

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

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**на тему: «ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА  
ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования Фм18(4,10)и-14  
специальности 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация

**Иман БИНДАГХОР**

**Руководитель:** профессор заведения высшего образования  
кафедры аптечной технологии лекарств, д.фарм.н., профессор  
Светлана ЗУЙКИНА

**Рецензент:** доцент заведения высшего образования кафедры  
заводской технологии лекарств, д.фарм.н., доцент

**Галина СЛИПЧЕНКО**

**Харьков – 2023 год**

## АННОТАЦИЯ

Проанализированы этиопатологические факторы акне, виды, формы и подходы к лечению. Исследован ассортимент лекарственных препаратов для лечения акне согласно АТС классификации по производителям и видам лекарственных форм. Проведен анализ экстенпоральной рецептуры и предложен ряд прописей экстенпоральных суспензий для комплексной терапии акне. Работа изложена на 53 страницах, содержит 5 таблиц, 7 рисунков, 53 источника литературы и 1 приложение.

*Ключевые слова:* акне, экстенпоральная рецептура, суспензия.

## ANNOTATION

The etiopathological factors of acne, types, forms and approaches to treatment are analyzed. The range of drugs for the treatment of acne according to the ATC classification by manufacturers and types of dosage forms was studied. An analysis of the extemporaneous formulation was carried out and a number of prescriptions for extemporaneous suspensions for the complex treatment of acne were proposed. The work is presented on 53 pages, contains 5 tables, 7 figures, 53 references and 1 appendix

*Key words:* acne, extemporaneous formulation, suspension.

## СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	
ВВЕДЕНИЕ .....	5
РАЗДЕЛ I. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АКНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	8
1.1 Современный взгляд на этиологию и клиническую картину акне.....	8
1.2 Психосоматические причины появления угревой сыпи.....	13
1.3 Топическое лечение и антибиотикотерапия акне.....	6
1.4 Гормональное лечение акне: преимущества и риски.....	20
Выводы к разделу 1.....	25
Раздел 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. ....	26
2.1 Объекты исследования.....	26
2.2 Методы исследования.....	29
Выводы к разделу 2.....	35
РАЗДЕЛ 3. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ.....	36
3.1 Маркетинговый анализ производства лекарственных препаратов для лечения акне .....	36
3.2 Анализ активных фармацевтических ингредиентов в составе экстемпоральных суспензий для лечения акне.....	40
3.3 Анализ требований мировых фармакопей к активным фармацевтическим ингредиентам и вспомогательным веществам, используемым в составе экстемпоральных суспензий для лечения акне .....	42
3.4 Фармакотехнологические исследования экстемпоральной суспензии для лечения акне.....	46
Выводы к разделу 3.....	52
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ .....	53
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	54
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	59

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- АФИ – активный фармацевтический ингредиент
- БАС – биологически активные соединения
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВТО – венозные тромбоэмболические осложнения
- НД – нормативная документация
- ГФУ – Государственная Фармакопея Украины
- ИМТ – индекс массы тела
- КОК – комбинированные оральные контрацептивы
- ЛП – лекарственный препарат
- ЛС – лекарственное средство
- ЛФ – лекарственная форма
- ЭЛП – экстенпоральный лекарственный препарат
- FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Актуальность изучения акне (*Acne vulgaris*) обусловлена значительным распространением среди лиц молодого и среднего возраста и хроническим течением заболевания, резистентностью к общепринятой терапии, нарушением у больных психоэмоционального статуса и социальной адаптации. У 43–64 % лиц акне сохраняется до 20–30 лет соответственно, а у тех, кто имеет тяжелые формы заболевания, распространены суицидальные мысли.

Современное лечение акне направлено на все звенья патогенеза, при этом следует учитывать, что для достижения терапевтического эффекта необходимо время. Как сложность патогенеза, так и разнообразие клинических форм заболевания являются причиной разнообразия методов лечения акне. Их условно можно разделить на три группы, в зависимости от направленности: на понижение секреции кожного сала; нормализацию процессов кератинизации канала сально-волосяного фолликула; воздействие на микробные факторы.

Среди экстемпоральных лекарственных средств, назначаемых врачами при дерматологических заболеваниях, наиболее распространены суспензии, преимущества которых заключаются в удобстве применения, пролонгировании терапевтического эффекта, повышении биодоступности малорастворимых и одновременное использование различных по физико-химическим свойствам активных фармацевтических ингредиентов.

**Цель исследований.** Целью работы стало проведение маркетинговых и фармакотехнологических исследований по разработке состава экстемпоральной суспензии для лечения акне.

**Задачи кавалификационной работы.** Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- проанализировать этиопатологические факторы акне, виды, формы и подходы к лечению; изучить ассортимент лекарственных препаратов для

лечения акне согласно АТС классификации по производителям и видам лекарственных форм;

- исследовать перспективность местного применения фармацевтических суспензий экстемпорального изготовления в схеме комплексной фармакокоррекции акне;
- провести анализ экстемпоральной рецептуры с целью выбора прописей экстемпоральных суспензий для комплексной терапии дерматологических заболеваний кожи;
- проанализировать нормативную базу и требования ГФУ, Европейской и Американской фармакопей к АФИ и вспомогательным веществам в составе экстемпоральных суспензий, изучить действующую доказательную базу Украины, Великобритании и США по алгоритму лечения и фармакотерапевтического сопровождения акне;
- на основе результатов проведенного анализа предложить состав экстемпоральной суспензии для лечения акне.

**Объекты исследования:** Кислота салициловая, кислота борная, спирт камфорный, сера осажденная, хлорамфеникол, этанол 96 %.

**Предмет исследования.** Разработка состава экстемпоральной суспензии для использования в комплексной схеме лечения акне.

**Методы исследования.** В работе использованы библиосемантические, маркетинговые, органолептические, фармакотехнологические методы исследований.

**Практическое значение полученных результатов.** Предложен состав экстемпоральной суспензии для комплексного лечения акне.

**Элементы научных исследований.** Впервые теоретически обоснован и экспериментально разработан состав экстемпоральной суспензии для применения в комплексной фармакокоррекции акне.

**Апробация результатов исследования и публикации.** Фрагменты работы опубликованы в материалах X Международной научно-практической конференции «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» посвященной

60-летию со дня рождения доктора фармацевтических наук, профессора Гладуха Евгения Владимировича (г. Харьков, 10–11 мая 2023 г.).

**Структура и размер квалификационной работы.** Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, 2-х глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературных источников и приложений. Работа изложена на 53 страницах, включает 5 таблиц, 7 рисунков, 53 источника литературы и 1 приложение.

# РАЗДЕЛ I

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АКНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Современный взгляд на этиологию и клиническую картину акне

Акне – хронический воспалительный мультифакториальный дерматоз, наиболее часто проявляющийся в дерматологической практике. Акне характеризуется наличием открытых или закрытых комедонов и других воспалительных элементов, включающих папулы, пустулы и узлы.

Первые сообщения об использовании каких-либо веществ в лечении начинаются со времен Римской империи (30/27 г. до н.э. до 395 г.). Предполагалось, что можно очистить кожу, используя серу, горячие ванночки и минеральную воду. В Древнем Египте широко использовались для лечения и косметических целей пилинги и как метод лечения на протяжении веков была распространена диета за исключением различных продуктов. Приблизительно с XIV в. рекомендовались более конкретные меры: отказ от пряной пищи и алкоголя [12].

В течение XX ст. постепенно в лечении акне появлялись методы, имеющие прямое отношение к современной терапии, именно тогда и удалось добиться наиболее значительных успехов в эффективном его лечении.

Согласно современным исследованиям, возникновение угревой болезни происходит на фоне ряда взаимосвязанных патогенетических механизмов. Акне появляется раньше и протекает тяжелее у тех, кто имеет положительный семейный анамнез и составляет у родственников первой степени почти 80 %. Систематический обзор эпидемиологических исследований акне, полученных рядом авторов (Heng, Anna Hwee Sing; Chew, Fook Tim, 2020) с помощью поиска в Web of Science, для изучения факторов риска, связанных с проявлением и тяжестью акне, свидетельствует, что в нескольких исследованиях наблюдалась сильная связь между несколькими факторами риска – семейным анамнезом, возрастом, индекс массы тела (ИМТ) и типом



кожи – и проявлением или тяжестью акне. Объединенное соотношение шансов 2,36 для ИМТ с избыточным весом / ожирением по сравнению с нормальным / недостаточным ИМТ и объединенное соотношение шансов 2,91 для семейного анамнеза родителей со ссылкой на отсутствие семейной истории родителей демонстрирует эту сильную связь. Сводное соотношение шансов составило 1,07 для пола (мужчины в отношении женщин). Однако связь между другими факторами, такими как пищевые факторы и курение, и проявлением или тяжестью угревых высыпаний была менее четкой, результаты между исследованиями были непоследовательными [9].

В других исследованиях (Bhate, 2005), систематический обзор не выявил четких доказательств того, что пищевые компоненты увеличивают риск акне. Одно небольшое рандомизированное контролируемое исследование показало, что диеты с низким гликемическим индексом могут снизить тяжесть акне. В исследовании обобщены потенциальные факторы, которые могут влиять на риск возникновения акне или тяжелой формы акне, и помочь исследователям и клиницистам понять эпидемиологию акне и тяжелых акне, понять его патофизиологию, чтобы разработать эффективные методы его лечения.

Для клиницистов, лечащих пациентов с акне, важно начать эффективную терапию как можно раньше, поскольку задержка лечения является ключевым модифицированным фактором риска образования рубцов. Экспертные рекомендации Американского общества акне и розацеа, проверенные и одобренные Американской академией педиатрии, являются первыми подробными, основанными на доказательствах клинических рекомендаций по лечению педиатрических акне, включая вопросы, вызывающие особое беспокойство при лечении педиатрических пациентов [3].

Акне имеет сложную физиологическую основу, включающую несколько основных факторов: гормонально стимулированную выработку кожного сала, аномальное ороговение волосисто-сального протока и воспалительный иммунный ответ на *Propionibacterium acnes*. Недавние исследования на

молекулярном и клеточном уровнях свидетельствуют о том, что все эти факторы взаимодействуют, и роль врожденной иммунной системы лучше оценивается. Воспаление было отмечено во всех угревых поражениях – доклинических микрокомедо, комедонах, воспалительных поражениях, поствоспалительной эритеме или гиперпигментации и рубцах. Воспаление, локализованное в волосисто-сальной единице, можно считать определяющим признаком акне, и его следует лечить с помощью нескольких терапевтических путей [24].

Согласно медицинской статистике, более чем у 50 % людей акне возникает на фоне уже имеющегося гастрита и дисбактериоза, еще у 30 % – патологических состояний кишечника. Места локализации высыпаний зависят от поражения того или иного отдела пищеварительного тракта. Сыпи в области переносицы, щек, уголков рта могут указывать на изменения в поджелудочной железе, в височном участке – желчного пузыря, над верхней губой – толстого, а на лбу – тонкого кишечника. Нормальная кишечная микрофлора, которая на 70 % обеспечивает иммунитет человека, препятствует образованию новых прыщей и обеспечивает заживление уже имеющихся. У 81% пациентов с сыпью болезнью средней степени тяжести обнаружены элементы гриба рода *Candida*, около 90 % поверхностного и 50–70 % глубокого кандидоза вызываются именно *C. Albicans* [29].

«Провокатором» возникновения акне может служить и, так называемая, комедогенная косметика, то есть закупоривающая поры и способствующая возникновению прыщей: кремы, пудра, лосьоны, румяна. К веществам-комедогенам относятся масла (кукурузное, кокосовое, минеральное, персиковое, миндальное, соевое), ланолин, вазелин, олеиновая кислота, сквален, сорбитанолеат, лаурилсульфат натрия, миристиллактат и другие. Маскировка прыщей с помощью косметики еще больше ухудшает течение акне, поэтому следует выбирать средства ухода и декоративную косметику с надписью «не комедогенно» [21, 34].

При лечении многих заболеваний внутренних органов сегодня применяются стероидные гормоны, вызывающие медикаментозное акне. Такая форма акне отличается внезапным появлением угрей, совпадающих по времени с началом приема кортикостероидов. Возникновение акне наблюдается также у женщин, прекращающих принимать противозачаточные таблетки [35].

Понимание основных этапов патофизиологии (4 стадии процесса) акне позволяет сформулировать основные терапевтические принципы: коррекция фолликулярного гиперкератоза/нарушение десквамации; уменьшение проявлений себореи; уменьшение бактериальной популяции волосяного фолликула, особенно *P. acnes*; противовоспалительная терапия [31].

