	сентябрь 2022 р.	выполнено
2	Анализ литературных источников	октябрь 2022 р.	выполнено
3	Проведение экспериментальных исследований	октябрь-декабрь 2022 р.	выполнено
4	Анализ и интерпретация полученных результатов	январь-март 2023 р.	выполнено
5	Оформление работы	апрель 2023 р.	выполнено

Соискатель высшего образования _____ Бадреддин ШАРКАУИ

Руководитель квалификационной работы _____ Елизавета ЗУЙКИНА

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 технології ліків				
Шаркауї Бадреддін	Розробка складу екстемпоральної мазі для лікування грибкових уражень шкіри	Development of an extemporaneous ointment for the treatment of fungal skin lesions	ас. Зуйкіна Е.В.	доц. Азаренко Ю.М

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

№ 112146 від «30 » березня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Шаркауї Бадреддін, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу екстемпоральної мазі для лікування грибкових уражень шкіри / Development of an extemporaneous ointment for the treatment of fungal skin lesions», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіїляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

9%

20%

ОТЗЫВ

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

Бадреддин ШАРКАУИ

на тему: «Разработка состава экстемпоральной мази для лечения грибковых поражений кожи».

Актуальность темы. По данным ВОЗ, каждый пятый житель нашей планеты страдает грибковыми заболеваниями кожи и ее придатков. Наиболее распространенные дерматомикозы (онихомикозы) – поражение грибами ногтевых пластинок кистей и стоп. При этом количество таких больных по всему миру, в том числе и в Украине, ежегодно растет. Поэтому исследования в направлении разработки новых МЛФ безусловно актуальны для лечения грибковых поражений кожи.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Результатом представленной квалификационной работы является разработка состава и технологии получения мази для лечения грибковых поражений кожи на эмульсионной основе

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

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

Научный руководитель _____ Елизавета ЗУЙКИНА

«11» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Бадреддин ШАРКАУИ

на тему: «Разработка состава экстемпоральной мази для лечения грибковых поражений кожи».

Сегодня в медицине используются разнообразные по характеру и назначению лекарственные средства. Однако, потребность в новых, эффективных и доступных лекарственных препаратах, которые обладают фунгистическим действием и могут использоваться для лечения дерматомикозов различной этиологии, актуальна, а исследования по ее решению – насущные и востребованные.

Теоретический уровень работы. Квалификационная работа Бадреддина ШАРКАУИ выполнена на должном теоретическом уровне. Проанализированы данные научной литературы о технологии изготовления и контроля качества мягких лекарственных средств, проведен анализ ассортимента мягких лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины, обоснована актуальность разработки экстемпоральной мягкой лекарственной формы на эмульсионной основе.

Предложения автора по теме исследования. Обоснованы состав и технология изготовления экстемпоральной мягкой лекарственной формы для лечения грибковых поражений кожи.

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

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

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Бадреддина ШАРКАУИ может быть представлена в защиту в Экзаменационной комиссии.

Рецензент _____

доц. Юлия АЗАРЕНКО

«18» апреля 2023 г.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 11

«28» квітня 2023 року

м. Харків

**засідання кафедри
технології ліків**

Голова: завідувачка кафедри, доктор фарм. наук, професор
Тетяна ЯРНИХ

Секретар: канд. фарм. наук, асистент Світлана ОЛІЙНИК

ПРИСУТНІ: професор Тетяна ЯРНИХ, професор Олександр КОТЕНКО,
професор Юлія ЛЕВАЧКОВА, професор Ріта САГАЙДАК-НІКІТЮК, доцент
Марина БУРЯК, доцент Володимир КОВАЛЬОВ, доцент Наталія ЖИВОРА,
асистент Світлана ОЛІЙНИК, асистент Єлизавета ЗУЙКІНА

ПОРЯДОК ДЕННИЙ

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

СЛУХАЛИ: проф. Тетяну ЯРНИХ – про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти 5 курсу групи Фм18(5,0д)і-10 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Бадреддін ШАРКАУІ з доповіддю на тему «Розробка складу екстемпоральної мазі для лікування грибкових уражень шкіри» (науковий керівник: асистент Єлизавета ЗУЙКІНА).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Тетяна ЯРНИХ

Секретар

асистент

(підпис)

Світлана ОЛІЙНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Бадреддін ШАРКАУІ до захисту кваліфікаційної роботи за галузю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу екстемпоральної мазі для лікування грибкових уражень шкіри».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Бадреддін ШАРКАУІ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Єлизавета ЗУЙКІНА

«11» квітня 2023 р

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
технології ліків

_____ Тетяна ЯРНИХ

«28» квітня 2023 р

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« » _____ июня _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ /Владимир ЯКОВЕНКО/