Современное лечение акне направлено на все звенья патогенеза, при этом следует учитывать, что для достижения терапевтического эффекта необходимо время. Как сложность патогенеза, так и разнообразие клинических форм заболевания являются причиной разнообразия методов лечения акне. Их условно можно разделить на три группы, в зависимости от направленности на понижение секреции кожного сала; нормализацию процессов кератинизации канала сально-волосяного фолликула; микробные факторы [20].

Терапия нацелена на четыре ключевых фактора, отвечающих за патогенез заболевания: повышенная продукция кожного сала, избыточный фолликулярный гиперкератоз, колонизация *Propionibacterium acnes* и воспаление. Цели лечения включают предотвращение образования рубцов, устранение психологического дискомфорта и уменьшение воспаления.

Акне локализуется преимущественно на коже лица, верхних конечностях, верхней части грудной клетки и спины; проявляется папулами, пустулами и узлами, а также открытыми и закрытыми комедонами.

Комедон – скопление кожного сала и кератина в волосяном фолликуле. Выделяют закрытые (белые угри, диаметром 1–2 мм) и открытые комедоны (черные угри, имеющие вид черных папул). Папулы представляют собой

воспалительные узелки, имеющие коническую форму и величину до 2–4 мм в диаметре. Пустулы возникают первично или трансформируются из папул. Узловое акне характеризуется развитием узлов на коже. После акне остаются рубцы – гипертрофические, келоидные, но наиболее часто встречаются атрофические (вдавленные, напоминающие осповые).

В области лица: стафилококковый фолликулит, розовые угри, периоральный дерматит, медикаментозные реакции (на глюкокортикоиды, бромиды, йодиды, оральные контрацептивы, изониазид), себорейный дерматит.

В области туловища: грибковый фолликулит (возбудитель – грибы рода *Pityrosporum*), псевдомонадный фолликулит.

Одиночные элементы сыпи: абсцесс, фурункул, разрыв имплантационной кисты.

*Propionibacterium acnes* – грамм-положительная анаэробная палочка, отвечающая за первичную колонизацию при акне. *P. acnes* обладает специфическими микробиологическими свойствами, значительно затрудняющими рутинную культуральную оценку. В настоящее время микробиологическое тестирование при угревой болезни в большинстве случаев нецелесообразно, поскольку это не влияет на лечение, а успешная антибактериальная терапия не всегда может быть результатом уменьшения количества бактерий.

Антибиотики, обычно, используемые при лечении акне, например, тетрациклины, обладают дополнительными противовоспалительными свойствами, не связанными с уровнем чувствительности возбудителя.

Хотя роль андрогенов в патогенезе угревой болезни хорошо известна, эндокринологическое тестирование оправдано только в определенных клинических случаях, поскольку у большинства пациентов с акне уровень гормонов будет нормальным. Тестирование, прежде всего, показано для пациентов с клиническими признаками или анамнезом гиперандрогении.

У детей препубертатного возраста эти признаки включают в себя: угри, наличие подмышечного или лобкового оволосения, учащенный рост, костный возраст, опережающий календарное и преждевременное половое созревание. Диаграммы для оценки роста по возрасту и рентгенография кистей для определения костного возраста являются хорошими инструментами для скрининга перед гормональным тестированием. У постпубертатных женщин клинические признаки, такие как редкие менструации, гирсутизм, андрогенная алопеция, бесплодие, поликистоз яичников, клиторомегалия и центральное ожирение, требуют дальнейшего гормонального обследования [15].

Устойчивые угри, вызванные избытком андрогенов, также можно наблюдать как у мужчин, так и у женщин с неклассической врожденной гиперплазией надпочечников (например, дефицит 21-гидроксилазы). Наиболее частой причиной повышенного уровня андрогенов яичникового происхождения синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

## **1.2 Психосоматические причины появления угревой сыпи**

Уже давно не секрет, что 85 % всех болезней имеют психологические причины. Предполагается, что у психологических корней есть и другие 15 %, но это еще не доказано. Зарождение практически любой болезни берет начало в эмоциональной сфере, инфекции, токсины и переохлаждение только запускают ее.

Кожа – защитный барьер организма, разделяющий человека с окружающей средой, это орган, с помощью которого мы контактируем с миром. Любое влияние на кожу оказывает поддержка в психике человека, что отражает его способность контактировать и взаимодействовать с миром. Именно поэтому проблемы с кожей можно рассматривать как неспособность обрести гармонию с собой и с миром [1, 25].

Основные конфликты, вызывающие возникновение прыщей:

1) конфликт грязи, загрязненности, контакта с чем-то грязным (реальным или виртуальным). Вас полили «грязными» словами или же вы думаете, что о вас плохо думают другие. Контакт с человеком, которого вы считаете неприятным, нечестным, неискренним и вам от этого «скверно». Пребывание в помещении, которое вам «гадкое», контакт с нечистым предметом и т.д.

2) Ощущение стыда. Вас критикуют, вы ощущаете, что вашу репутацию хотят очернить, обсуждают, обвиняют. Даже резкое, неожиданное озвучивание диагноза врачом может быть воспринято как чувство грязи или приступа.

3) Ощущение собственной непривлекательности, обесценивание собственной индивидуальной красоты. Когда вы смотрите в зеркало и не нравитесь себе, критикуете свою внешность, не принимаете себя [3].

Формируется замкнутый круг: не нравитесь себе, появляется акне, не нравится отражение в зеркале через акне на коже, снова подумали «я недостаточно красива».

Кроме того, кожа может служить отражением глубинных переживаний и проблем. Многие психотерапевты используют интересный прием – они просят пациента рассказать о своей коже, чтобы понять, что тот думает о своей личности. В этом контексте проблемы с кожей можно рассматривать как угнетенные эмоции, болезненную зависимость от оценки общества, стыд перед собственным телом и т.п.

Во многих случаях кожные патологии могут быть своего рода защитной реакцией, задача которой оградить человека от физических контактов, оправданием своей неспособности найти друзей или партнера. То есть проблемы с кожей вызывают еще больший страх быть отвергнутым и формируют комплекс неполноценности [2].

Психосоматика акне объясняет появление высыпаний на коже накопленным эмоциональным напряжением.

Причины могут быть следующие:

- нарушена эмоциональная связь с родителями, в частности с мамой. Это может быть, как нехватка любви и внимания, так и избыток. Баланс во взаимоотношениях с родителями очень важен для ребенка. Его нарушение может привести к тому, что в подростковом возрасте появляются прыщи.
- Подавление личности ребенка. Независимо от возраста, он маленький человек со своими желаниями, интересами и мнением. Подавление воли, запреты, наказание, отсутствие уважения к малышу и игнорирование чувств ребенка могут привести к появлению у него прыщей в будущем.
- Сложности в установлении социальных контактов, в общении. Нередко это вызвано недовольством собой: внешностью или способностями. Такое состояние физически частенько проявляется в виде прыщей на лице.
- Недовольство собой порой вызывает стремление походить на другого человека, кумира. В попытках копировать кого-то человек теряет себя как личность. Этот внутренний конфликт отражается на облике, проявляясь как акне.
- Проблемы в семье. Они могут возникать с родителями, супругами или другими членами семьи. Частые или длительные конфликты приводят к эмоциональному дисбалансу. Сильно страдают в таких ситуациях женщины. Будучи от природы более эмоциональными, они не могут долго накапливать у себя переживания.
- Материальные трудности. Чаще стрессу подвергается мужчина, амбиции которого не находят реализации.
- Трудности, связанные с работой либо рабочим коллективом. Напряженный график, плохие отношения с коллегами или руководителем, производственные ошибки – все это приводит к стрессу. Особенно когда одновременно присутствует несколько факторов.
- Завышенные требования к себе. Перфекционизм, повышенная требовательность к самому себе, часто держат человека в сильном

напряжении. Такое состояние граничит с хроническим стрессом и может проявиться в виде прыщей [13, 36].

### 1.3 Топическое лечение и антибиотикотерапия акне

Выбор терапии зависит от возраста пациента, участка поражения, степени и тяжести заболевания, а также пожеланий пациента. Местная терапия может применяться в качестве монотерапии, в сочетании с другими местными средствами или в сочетании с пероральными препаратами [1, 2, 20].

Средства, используемые в качестве местной терапии, включают: бензоилпероксид (БП), салициловую кислоту, антибиотики, ретиноиды, азелаиновую кислоту и дапсон.

Бензоилпероксид (БП) – антибактериальное средство, элиминирующее *P. acnes* за счет высвобождения свободных кислородных радикалов и обладающее легкой комедолитической активностью [26, 37].

БП выпускается в виде средств местного применения: кремов или гелей с концентрацией действующего вещества от 2,5 % до 10 %. Терапия БП может ограничиваться локальным раздражением, что зависит от концентрации; окраской или обесцвечиванием кожи, а также контактной аллергией. Более низкие концентрации препарата (например, 2,5–5 %) на водной основе и косметические средства для умывания могут лучше переноситься пациентами с чувствительной кожей [37].

Топические антибиотики способны накапливаться в фолликуле и, как полагают, действуют из-за противовоспалительных и антибактериальных эффектов [1].

Монотерапия местными антибиотиками при лечении угрей не рекомендуется из-за развития резистентности к последним.

Топический клиндамицин 1 % в виде раствора или геля в настоящее время является лучшим местным антибиотиком для лечения акне. Топический эритромицин 2 % доступен в виде крема, геля или лосьона, но обладает



меньшей эффективностью по сравнению с клиндамицином в связи с более высоким уровнем резистентности.

Топические ретиноиды – производные витамина А, являющиеся ядром местной терапии акне, поскольку обладают выраженной комедолитической и противовоспалительной активностью. На данный момент на рынке доступны следующие топические ретиноиды: третиноин (0,025–0,1 % крем или гель), адапален (0,1 %, 0,3 % крем или 0,1 % лосьон) и тазаротен (0,05 %, 0,1 % крем, гель или пена). Эти средства усиливают любую местную терапию; ретиноиды идеальны при использовании в комбинации с другими средствами, для всех вариантов акне, особенно с преобладанием комедонов [17].

Использование ретиноидов может быть ограничено побочными эффектами, включающими сухость, шелушение, эритему и локальное раздражение, которые могут быть уменьшены меньшей частотой применения. Некоторые дженерики третиноина не являются фотостабильными и должны применяться вечером. Третиноин также может быть окислен и инактивирован совместным применением с БП; рекомендуется использовать эти два средства в разное время суток. Адапален и тазаротен подобных ограничений не имеют.

Топические ретиноиды повышают светочувствительность, поэтому одновременное применение солнцезащитного крема может использоваться для снижения риска солнечных ожогов. Третиноин и адапален относятся к категории лекарственных средств С, в то время как тазаротен относится к категории Х и противопоказан при беременности [14].

Фиксированная комбинация БП 2,5 % и адапаллена 1 % в виде геля одобрена для пациентов в возрасте от 9 лет. Все остальные ретиноиды одобрены FDA для пациентов от 12 лет.

Азелаиновая кислота 20 % эффективна как комедолитическое средство с антибактериальным и противовоспалительным действием [22].

Дапсон 5 % гель применяется дважды в сутки, в клинических испытаниях продемонстрировал незначительную эффективность, в первую

очередь, в уменьшении воспаления. Сочетание с местными ретиноидами эффективен в случае выраженного комедонального акне.

Салициловая кислота – комедолитическое средство, отпускаемое без рецепта с концентрацией действующего вещества от 0,5 % до 2 % для терапии акне. Клинические испытания, демонстрирующие эффективность салициловой кислоты при акне, ограничены.

Хотя серая и резорцин использовались много лет в лечении акне, доказательства по рецензируемой литературе, подтверждающей их эффективность, отсутствуют.

Хлорид алюминия обладает антибактериальной активностью и, следовательно, был исследован в лечении акне. Из 2 рецензируемых исследований в одном обнаружена эффективность, в другом признан неэффективным.

Системные антибиотики были основой лечения акне на протяжении многих лет. Они показаны для использования при умеренных и тяжелых воспалительных поражениях и должны использоваться в сочетании с топическими ретиноидами и БП. Доказанной эффективностью обладают тетрациклин, доксициклин, миноциклин, триметоприм/сульфаметоксазол (TMP/SMX), триметоприм, эритромицин, азитромицин, амоксициллин и цефалексин [26].

Тетрациклины считаются первой линией в терапии умеренного или тяжелого акне, за исключением случаев, когда имеются противопоказания (беременность, возраст до 8 лет или аллергия). Этот класс антибиотиков также обладает заметным противовоспалительным действием за счет угнетения хемотаксиса и активности металлопротеиназа. Предыдущие рекомендации предпочитали миноциклин над доксициклином, однако, недавний обзор клинических исследований продемонстрировал, что миноциклин эффективен, но не превосходит другие антибактериальные средства. Доксициклин эффективен в диапазоне доз от 1,7 до 2,4 мг/кг, но даже в дозе 40 мг/сут также показал эффективность у пациентов с умеренным акне [47].

Эритромицин и азитромицин используются также при лечении акне. Макролиды обладают противовоспалительными свойствами, механизмы которого недостаточно изучены. Рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее терапию азитромицином над доксициклином, продемонстрировало преимущество последнего [1, 13].

TMP/SMX и триметоприм также применяются для лечения угревой болезни. Сульфаметоксазол – бактериостатик, блокирующий бактериальный синтез фолиевой кислоты, триметоприм является аналогом фолиевой кислоты, который ингибирует дигидрофолатредуктазу. Одно небольшое двойное слепое исследование показало, что TMP/SMX так же эффективен, как и окситетрациклин [28].

Хотя данные в поддержку их использования ограничены, пенициллины и цефалоспорины иногда используются при лечении акне и могут использоваться в качестве альтернативного лечения. В частности, эти препараты уместны в случае аллергии на другие классы антибиотиков или беременности. Небольшой ретроспективный обзор применения цефалексина показал некоторое клиническое улучшение у пациентов с акне [1, 2].

Побочные эффекты тетрациклинов варьируют в пределах представителей класса. Доксициклин является более фотосенсибилизирующим, чем миноциклин, а также доксициклин чаще вызывает желудочно-кишечные расстройства. Миноциклин связан с шумом в ушах, головокружением и пигментными отложениями в коже, слизистых и на зубах [30, 43].

Побочные реакции включают желудочно-кишечные расстройства, светочувствительность и кожные реакции, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, чаще встречающиеся у пациентов с ВИЧ. Тяжелым осложнением также расстройства кроветворения: нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия и тромбоцитопения [46].

Макролиды – класс антибиотиков, наиболее часто вызывающих желудочно-кишечные расстройства. Эритромицин связан с большей частотой

возникновения диареи, тошноты и дискомфорта в брюшной полости, чем азитромицин. Макролиды способны удлинять интервал QT, который должен учитываться при одновременном применении с другими лекарственными средствами или врожденными синдромами удлиненного QT.

Монотерапия пероральными антибиотиками не рекомендуется. Топические средства лечения могут обеспечить постоянную эффективность в течение месяцев после прекращения антибиотиков [20, 33].

#### **1.4 Гормональное лечение акне: преимущества и риски**

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) были впервые одобрены FDA для контрацепции в США в 1960 году. Они предотвращают овуляцию и беременность за счет угнетения гонадотропин-рилизинг-гормона и, как следствие, высвобождения фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Эти гормоны необходимы для созревания фолликулов и развития овуляции.

Стратегия терапии КОК развивается с 1960 года, и на сегодняшний день доза этинилэстрадиола постепенно уменьшилась с 150 мкг до 10–20 мкг. В качестве гестагенов используются прогестины первого поколения – эстраны (норетиндрон и этинодиол диацетат); второго поколения – гонаны (левоноргестрел и норгестимат); третьего поколения (дезогестрел и гестоден). Прогестины первого, второго и третьего поколения получены из тестостерона и обладают андрогенным потенциалом. Прогестин четвертого поколения – дроспиренон синтезируется не как производный тестостерона и обладает антиандрогенными эффектами. В то время как прогестины различаются по своим андрогенным свойствам, данные свидетельствуют о том, что в сочетании с этинилэстрадиолом суммарный эффект всех КОКов является антиандрогенным [33].

Механизм действия КОК в лечении акне заключается в их антиандрогенных свойствах. Эти средства уменьшают синтез андрогенов на уровне яичников, а также увеличивают уровень полового гормон-

связывающего глобулина, связывающего циркулирующий тестостерон и препятствующего активации рецепторов андрогенов. Кроме того, КОК снижают активность 5-альфа-редуктазы.

Многочисленные рандомизированные контролируемые клинические исследования оценивали эффективность КОКов в лечении акне. Из этих исследований очевидно, что кокки уменьшают количество воспалительных и комедональных поражений кожи [45].

Использование КОК связано с определенными сердечно-сосудистыми рисками. Венозные тромбозы (ВТО) традиционно остаются в центре дебатов по безопасности КОКов. Более высокие дозы этинилэстрадиола связаны с повышенным риском ВТО. Тем не менее, в последние годы некоторые прогестины также оказались в числе факторов риска ВТО. Недавний Кокрановский метаанализ посвящен оральным контрацептивам и венозному тромбозу установил, что любое использование КОКов увеличивает риск ВТО по сравнению с плацебо.

Важно отметить, что базовый риск ВТО у небеременных женщин, не использующих КОК составляет от 1 до 5 случаев на 10'000 женщин-лет.

При применении КОК риск ВТО возрастает от 3 до 9 случаев на 10'000 женщин-лет. Беременные женщины имеют риск ВТО от 5 до 20 случаев на 10'000 женщин-лет, и женщины в течение 12 недель после родов имеют риск ВТО от 40 до 65 на 10'000 женщин-лет. Риск инфаркта миокарда также повышен при применении КОКов. Этот риск сильно связан с курением сигарет и другими факторами риска, такими как сахарный диабет и гипертензия.

ВОЗ сообщает, что КОКы не связаны с повышенным риском инфаркта миокарда у здоровых, нормотензивных женщин, некурящих и не имеющих сахарного диабета, независимо от их возраста [38].

Использование КОК может быть связано с повышенным риском рака молочной железы у некоторых женщин.

Большой метаанализ, включающий данные 53'297 женщин с раком молочной железы и 100'239 случаев контроля, показал повышенный риск рака

молочной железы при применении КОКов. Повышенный риск исчезает через 10 лет после прекращения приема КОКов.

Риск не коррелирует с продолжительностью использования КОК или семейным анамнезом рака молочной железы. Повышенный риск рака молочной железы наибольший у женщин в возрасте до 34 лет, когда общая заболеваемость раком молочной железы находится на самом низком уровне [44].

Риск рака шейки матки может быть увеличен у женщин, использующих КОК. Анализ 24 обсервационных исследований продемонстрировал, что риск развития рака шейки матки возрастает с увеличением продолжительности применения КОКов; риск снижается после прекращения приема КОК. Другой систематический обзор не выявил значительного увеличения риска рака шейки матки среди постоянных пользователей КОКов [39].

Существует обеспокоенность использованием КОКов в подростковом возрасте из-за неблагоприятного эффекта этинилэстрадиола на развитие костей. Применение низких доз эстрогенов в раннем подростковом возрасте может снизить накопление костной массы. Остеопения при использовании КОК не была обнаружена. Однако окончательные выводы еще предстоит сделать. В общем, использование КОКов при акне следует избегать в течение 2 лет после первой менструации или у пациентов младше 14 лет.

В общем, КОКы могут быть включены в комплексное лечение акне. Женщины, нуждающиеся в контрацепции или имеющие меноррагии могут начать прием КОКов в начале лечения акне.

У некоторых пациенток КОК могут быть добавлены к существующему лечению в случае неэффективности предварительной терапии. КОКи могут быть использованы в комбинации с другими пероральными средствами, включая тетрациклины и спиронолактоны.

Существует обеспокоенность по поводу уменьшения эффективности контрацепции при одновременном приеме пероральных антибиотиков и КОКов. Но только рифампицин и гризеофульвин являются единственными

противомикробными средствами, уменьшающими эффективность КОКов; тетрациклины не снижают эффективность КОКов [42].

Женщинам, получающим КОК по поводу акне следует объяснить, что улучшение может не наступить в течение первых месяцев лечения. Поэтому комбинации КОКов с другими препаратами в начале лечения рекомендуются [1–3].

Выбор метода лечения акне в зависимости от степени тяжести заболевания представлен в табл. 1.1.

Таблица 1.1

### Выбор методов лечения акне

Степень тяжести	Лечение	Преимущества	Недостатки
Любой	Фиксированная комбинация адапаллена местно с бензоилом пероксидом местно, наносить на кожу 1 раз в сутки вечером	Местное излечение. Не применяется антибактериальный препарат	Не для применения в период беременности. С осторожностью применять во время грудного вскармливания. Может вызвать раздражение кожи, фоточувствительность, обесцвечивание волос и тканей.
Любой	Фиксированная комбинация третиноина местно с клиндамицином местно наносить на кожу 1 раз в сутки вечером.	Местное лечение	Не для применения в период беременности или грудного вскармливания. Может вызвать раздражение кожи и фоточувствительность
Легкая и средняя степень	Фиксированная комбинация бензоила пероксида местно с клиндамицином местно наносить на кожу 1 раз в сутки вечером.	Местное лечение. С осторожностью можно применять в период беременности и кормления грудью.	Может вызвать раздражение кожи, фоточувствительность, обесцвечивание волос и тканей.
Средняя и тяжелая степень	Фиксированная комбинация	Применение перорального	Не для применения в период беременности и грудного

	<p>местного применения адаполена и бензоила пероксида 1 раз в сутки вечером, а также пероральное назначение лимециклина или доксициклина 1 раз в сутки.</p>	<p>компонента может быть эффективным при лечении отдельных пораженных участков (например, спины). Назначение адекватных курсов стандартной терапии системными антибиотиками и местного лечения является требованием Агентства по регулированию лекарственных средств и продуктов медицинского назначения Великобритании (MHRA) для дальнейшего перорального применения изотретиноина.</p>	<p>вскармливания или у пациентов младше 12 лет. Адапален и бензоил пероксид для местного применения могут вызвать раздражение кожи, фоточувствительность, обесцвечивание волос и тканей. Назначение антибиотиков перорально может вызвать системные побочные явления и развитие стойкости к противомикробным препаратам. Пероральное назначение тетрациклинов может вызвать фоточувствительность.</p>
<p>Средняя и тяжелая степень</p>	<p>Местное назначение азелаиновой кислоты 2 раза в сутки, а также пероральный лимециклин или доксициклин 1 раз в сутки.</p>	<p>Применение перорального компонента может быть эффективным при лечении отдельных пораженных участков (например, спины). Назначение адекватных курсов стандартной терапии системными антибиотиками и местного лечения является требованием Агентства по регулированию лекарственных средств и</p>	<p>Не для назначений в период беременности и грудного вскармливания или у пациентов младше 12 лет. Применение антибиотиков перорально может провоцировать развитие системных побочных явлений и формирование стойкости к противомикробным препаратам. Прием тетрациклинов внутрь может вызвать развитие фоточувствительности</p>



		продуктов медицинского назначения Великобритании (MHRA) для дальнейшего перорального применения изотретиноина	
--	--	---	--

Как свидетельствуют данные таблицы, наряду с бензоила пероксидом, адапалленом, азелаиновой кислотой местно назначают антибиотики, количество и сила действия которых зависит от тяжести заболевания.

### **Выводы к разделу 1**

1. Проанализированы этиологические причины акне. Изучены основные направления его фармакокоррекции.
2. Изучены психосоматические аспекты возникновения угревой сыпи.
3. Исследованы принципы, основные направления и риски гормональной терапии акне.

## РАЗДЕЛ 2

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В работе использованы библиосемантические, маркетинговые методы исследований. В аспекте исследуемой проблемы изучены материалы «Государственного реестра лекарственных средств Украины», Протокола оказания медицинской помощи больным вульгарными угрями. Приложение к приказу Минздрава №312 от 08-05-2009, положений руководства Американской академии дерматологии по лечению пациентов с вульгарным акне и «Руководства по лечению пациентов с угревой болезнью (acne vulgaris) в пределах первичной и специализированной медицинской помощи» (Великобритания). С использованием фармакотехнологических методов разработана технология и исследованы показатели качества ряда экстемпоральных суспензий для комплексной терапии акне.

Физико-химические, органолептические, технологические характеристики, которые разрешают в полной мере объективно оценивать качество ЕЛП [6–8, 18, 19,23, 32, 40].

#### 2.1 Объекты исследования

Данная магистерская работа была направлена на усовершенствование состава экстемпорального лекарственного средства «Молочко Видаля», которое используется для каждого нанесения в комплексной терапии акне [16, 40, 50].

##### **Кислота салициловая. (ГФУ 2.0, Т. 2, с 581)**

**Описание.** Кристаллический порошок белого или свитого белого цвета, белые, или бесцветные игольчатые кристаллы.

**Растворимость.** Мало растворима в воде, легко растворима в этаноле (96%).

**Условия хранения.** В защищенном от света месте.

**Серa осаждена для наружного применения- Sulphur for external use**

(ДФУ 1.0, Т. 3 с. 450) Согласно требованиям ГФУ данное действующее вещество должно содержать не менее 99,0% и не более 101,0 % субстанции.

**Описание. Порошок из желтого цвета.**

**Растворимость.** Практически не растворима в воде, растворима в углероде в дисульфиде, мало растворима в растительных маслах.

Размер большинства частиц не превышает 20 мкм, а размер почти всех частиц не превышает 40 мкм.

**Условия хранения.** В защищенном от света месте.

**Хлорамфеникол (ДФУ 2.0, Т. 2, 675)**

**Описание.** Мелкий кристаллический порошок белого, серовато-белого или желтовато-белого цвета, или мелкие кристаллы или игольчатые, или продолговатые пластинки.

**Растворимость.** Не достаточно растворим в воде, просто растворим в этаноле (96 %) и пропиленгликоле.

**Хранение.** В защищенном от света месте.

**Камфорный спирт - Spiritus camphoratus (ДФУ 1.2, Т. 3 с. 598–599)**

Комфора рацемическая 10 г

Этанол (70 %) до 100 мл

Препарат должен отвечать требованиям статьи «Жидкие лекарственные средства для внешнего приложения» и нижеприведенным требованиям.

Содержимое камфоры (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O). Не менее 95 мг/мл и не больше 105 мг/мл.

**Описание.** Прозрачная, бесцветная жидкость со специфическим запахом камфоры.

**Хранение.** В защищенном от света месте, при температуре от 8 до 15 оС.

**Борная кислота – Acidum boricum (ДФУ 1,0 Т. 3 с. 392)**

Кислота борная содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 %. НЗВОЗ

**Описание.** Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета, или бесцветные, блестящие, жирные на ощупь пластинки.

**Растворимость.** Растворимая в воде Р, 96 % в спирте Р, легко растворимая в кипящей воде Р и глицерине (85 %) Р.

**Хранение.** При температуре не выше 25 оС.

**Этанол 96 % - Ethanol (96 %)** (ДФУ 1.0, Т. 3 с. 339)

Согласно требованиям ГФУ данная действующее вещество должно содержать при температуре 20 оС не менее 95,1% об/о (92,6% м/м ) и не более 96,9% об/о (95,2% м/м )  $C_2H_6O$  (М. г. 46,07), рассчитанного из относительных плотностей с использованием алкоголеметрических таблиц, а также воду.

**Описание.** Бесцветная, прозрачная, летучая, легковоспламеняющаяся жидкость. Гигроскопическая.

**Растворимость.** Смешивается с водой и метиленхлоридом.

**Хранение.** В защищенном от света месте.

**Вода чистая - Aqua purificata**

(ДФУ 1.0, Т. 3 с. 308) [8]

**Описание.** Прозрачная, бесцветная жидкость безвкусна и запаха.

**Хранение.** Вода очищенная хранится в течение 3 суток в плотно закрытых контейнерах в условиях, которые делают невозможным развитие микроорганизмов.

**Мыло зеленое, мыло калийное – Sapo viridis / Sapo kalinus viridis**

Данная субстанция не является фармакопейной.

Получают путем щелочного гидролиза жиров, относящегося к анионным мылам (анионные детергенты). Содержание воды в мыле должно быть не более 45 %, а жирных кислот — не менее 40 %.

**Описание.** Темно-бурая или зеленоватая масса со слабым мыльным ароматом.

**Растворимость.** Легко растворяется в 1:4 части холодной воды или спирта, 1:2 части горячей воды. При этом образуется почти прозрачная сильнопенистая при взбалтывании жидкость, которая имеет щелочную реакцию.

**Хранение.** Мыло зеленое необходимо хранить в хорошо закупоренной таре в прохладном месте. Поскольку мыло зеленое гигроскопично, верхние слои могут иметь более жидкую консистенцию.

**Срок годности.** Составляет 10 лет, после переконтроля срок продлевают на 5 лет.

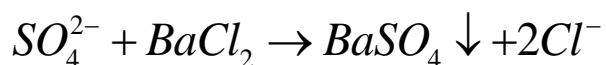
## 2.2 Методы исследований

Идентификация:

**Сера осаждена для наружного применения.** После отстаивания суспензии, осадок образовавшийся необходимо выпарить.

А. Сухой остаток при нагревании на воздухе горит голубым пламенем с выделением серы диоксида, которая окрашивает влажную синюю лакмусовую бумагу Р в красный цвет.

В. 0,1 г раствора нагревают из 0.5 мл бромной воды до обесцвечивания раствора, добавляют 5 мл воды Р и фильтруют. Полученный раствор дает реакцию (а) на сульфаты. Образуется белоснежный мелкокристаллический осадок.



**Камфорный спирт.** После отстаивания взвеси, осадок образовавшийся необходимо испарять.

А. Ультрафиолетовый диапазон поглощения испытанного раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 240 нм до 340 нм обязан иметь максимум по длине волны (290±2) нм.

В. К 1 мл препарата добавляют 1 мл раствора 10 г/л ванилина Р в кислоте серной Р; появляется красная расцветка.

С. К 0,5 мл препарата добавляют 5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и 2 мл 0,05 М раствора йода; появляется запах йодоформа и постепенно образуется желтый осадок.

**Борная кислота.** После отстаивания суспензии, образовавшийся осадок необходимо испарять в фарфоровой чашке на водяной бане.

А. Сухой остаток, который образовался в результате выпаривания, растворяют в 5 мл метанола Р, добавляют 0,1 мл кислоты серной Р и раствор поджигаем; пламя имеет зеленое обрамление.

**Салициловая кислота.** После отстаивания суспензии 1,0 осадка растворяют в 0,05 М растворе натрия гидроксида, при необходимости нейтрализуют и доводят водой до 20 мл. К 1 мл полученного раствора добавляют 0,5 мл железа (III) хлорида. Появляется фиолетовое окрашивание. Не исчезает при добавлении 0,1 мл уксусной кислоты.

**Хлорамфеникол.** После отстаивания суспензии 0,010 осадка растворяют в этаноле (50 %), добавляют 3 мл раствора 10 г/л хлорида кальция 0,050 цинка порошка и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. Полученный горячий раствор фильтруют, охлаждают и прибавляют 0,1 мл бензоилхлорида. Взбалтывают в течение 1 мин. Добавляют 0,5 мл раствора железа (III) хлорида и 2 мл хлороформа. Водный слой должен окрашиваться в цвет от светло-фиолетово-красного до пурпурного.

**Этанол 96%.** Субстанция должна отвечать требованиям относительно относительной плотности, отмеченным в разделе «Испытания на чистоту».

В. Инфракрасный спектр субстанции должен соответствовать эталонному спектру ГФУ этанола (96 %).

С. 0,1 мл субстанции смешивают в пробирке из 1 мл раствора 10 г/л калия перманганата Р и 0,2 мл серной разведенной Р. Пробирку сразу накрывают фильтровальной бумагой, смоченным свежеприготовленным раствором, который содержит 0,1 г натрия нитропруссиды Р и 0,5 г пиперазина гидрата Р в 5 мл воды Р; Через несколько минут на бумаге образуется интенсивная голубая расцветка, которая бледнеет через 10-15 мин.

Д. К 0,5 мл субстанции добавляют 5 мл воды Р, 2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р, затем медленно добавляют 2 мл 0,05 М раствора йода; В течение 30 мин образуется желтый осадок.

**Количественное определение:**

**Сера осажденная.** Суспензию фильтруют через предварительно взвешенный бумажный фильтр. Осадок, который остался на фильтровальной бумаге, в дальнейшем подлежит высушиванию, которое проводят с помощью сушильного шкафа, высушивания проводят до тех пор, пока осадок не будет иметь постоянной массы.

Остаток после высушивания растворяют в 50 мл 0,5 М спиртового раствора калия гидроксида и 10 мл воды очищенной. Колбу размещают на кипящей водяной бане и нагревают до растворения серы и полного выпаривания спирта этилового. К расплавленной сере добавляют очищенную воду в объеме 40 мл, в колбу вставляют воронку и содержимое колбы продолжают нагревать в течение 10 минут. К горячему раствору осторожно добавляют небольшими порциями при постоянном перемешивании по 4 мл пергидроля до полного его обесцвечивания. Когда раствор станет прохладным воронку промывают очищенной водой, добавляют несколько капель раствора метилового оранжевого и излишек раствора 0,5 М калия гидроксида хлористоводородную кислоту к появлению ярко-оранжевой расцветки.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Количественное содержание серы (X, г) в суспензии можно рассчитать с помощью следующей формулы:

$$X, г = \frac{(V_{к.д.} - V_{осн.д.}) \cdot T \cdot K \cdot m_{за.протисом}}{m_{нав.}}$$

где:

$V_{к.д.}$  - объем раствора 0,5 М раствора калия гидроксида, потраченного на титрование в контрольном опыте, мл;

$V_{о.о.}$  - объем раствора 0,5 М раствора калия гидроксида, потраченного на титрование в опыте с навеской, мл;

$K$  - коэффициент поправки к молярности титрованного раствора 0,5 М раствора калия гидроксида;

$T$  – титр раствора, мг/мл;

тнов. - масса навески остатка на фильтровальной бумаге, взятой для титрования, г.

$T_{\text{по прописи}}$  - масса суспензии по прописи, в г.

1 мл 0,5 М раствора калия гидроксида соответствует 0,008017 г серы.

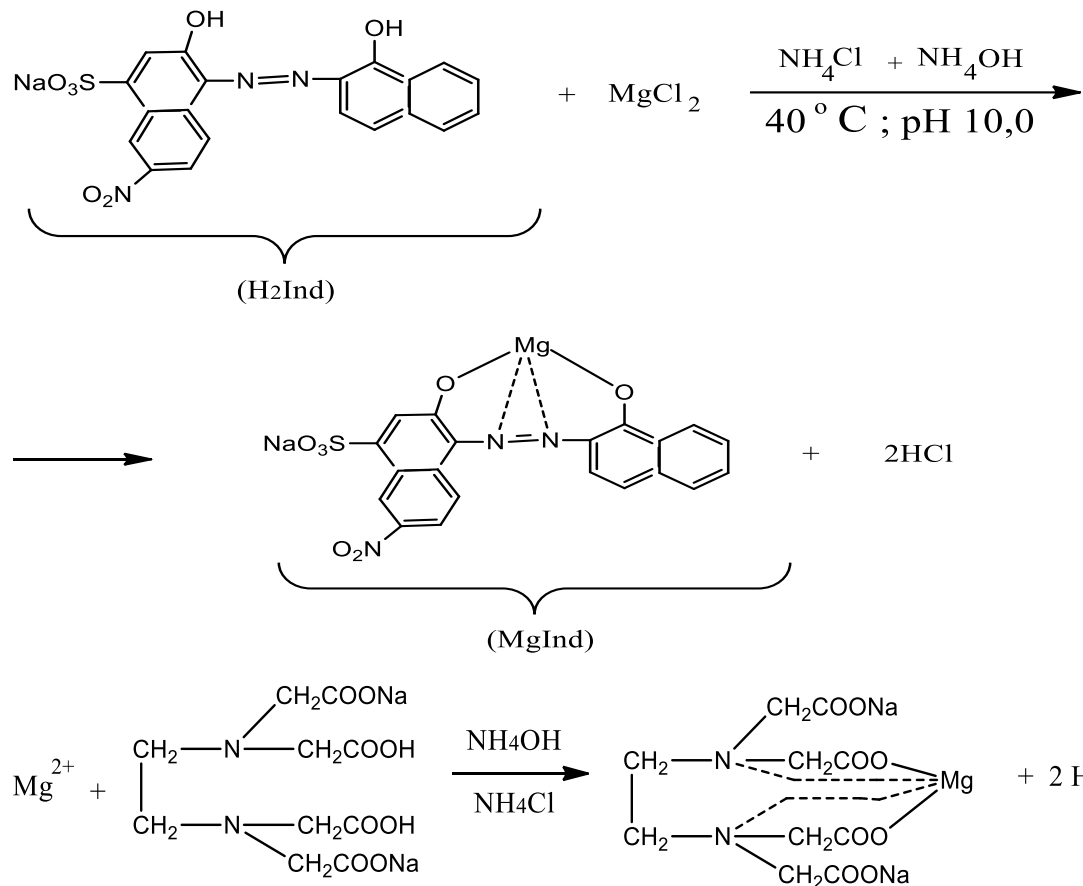
Для расчета поправочного коэффициента молярной концентрации титрованного раствора необходимо воспользоваться следующей расчетной формулой:

$$K = \frac{c_{\text{практична}}}{c_{\text{теоретична}}}$$

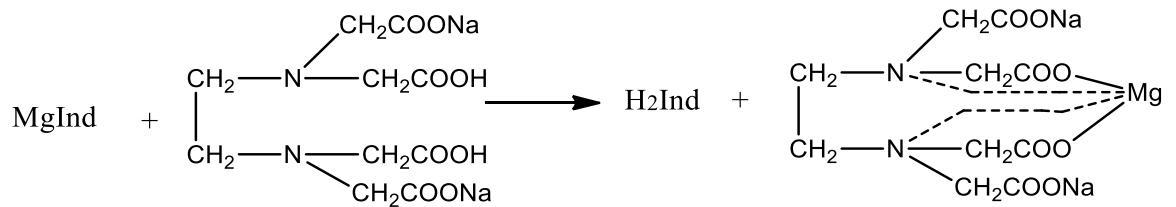
где:

Практическая – теоретическая молярная концентрация вещества эквивалента титранта, моль/дм<sup>3</sup>, моль/л;

Теоретическая – практическая молярная концентрация вещества эквивалента титранта, моль/дм<sup>3</sup>, моль/л.







Титр натрия эдетата при магнии сульфатом гептагидратом, рассчитывают по формуле:

$$s = 1 \quad T_{NaEDTA/MgSO_4} = \frac{C_{MNaEDTA} \cdot M.M.MgSO_4 \cdot s}{1000} \text{ г / мл}$$

где:

СМ – молярная концентрация титрованного раствора, моль/л;

М. м – молекулярная масса определяемого вещества, г/моль;

s – стехиометрическое соотношение – количество молей определяемого вещества, которое реагирует с одним молем титранта.

**Камфорный спирт.** Суспензию фильтруют через предварительно взвешенный бумажный фильтр. Осадок, который остался на фильтровальной бумаге, в дальнейшем подлежит высушиванию, которое проводят с помощью сушильного шкафа, высушивания проводят до тех пор, пока осадок не будет иметь постоянной массы.

Испытанный раствор. 1,0 г препарата растворяют в 96% спирте Р и доводят объем раствора 96% спиртом Р до 50,0 мл.

Раствор сравнения. 0,20 г ФСЗ камфоры рацемической растворяют в 96% спирте и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения измеряют в максимуме за длины волны 290 нм, используя в качестве компенсационного раствора 96 % спирт Р.

Содержимое камфоры, в миллиграммах, вычисляют по формуле:

$$X(\text{мг}) = \frac{A_1 \cdot m \cdot 5 \cdot 1000}{A_0 \cdot 1 \cdot 100}$$

где:

A1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

$A_0$  – оптическая плотность раствора сравнения;

**Хлорамфеникол.** После отстаивания суспензии и высушивания 0,1 осадка растворяют в воде и доводят объем раствора тем самым растворителем до 500 мл. 10 мл полученного раствора доводят водой до объема 100 мл. Оптическую плотность получаемого раствора измеряют в максимуме при длине волны 278 нм. Содержание хлорамфеникола рассчитывают, используя удельный показатель поглощения, равный 297.

**Борная кислота.** Определения количественного содержания борной кислоты в суспензии проводят после предварительной подготовки экстемпоральной врачебной формы, которая включает в себя стадию фильтрования.

Тонкую навеску препарата 5,0 г растворяют при нагревании в вместимостью 100 мл воды Р, которая содержит 15 г маннита Р, и титруют 1 М раствором натрия гидроксида до появления розовой расцветки, используют в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина Р.

Численное содержание борной кислоты ( $X$ , г) в суспензии можно рассчитать с помощью следующей формулы:

$$X, г = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot m_{\text{за.прописом}}}{m_{\text{нав.}}}$$

где:

$V$  – объем раствора 1 М раствора натрия гидроксида, потраченного на титрование исследуемой навески фильтрата, мл;

$K$  - коэффициент поправки к молярности титрованного раствора 1 М раствора натрия гидроксида;

$T$  – титр раствора 1 М раствора натрия гидроксида по борной кислоте, мг/мл;

$m_{\text{нав.}}$  – масса навески остатка на фильтровальной бумаге, взятой для титрования, г.

$T_{\text{по прописи}}$  – масса суспензии по прописи, в г.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 61,83 мг  $\text{H}_3\text{BO}_3$ .

Для расчета поправочного коэффициента молярной концентрации титрованного раствора необходимо воспользоваться следующей расчетной формулой:

$$K = \frac{C_{\text{практична}}}{C_{\text{теоретична}}}$$

где:

Практическая – теоретическая молярная концентрация вещества эквивалента титранта, моль/дм<sup>3</sup>, моль/л;

Теоретическая – практическая молярная концентрация вещества эквивалента титранта, моль/дм<sup>3</sup>, моль/л.

**Салициловая кислота.** После отстаивания суспензии 1,0 сухого осадка растворяют в 30 мл этанола 96 %, добавляют 20 мл в воде очищенной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора феноловый красный.

## Выводы к разделу 2

1. Изучены АФИ и вспомогательные вещества для разработки состава экстемпоральной суспензии для лечения акне.
2. Представлены современные методы физико-химического, фармакотехнологического анализа для контроля качества разработанного ЭЛП.

### РАЗДЕЛ 3

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ

### 1.1 Маркетинговый анализ производства лекарственных препаратов для лечения акне

Актуальность изучения акне (*Acne vulgaris*) обусловлена широким распространением среди лиц молодого и среднего возраста и хроническим течением заболевания, резистентностью к общепринятой терапии, нарушением у больных психоэмоционального статуса и социальной адаптации. Акном страдает 9,4 % населения мира, из-за чего это заболевание остается одной из самых распространенных проблем в практике врача-дерматовенеролога и косметолога. У 64 и 43% лиц акне сохраняется до 20-30 лет соответственно, а суицидальные мысли более распространены у тех, кто имеет тяжелые формы акне, чем легкие. В США стоимость акне составляет более 3 млрд дол. в год с точки зрения лечения и потери продуктивности [27].

По способу применения препараты подразделяются на наружные (местные) и системные, влияющие на образование кожного сала, удаляют отшелушенный фолликулярный эпителий, бактерицидно и бактериостатически действуют на кожную флору. Лечение посредством комбинации наружных и системных препаратов позволяет влиять на различные формы заболевания, иногда и при выраженных деструктивных процессах.

Согласно Протоколу оказания медицинской помощи больным вульгарными угрями. Приложение к приказу Минздрава №312 от 08-05-2009, положений руководства Американской академии дерматологии по лечению пациентов с вульгарным акне и Руководства по лечению пациентов с угревой болезнью (*acne vulgaris*) в пределах первичной и специализированной медицинской помощи (Великобритания), В Украине используются

следующие фармакотерапевтические группы и лекарственные средства [48–53].

Для уменьшения фолликулярного гиперкератоза используют: бензоил пероксид, третиноин (синтетический ретиноид), азелаиновую кислоту, салициловую кислоту, резорцин. Для предотвращения размножения бактерий – бензоила пероксид, третиноин, азелаиновую кислоту, эритромицин, клиндамицин. Антибиотики давно применяются для местной терапии акне, при этом наиболее часто используются препараты на основе эритромицина и клиндамицина. Их эффективность при лечении акне связана прежде всего с антибактериальной активностью в отношении *Propionibacterium acnes*, и, в меньшей степени, *Staphylococcus epidermidis*.

Ведущие отечественные фармацевтические предприятия Украины (АО «Фармацевтическая фирма «Дарница», ПАО «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод», АО «Фармак», ЧАО «Биолик», ООО «КУСУМ ФАРМ», ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», ПАО «Химфармзавод «Красная звезда» и др.) выпускают незначительный ассортимент жидких лекарственных препаратов для лечения дерматологических заболеваний кожи (рис.3.1).



Рис. 3.1 Распределение суспензионных препаратов по отечественным фармацевтическим производителями

Расширение его происходит за счет вывода на рынок Украины препаратов ведущих фармацевтических фирм мира (Фармасайнс Инк., Канада; ЛЕО Фарма А/С, Дания; ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия; Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Индия; ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лимитед).

По АТС-классификации препараты для лечения акне относятся к группе D «Препараты для лечения заболеваний кожи», включающей: D10 «Препараты для лечения угревой сыпи», D10A «Местные средства для лечения акне», D10AF «Противомикробные препараты для лечения акне», D10AF51 «Клиндамицин, комбинации», D10 B «Преператы для системного лечения акне» и D10 BX «Прочие препараты для системного использования при акне».

Среди производителей препаратов группы D10A «Местные средства для лечения акне» – Украина, Индия, Дания и др. (рис.3. 2).

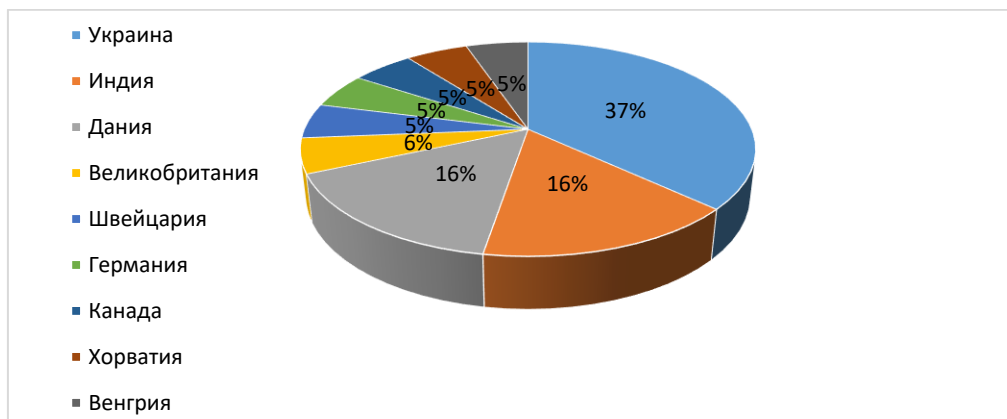


Рис. 3.2 Производители препаратов группы D10A «Местные средства для лечения акне»

Относительно классификации препаратов для терапии акне по лекарственным формам можно констатировать следующее (рис. 3.2).

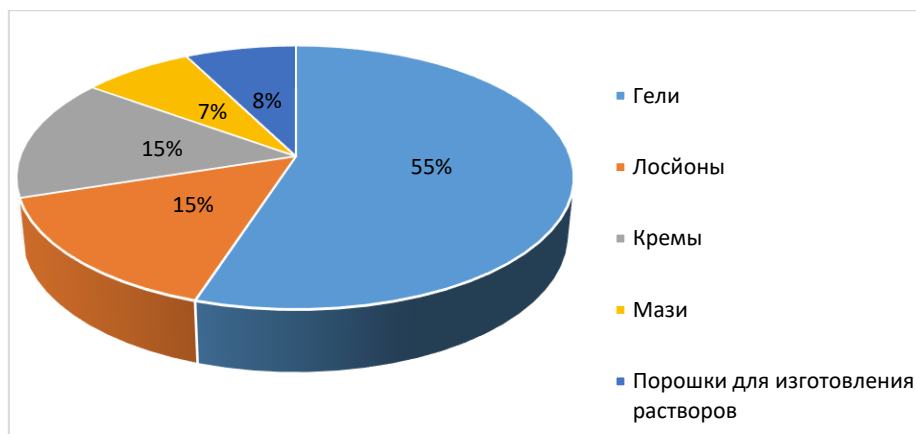


Рис. 3.3 Классификация препаратов для терапии акне по лекарственным формам

Наибольшую долю в ассортименте исследуемой группы препаратов составляют гели – 55 %, кремы и лосьоны – 15 %, около 7,5 % приходится на мази и порошки для приготовления раствора. Из всех перечисленных препаратов только серная мазь проста содержит серу в количестве 33 %.

В качестве специфических для системного лечения акне используются препараты группы D10B – капсулы Роаккутан (Jadran - Галенский лабораторий dd, Швейцария) и Акнетин (Roche, Бельгия), содержащие изотретиноин.

Важным условием стабильности спроса на лекарственные препараты является их ценовая доступность широкому кругу населения. Учитывая это, большое значение при решении вопросов по выпуску лекарственных препаратов имеет ценовая конкурентоспособность предлагаемых лекарств. С этой точки зрения привлекательны экстемпоральные лекарственные средства.

Среди экстемпоральных лекарственных средств, назначаемых врачами при дерматологических заболеваниях, наиболее распространены суспензии, преимущества которых заключаются в: удобстве применения, пролонгировании терапевтического эффекта, повышении биодоступности малорастворимых и одновременное использование несовместимых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), маскировки; повышение стойкости к разрушению АФИ вследствие гидролиза; введение (или отказ от них)

консервантов и стабилизаторов; возможности использования различных носителей и растворителей и их комбинирования. Анализ современной рецептуры аптек показал, что суспензии для наружного применения чаще всего изготавливают на комбинированных растворителях (очищенная вода, этанол, глицерин, эфир и т.п.) [5,10].

### 3.2 Анализ активных фармацевтических ингредиентов в составе экстемпоральных суспензий для лечения акне

Суспензии должны отвечать требованиям монографий ГФУ 2.0 «Жидкие лекарственные средства для наружного применения», «Жидкие лекарственные средства для орального применения», «Oral suspensions» (USP), «Liquid preparation for oral use» (European Pharmacopoeia) [6–8, 32,40].

С целью расширения ассортимента препаратов для комплексной фармакокоррекции акне был проведен анализ экстемпоральной рецептуры суспензий, которые чаще всего прописывают врачи-дерматологи при лечении угревой болезни. В аптеках Донецкой области были проанализированы 316 рецептурных прописей, среди которых суспензии для лечения дерматологических заболеваний кожи экстемпорального изготовления составляли 23 позиции (рис. 2).

Анализ компонентного состава показал, что отобранные прописи дерматологических взвесей содержат от 5 до 12 компонентов [4] (рис. 3.4)



Рис. 3.4 Частота использования АФИ в составе экстемпоральных лекарственных средств для лечения акне



Анализ компонентного состава суспензий свидетельствует, что составной частью большинства прописей является сера осажденная – в 17 прописях; в 13 – кислота борная, в 11 – кислота салициловая; в 9 – цинка оксид, в 6 – тальк, крахмал и несколько АФИ в различных сочетаниях и соотношениях. Более половины прописей содержат антибактериальные средства группы J01 по классификации АТХ: левомецетин – 6, эритромицин – 5, канамицин и клиндамицин – по 1, цефазолин – 3, а также производные имидазола (орнидазол, метронидазол, трихопол), 7 прописей бисептол, норсульфазол); 2 прописи – дексаметазон, 3 – антигистаминные (димедрол), 3 – противомикробные (резорцин) средства, 8 прописей содержат отдельно или в комбинации ментол, тимол, анестезин, 3 прописи содержат ихтиол или деготь.

Проанализированные прописи суспензий содержат 1–4 растворителя в разных комбинациях. Этанол прописывается в концентрациях 40, 70, 96 %. Используются также растворители: глицерин, спирт камфорный, эфир медицинский, димексид, хлороформ.

В результате проведенного анализа ассортимента препаратов для комплексной фармакокоррекции акне, нами выбрано для усовершенствования экстемпоральной рецептуры прописи суспензий местного действия для лечения угревой болезни (табл. 3.1).

Таблица 3.1

### Экстемпоральные прописи суспензий для комплексной терапии

#### акне

Rp.: Sulfuris 4,0 Laevomycetini 3,0 Resorcini 1,0 Acidi salicylici 0,5 Sol. Acidi borici 2% 30 ml Ethanoli 40 ml Хлороформия 5,0 M.D.S. Протирать кожу лица	Rp.: Clindamycini 1,0 Acidi salicylici 1,0 Acidi borici 1,0 Metronidazoli 3,0 Sulfuris 3,5 Ethanoli 70% 50 ml M.D.S. Протирать кожу лица	Rp.: Ethanoli 70% 50 мл Sulfuris 4,0 Streptocidi 5,0 Resorcini 1,0 Acidi salicylici Acidi borici ana 1,5 Хлороформия 5,0 M.D.S. Протирать кожу лица	Rp.: Anaesthesini 2,0 Ethanoli 96o 5ml Zinci oxydi Talci Amyli ana 15,0 Glycerini 20,0 Aquaе purificatae ad 125 ml M.D.S. Протирать кожу лица
--	---	--	--

Терапия акне – процесс длительный и требующий комплексного подхода и разнонаправленного действия, как общего, так и местного.

### 3.3 Анализ требований мировых фармакопей к активным фармацевтическим ингредиентам и вспомогательным веществам, используемым в составе экстемпоральных суспензий для лечения акне

АФИ и вспомогательные вещества, входящие в состав исследуемых экстемпоральных суспензий для комплексной терапии акне, их фармакотерапевтическое действие, монографии на которые включены в ГФУ, Европейскую и Американскую Фармакопеи, приведены в табл. 3.2.

Таблица 3.2

#### АФИ и вспомогательные вещества изучаемых экстемпоральных суспензий для комплексной терапии акне

Компонент	Нормативная документация	Содержимое	Фармакологическое действие
Сера для наружного применения Precipitated sulfur, sublimed sulfur Sulphur for external use	ГФУ 2.0, Т. 2, С. 590  USP P.331  European Pharmacopoeia 6.0 P. 2998	Не менее 90,0 и не более 101,0 %	Кератолитическое и противопаразитарное действие
Кислота салициловая Salicylic acid	ГФУ 2.0, Т. 2, С. 581  USP P.312 European Pharmacopoeia 6.0 P. 2859	Не менее 90,0 и не более 101,0%	Антисептическая, раздражающая, кератолитическая, отвлекающая
Метронидазол Metronidazole	ГФУ 2.0, Т. 2, С. 452 USP P.246 European Pharmacopoeia 6.0 P. 2414	Не менее 99,0 и не более 101%	Антибактериальный и антипротозойный препарат группы нитромидазола. Активен в отношении <i>Trichomonas vaginalis</i> ,

			<i>Entamoeba Histolitica</i> и лямблий. Оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении анаэробных бактерий ( <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Eubacterium spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> ).
Левомецетин Chloramphenicol	ГФУ 2.0, Т. 2, С. 675 USP P.123 European Pharmacopoeia 6.0 P. 1492	Не менее 98.0% и не более 102.0% в пересчете на сухое вещество	Оказывает бактериостатическое действие. Активен к грамположительным (стафилококки и стрептококки) и грамотрицательным коккам (гонококки, менингококки), многим бактериям (кишечная и гемофильная палочки, сальмонеллы, шигеллы, клебсиелы, серации, иерсинии, протеи), риккетсиям, спирохетам. Активен в отношении штаммов, устойчивых к пенициллину, стрептомицину, сульфаниламидам.
Кислота борная Boric acid	ГФУ 2.0, Т. 2, С. 97 European Pharmacopoeia 6.0 P. 1327 USP P.94	Не менее 99,0 и не более 100,5 %	Антисептическое и фунгистатическое действие
Клиндамицин (Клиндамицин фосфат) Clindamycin phosphate	ГФУ 2.0, Т. 2, С. 362 European Pharmacopoeia 6.0 P. 1570 USP P.131	Не менее 95,0 % и не более 102,0 % (безводное вещество)	Оказывает бактериостатическое действие, а в более высоких концентрациях бактерицидное. Активен в отношении аэробных грамположительных кокков, включая <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> (в том числе штаммы, продуцирующие и не продуцирующие

			<p>геницилиназу);  <i>Staphylococcus spp.</i> (за исключением <i>Streptococcus faecalis</i>), <i>Streptococcus pneumoniae</i>;          анаэробные грамотрицательные бактерии, включая <i>Bacteroides spp.</i> (в том числе <i>B. fragilis</i>, <i>B. melaninogenicus</i>), <i>Fusobacterium spp.</i>;          анаэробные грамположительные неспоротворные бактерии, включая <i>Propionibacterium</i>, <i>Eubacterium</i>, <i>Actinomyces</i>;          анаэробные и микроаэрофильные грамположительные коки, включая <i>Peptococcus spp.</i>, <i>Peptostreptococcus spp.</i>          К препарату чувствительны <i>Chlamydia trachomatis</i></p>
Этанол 96 % Ethanol (96 %)	ГФУ 2.0, Т. 2, С. 233 Pharmacopoeia 6.0 P. 1829	Не менее 95,1 (92,6 % м/м) и не более 96,9 об/об (95,2 % м/м) спирта М.М 46.07	Антисептическое действие. Растворитель
Стрептоцид Sulfanilamide	ГФУ 2.0, Т. 2, С. 599 Pharmacopoeia 6.0 P. 2911	Не менее 99.0 % и не более 101.0 % 4-аминобензолсульфонамида в пересчете на сухое вещество	Противомикробное действие
Резорцин Resorcinol	ГФУ 2.0, Т. 2, С. 573 USP P.306 Pharmacopoeia 6.0 P. 2815	Не менее 98,5 % и не более чем эквивалент 101,0 % бензол-1,3-диола в пересчете на сухое вещество	Антисептическое, кератолитическое, фунгицидное действие
Тальк Talc	ГФУ 2.0, Т. 2, С. 603 European Pharmacopoeia 6.3 P. 4321 USP P.334	Чистый тальк имеет формулу $Mg_3[Si_4O_{10}](OH)_2$ (м.м. 379.3). Субстанция может содержать различные количества	Обволакивающее, подсушивающее действие

		сопутствующих минералов, среди которых преобладают хлориты (гидратированные алюминия и силикаты магния), магнезит (магния карбонат), кальцит (кальция карбонат) и доломит (кальция и магния карбонат).	
Цинка оксид Zinc oxide	European Pharmacopoeia 6.3 P. 3253	Не менее 99,0 и не более 100,5 %	Вяжущее, адсорбирующее, подсушивающее, антисептическое действие. Уменьшает выраженность экссудативных процессов
Вода очищенная Water purified	ГФУ 2.0, Т. 2, С. 129 European Pharmacopoeia 6.3 P. 4344 USP P.359		Универсальный растворитель
Глицерин Glycerol Glycerin	ГФУ 2.0, Т. 2, С. 162 European Pharmacopoeia 6.3 P. 1987 USP P.191	Не менее 98,0% м/м и не более 101,0% м/м (безводная вещество)	Смягчающее действие. Растворитель

Хотя сера и резорцин использовались много лет в лечении акне, доказательства по рецензируемой литературе, подтверждающей их эффективность, отсутствуют.

Салициловая кислота – комедолитическое средство, отпускаемое в безрецептурном порядке с концентрацией действующего вещества от 0,5 до 2 % для терапии акне. Клинические испытания, демонстрирующие эффективность салициловой кислоты при акне, ограничены.

В Руководствах «Акне. Клинические указания МЗ Украины» отмечено, что салициловая кислота имеет умеренную эффективность в лечении акне. Ее используют в течение многих лет для лечения акне, хотя существуют некоторые исследования ее безопасности и эффективности, имеющие

надлежащий дизайн. Комедолические свойства салициловой кислоты считаются менее мощными, чем действие местных ретиноидов. Это часто используется, когда пациенты плохо переносят местные ретиноиды из-за развития раздражения кожи [1].

Гель левомицетина и препараты цинка внесены в «Протокол оказания медицинской помощи больным вульгарными угрями».

Целесообразность и эффективность применения клиндамицина при наружном лечении камедонного акне нашла свое широкое отражение в доказательных литературных источниках.

Сведения о применении борной кислоты, стрептоцида, метронидазола, талька, крахмала и хлороформа в доказательной литературе (Протоколах лечения, клинических рекомендациях) отсутствуют.

### 3.4 Фармакотехнологические исследования экстемпоральной суспензии для лечения акне

На основании частоты использования АФИ в ЭЛП для лечения акне был предложен состав экстемпоральной суспензии, содержащий серу осажденную, спирт камфорный, кислоту борную, кислоту салициловую и хлорамфеникол (левомицетин) (табл. 3.3).

Изготовления суспензии проводили по двум вариантам технологии, с использованием мыла калийного (зеленого мыла) в качестве стабилизатора и без него (рис.3.5–3.6).

Таблица 3.3

#### Составы экстемпоральной суспензии для местного лечения акне

<p>Rp.: Sulfuris praecipitati 3,0            Spiritus camphorati 3 ml            Acidi borici            Acidi salicylici            Chloramphenicoli ana 0,5            Ethanol 96 % 15 ml            Aquae purificatae ad 50 ml            Misce. Da.            Signa: Наружно при угревой болезни</p>	<p>Rp.: Sulfuris praecipitati 3,0            Spiritus camphorati 3 ml            Acidi borici            Acidi salicylici            Chloramphenicoli ana 0,5            Ethanol 96 % 15 ml            Saponis viridis 0,3            Aquae purificatae ad 50 ml            Misce. Da.            Signa: Наружно при угревой болезни</p>
---	--



Рис. 3.5 Технологическая схема суспензии с использованием мыла калийного

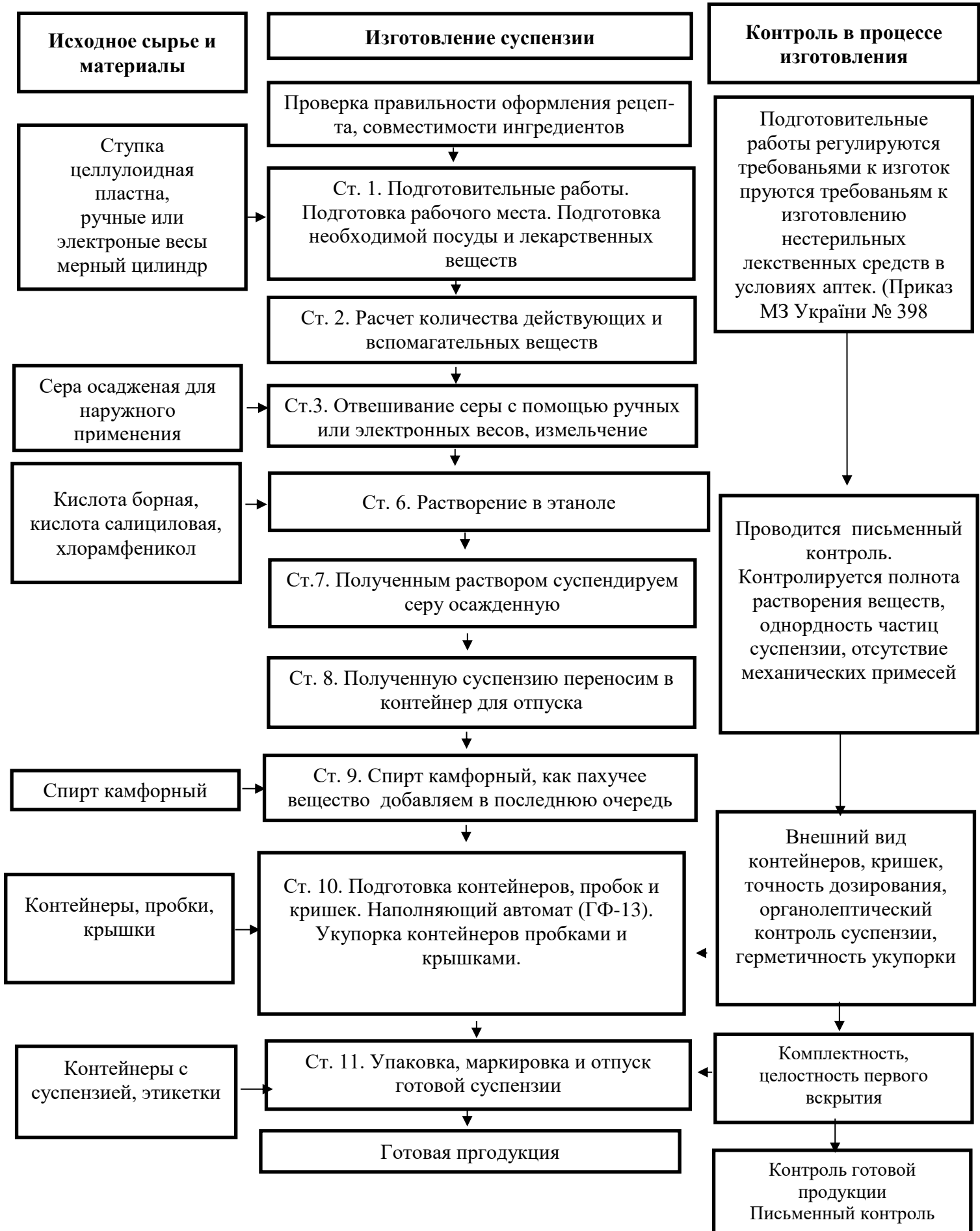


Рис. 3.6 Технологическая схема суспензии без использования мыла калийного



Оценку качества суспензий проводили по следующим показателям: однородность частиц дисперсной фазы, время отстаивания, ресуспендируемость, сухой остаток.

Однородность частиц дисперсной фазы определяли при микроскопировании. Не должно быть неоднородных больших частиц. Размер частиц должен отвечать отмеченному в частных статьях.

Время отстаивания определяли по величине отстоянного слоя при хранении судят о стойкости суспензий. Чем меньше высота отстоянного слоя, тем выше стойкость [11, 16, 41].

При нарушении стойкости суспензий они должны возобновлять равномерное распределение частиц по всему объему после 24 часов хранения при взбалтывании в течение 15–20 секунд, после трех суток хранения – в течение 40–60 секунд.

Сухой остаток определяли с целью проверки точности дозирования суспензий. Для этого отмеряют необходимое количество суспензии, высушивают и устанавливают массу сухого остатка.

Отклонение в массе действующих веществ в 1 г (мл) суспензии не должно превышать  $\pm 10\%$ .

Все суспензии отпускают в флаконах из бесцветного стекла, чтобы можно было видеть результаты взбалтывания, с дополнительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

Хранят суспензии в прохладном месте. Как свидетельствуют результаты наблюдений, образец суспензии с калийным мылом имеет меньшую высоту отстоявшегося слоя, в отличие от суспензии без стабилизатора.

Показатель ресуспендируемости образца с калийным мылом после 24 часов хранения составила 6 секунд (5–6 встряхиваний), образца без стабилизатора – 9 секунд (8–10 встряхиваний).

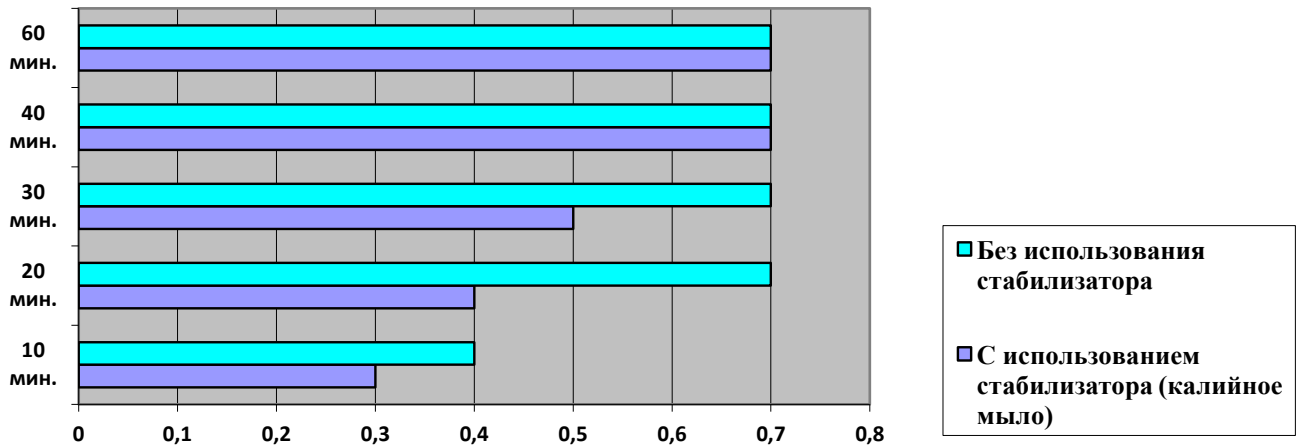


Рис. 3.7 Высота отстоявшегося слоя в зависимости от наличия стабилизатора (калийное мыло) и без него

После хранения на протяжении 6 суток при двух температурных режимах:  $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$  и  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$  исследуемые показатели составили, соответственно, 8 и 11 секунд (температура холодильника) и 9 и 13 секунд (комнатная температура).

Показатели ресуспендируемости разработанных составов суспензии в процессе хранения представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4

**Сравнительная характеристика ресуспендированности стабилизированной и нестабилизированной экстенпоральной суспензии**

Стабилизатор	Концентрация стабилизатора, %	Время хранения, сутки				
		1 сутки	2 суток	4 суток	5 суток	6 суток
Без стабилизатора	–	I	II	II	III	III
Мыло калийное (зеленое)	0,3	I	I	I	II	II
	0,45	I	I	I	II	II
	0,6	I	I	I	II	II

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение стабилизатора способствует повышению качества суспензии.

Для идентификации серы в суспензии предложенные качественные реакции с бромной водой и бария хлоридом. Количественное содержание определяли титрованием 0,5 М раствором калия гидроксида.

Кислоту салициловую определяли качественно реакцией с железом хлоридом (III) по появлению характерного фиолетового окрашивания.

Для идентификации хлорамфеникола в препарате использовали реакцию с раствором кальция хлорида и порошком цинка при нагревании с последующим добавлением бензоилхлорида, раствора железа (III) хлорида и хлороформа.

Спирт камфорный определяли реакцией с натрием гидроксидом и раствором йода по появлению запаха йодоформа. Количественно определяли путем измерения оптической плотности.

Кислоту борную определяли по появлению зеленого пламени во время горения после высушивания образца суспензии. Количественно определяли путем титрования 1М раствором натрия гидроксида.

Исследования стабильности экстенпоральной суспензии свидетельствуют: препарат седиментационно и агрегативно стабилен, pH находится в пределах 5,5–6,0. Качественные и количественные показатели при хранении не изменяются.

Экспериментально установлено, что вспомогательные вещества не влияют на ход проведения анализа.

### **Выводы к разделу 3**

1. Проведен анализ экстемпоральной рецептуры и предложен ряд прописей экстемпоральных суспензий для комплексной терапии дерматологических заболеваний кожи.
2. Проанализирована нормативная база и требования ГФУ, Европейской и Американской фармакопей к АФИ и вспомогательным веществам в составе экстемпоральных суспензий. Проанализирована действующая доказательная база Украины, Великобритании и США по алгоритму лечения и фармакотерапевтического сопровождения акне.
3. На основе результатов проведенного анализа предложен состав экстемпоральной суспензии для лечения акне.
4. На основе результатов проведенного анализа предложен состав экстемпоральной суспензии для лечения акне, исследованы ее фармакотехнологические показатели.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализированы этиопатологические факторы акне, виды, формы и подходы к лечению. Исследован ассортимент лекарственных препаратов для лечения акне согласно АТС классификации по производителям и видам лекарственных форм.
2. Доказана перспективность местного применения фармацевтических суспензий экстемпорального изготовления в схеме комплексной фармакокоррекции акне.
3. Проведен анализ экстемпоральной рецептуры и предложен ряд прописей экстемпоральных суспензий для комплексной терапии дерматологических заболеваний кожи.
4. Проанализирована нормативная база и требования ГФУ, Европейской и Американской фармакопей к АФИ и вспомогательным веществам в составе экстемпоральных суспензий. Проанализирована действующая доказательная база Украины, Великобритании и США по алгоритму лечения и фармакотерапевтического сопровождения акне.
5. На основе результатов проведенного анализа предложен состав экстемпоральной суспензии для лечения акне, исследованы ее фармакотехнологические показатели.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Акне. Клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр МОЗ України. К.: 2017. 101 с.
2. Акне: клінічні рекомендації NICE-2021. Савельєва-Кулик Н. О. *Український медичний часопис*. Електронна публікація. <https://www.umj.com.ua/article>.
3. Алергологія: підручник. Вороненко Ю.В. та ін. За ред. Кузнецової Л. В. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2008. 295 с.
4. Бендагхор Іман, Зуйкіна С. С. Дослідження з розробки складу екстемпоральної суспензії для лікування акне. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: мат. X міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармацевт. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, м. Харків, 10-11 трав. 2023 р. Харків: НФаУ, 2023. С. 197–198.
5. Данькевич О. С., Ромакін В. В. Аналіз асортименту суспензій для застосування в дерматології. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей I Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (18 жовтня 2018 р.). Х.: НФаУ, 2018. С. 82.
6. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с, 2015. Т. 1. 1128 с, 2015. Т. 3. 732 с.
7. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
8. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

9. Джораєва С. К., Кутасевич Я. Ф., Олійник І. О., та ін. Вивчення факторів патогенності стафілококової мікрофлори шкіри у хворих на поширені дерматози. *Дерматологія та венерологія*. 2013; 1 (59): 20–25.
10. Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань: навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів/ Половко Н.П., Вишневська Л.І., Ковальова Т.М. [та ін]. ; за редакцією Н.П. Половко. Х.: Вид-во НФаУ, 2017. 97 с.
11. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Та ін. Розробка технології та контроль якості суспензії для комплексної терапії мастопатії. *Annals of Mechnikov's Institute* № 4, 2021. С. 10–4.
12. Зуйкіна С. С., Штучна Н. І. Екстемпоральні суспензії в схемі комплексної терапії дерматологічних захворювань шкіри. *Annals of Mechnikov Institute*, N 3, 2022. С. 54–61.
13. Калюжна Л. Д., Гречанська Л. В. Підхід до розробки уніфікованого клінічного протоколу з діагностики та лікування атопічного дерматиту. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016; 3: 44–46.
14. Коваль А. С. Вибір способу введення діючих речовин до складу основи крему для лікування акне і демодекозу. *Фармацевтичний журнал*. 2021, Т. 76, № 1. 2021.С. 50–56.
15. Краткий обзор положений руководства Американской академии дерматологии по лечению пациентов с вульгарным акне. *Здоров'я України*. № 17 (390). 2016. С. 19–20.
16. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Юр'єва Г. Б. Вибір стабілізатора екстемпоральної суспензії з вісмуту нітратом основним» *Фармацевтичний часопис*. 2 (2021): 14–20.
17. Монахов С. А. Рациональная терапия акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 4 (63). С. 70–78.
18. Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. В. П. Георгієвський та ін. Київ: МОЗ України, 2004. 60 с.

19. Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки: Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812. Офіційний вісник України від 23.11.2012 № 87.
20. Протокол надання медичної допомоги хворим на вульгарні вугрі. Додаток до наказу МОЗ №312 від 08-05-2009.
21. Резніченко Н. Ю. Алергічний контактний дерматит: сучасні уявлення про лікування на основі огляду наукової літератури. *Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики*. 2013. №3. С. 69–72.
22. Соболенко Т.М. Применение H1-антигистаминных средств в клинической практике: проблемы и решения. *Медицинские новости*. 2016. № 3 (258) С. 4–9.
23. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 / за ред. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних. Київ, 2015. 109 с.
24. Український медичний портал. Клінічні рекомендації з ведення Acne vulgaris. *Дерматовенерологія*. 28.05.2019.
25. Фармацевтична енциклопедія. Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. 2-ге вид., переробл. і доповн. К. : «МОРІОН». 2010. 1632 с.
26. Фоміна Л. В. Екзема як один з найбільш поширених захворювань шкіри. *Актуальні проблеми дерматології, венерології та ВІЛ / СНІД-інфекції: матеріали наук. - практ. конф. присвяченої 145-річчю з дня народження професора Соболева Л. А., 16 листопада 2018 р.* Харків, 2018. С. 121–126.
27. Штучна Н. І., Вишнеvsька Л. І., Хоменко В. Н. Вивчення асортименту лікарських препаратів для терапії дерматологічних захворювань шкіри екстемпорального виготовлення. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 20 берез. 2020 р.* Харків : Вид-во НФаУ. 2020. С. 147–150.
28. Bekić S.et al. Atopic dermatitis and comorbidity. *Healthcare*. Vol. 8. N. 2. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. 2020. P. 70.



29. Bhate K., Williams H. C. Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatolog.* 2013, 168.3: 474–485.
30. Dreno B. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. Dreno B., et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2015, 29: 3-11.
31. Eichenfield Lawrence F. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. Eichenfield Lawrence F., et al. *Pediatrics*, 2013, 131.Supplement 3: S163–186.
32. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 6th ed. Strasbourg, 2007. Vol. 1. 1086 p.
33. Gelbard, Á. H. Toxicodermias y dermatosis reactivas. *Medical & Marketing communications* Dr. Sergio Vañó. 2016. P.79–86.
34. Heng Anna Hwee Sing; Chew Fook Tim. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Scientific reports.* 2020. 10.1: 1-29.
35. Mariconda A. Acne the essential guide. 2018. P. 32.
36. Reznichenko N. Yu. Comparative study of the effectiveness of antihistamine preparations in the treatment of patients with atopic dermatitis. *Запорожский медицинский журнал.* 2019. Т. 21, № 5 (116). С.590–594.
37. Sagrafsky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(15):2555–62.
38. Tan Jerry; Kang, Sewon; Leyden, James. Prevalence and risk factors of acne scarring among patients consulting dermatologists in the USA. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 2017, 16.2: 97–102.
39. Ulvestad M. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study / M. Ulvestad, E. Bjertness, F. Dalgard, J. A. Halvorsen. *JEADV, Dermatol. and Venereol.* 2017. Vol. 31 (3). P. 530–535.
40. USP Pharmacists' Pharmacopoeia. 2 nd ed. Rockville, 2008. 1519 p.
41. Yarnykh T. G., Tykhonov O. I., Melnyk G. M., Yuryeva G. B. Pharmacopoeian aspects of suspensions preparation in pharmacy conditions. *Asian Journal of Pharma-ceutics.* 2017. Vol. 11 (4). P. 859–864.

42. Yu-Chen H., Ying-Chih C. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. N 76 (Issue 6). P. 1068–1076.
43. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 945–73.
44. Zaidi Z. Acne vulgaris-an update on pathophysiology and treatment. *J Pak Med Assoc.* 2009; 59(9):635-7. Review. PMID: 19750863.
45. Zeidler, C., Pereira, M. P., Huet, F., Misery, L., Steinbrink, K., & Ständer, S. *Pruritus in autoimmune and inflammatory dermatoses. Frontiers in Immunology. Frontiers Media S. A.* 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01303>.
46. Zuberbier T., Aberer W., Asero R et al. The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 69 (7). 2014. P. 868–887.
47. Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Christensen R., Lavrijsen APM, Arents B. M. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. N.: CD012119.
48. Данные официального сайта Компендіум URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення 28.10.2022).
49. Данные официального сайта корпорации «Артериум». Режим доступа: <http://www.arterium.ua>. (дата обращения 24.10.2022).
50. Данные официального сайта ЧАО «Дарниця». Режим доступа: <http://www.darnitsa.ua/> (дата обращения 22.11.2022).
51. Данные официального сайта ЧАО «Киевський витаминний завод». Режим доступа: <http://www.vitamin.com.ua/ua/> (дата обращения 8.11.2022).
52. Данные официального сайта ЧАО «Фармак». Режим доступа: <http://farmak.ua/ru> (дата обращения 17.10.2022).
53. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/> (дата звернення: 03.11.2022).

# ПРИЛОЖЕНИЯ



National University of Pharmacy  
 Національний фармацевтичний  
 університет  
 Department of Technologies of  
 Pharmaceutical preparations  
 Кафедра технологій фармацевтичних препаратів

# CERTIFICATE № 090

СЕРТИФІКАТ

This is to certify that  
 Цим засвідчується, що

## Біндагхор Іман

has participated in the X International Scientific-Practical Conference  
 брав(ла) участь у X Міжнародній науково-практичній конференції

**"MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY"**

**«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ»**

dedicated to the 60th anniversary of the birth of Doctor of Pharmaceutical Sciences,

Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych

присвяченій 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук,  
 професора Гладуха Євгенія Володимировича

May 10-11, 2023, Kharkiv, Ukraine  
 10-11 травня 2023 року, Харків, Україна

**Rector of the NUPh, prof.**  
 Ректор НФаУ, проф.



**Alla KOTVITSKA**  
 Алла КОТВИЦЬКА

**Head of the Department of  
 Technologies of Pharmaceutical  
 preparations, prof.**

Завідувач кафедри технологій  
 фармацевтичних препаратів, проф.

**Oleksandr KUKHTENKO**

Олександр КУХТЕНКО

«Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (10-11 травня 2023 р., м. Харків)

### ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АКНЕ

*Біндагхор Іман, Зуйкіна С. С.*

Національний фармацевтичний університет, Україна, м. Харків

**Вступ.** Актуальність вивчення акне (*Acne vulgaris*) зумовлена значним поширенням серед осіб молодого й середнього віку та хронічним перебігом захворювання, резистентністю до загальноприйнятої терапії, порушенням у хворих психоемоційного статусу і соціальної адаптації. У 64 і 43 % осіб акне зберігається до 20–30 років відповідно, а суїцидальні думки є більш поширеними у тих, хто має важкі форми акне, ніж легкі.

**Матеріали дослідження.** В аспекті досліджуваної проблеми вивчено матеріали «Державного реєстру лікарських засобів України», Протоколу надання медичної допомоги хворим на вульгарні вугрі. Додаток до наказу МОЗ №312 від 08-05-2009, положень керівництва Американської академії дерматології з лікування пацієнтів з вульгарним акне та «Настанови щодо лікування пацієнтів з вугровою хворобою (*acne vulgaris*) в межах первинної та спеціалізованої медичної допомоги» (Велика Британія).

**Методи дослідження.** В роботі використані бібліосемантичні, маркетингові методи досліджень.

**Основні результати.** Акне має складну фізіологічну основу, що включає кілька основних чинників: гормонально стимульоване вироблення шкірного сала, аномальне зроговіння волосисто-сальної протоки та запальну імунну відповідь на *Propionibacterium acnes*.

«Провокатором» виникнення акне може слугувати і, так звана, комедогенна косметика, тобто така, що закупорює пори і сприяє виникненню прищів: креми, пудра, лосьйони, рум'яна. До речовин-комедогенів відносяться олії (кукурудзяна, кокосова, мінеральна, персикова, мигдальна, соєва), ланолін, вазелін, олеїнова кислота, сквален, сорбітанолеат, лаурилсульфат натрію, миристиллактат та ін.

Сучасне лікування акне направлено на всі ланки патогенезу, при цьому слід враховувати, що для досягнення терапевтичного ефекту необхідний час. Як складність патогенезу, так і різноманітність клінічних форм захворювання є причиною різноманіття методів лікування акне. Їх умовно можна розділити на три групи, залежно від спрямованості на зниження секреції шкірного сала; нормалізацію процесів кератинізації каналу сально-волосяного фолікула; мікробні чинники.

За способом застосування препарати підрозділяються на зовнішні (місцеві) і системні, що впливають на утворення шкірного сала, видаляють відлущений фолікулярний епітелій, бактерицидно і бактеріостатично діють на шкірну флору. Лікування за допомогою комбінації зовнішніх і системних препаратів дозволяє впливати на різні форми захворювання, іноді і при виражених деструктивних процесах.

Серед екстемпоральних лікарських засобів, що призначаються лікарями при дерматологічних захворюваннях, найпоширенішими є суспензії, переваги яких полягають у: зручності застосування, пролонгуванні терапевтичного

«Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (10-11 травня 2023 р., м. Харків)

ефекту, підвищенні біодоступності малорозчинних та одночасне використання несумісних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), маскування непріємного смаку вхідних інгредієнтів; підвищення стійкості до руйнування АФІ внаслідок гідролізу.

З метою розширення асортименту препаратів для комплексної фармакокорекції акне, було проведено аналіз екстемпоральної рецептури суспензій, що найчастіше прописують лікарі-дерматологи при лікуванні вугрової хвороби.

Аналіз компонентного складу суспензій свідчить, що складовою більшості прописів є сірка осаджена – в 17 прописах; у 13 – кислота борна, у 11 – кислота саліцилова; в 9 – цинку оксид, у 6 – тальк, крохмаль, та декілька АФІ у різних сполученнях і співвідношеннях. Більше половини прописів містять антибактеріальні засоби групи J01 за класифікацією АТХ: левоміцетин – 6, еритроміцин – 5, канаміцин і кліндаміцин – по 1, цефазолін – 3, а також похідні імідазолу (орнідазол, метронідазол, трихопол), 7 прописів містять сульфаніламід (стрептоцид, бісептол, норсульфазол); 2 прописи – дексаметазон, 3 – антигістамінні (димедрол), 3 – протимікробні (резорцин) засоби, 8 прописів містять окремо або в комбінації ментол, тимол, анестезин, 3 прописи містять іхтіол або дьоготь.

У результаті проведеного аналізу асортименту препаратів для комплексної фармакокорекції акне, нами обрано для удосконалення екстемпоральної рецептури прописи суспензій місцевої дії для лікуванні вугрової хвороби.

**Висновки.** Досліджено етіопатологічні чинники акне, види, форми та підходи до лікування. Проаналізовано чинну доказову базу України, Великої Британії та США щодо алгоритму лікування та фармакотерапевтичного супроводу акне. Доведено перспективність місцевого застосування фармацевтичних суспензій екстемпорального виготовлення у схемі комплексної фармакокорекції акне. Проведено аналіз екстемпоральної рецептури та запропоновано низку прописів екстемпоральних суспензій для комплексної терапії дерматологічних захворювань шкіри.

#### Список літератури

1. Акне. Клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр МОЗ України. К.: 2017. 101 с.
2. Монахов С. А. Рациональная терапия акне / Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2016. № 4 (63). С. 70–78.
3. Сайт Компендіум URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення 23.01.2023).
4. Eichenfield Lawrence F. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne / Eichenfield Lawrence F., et al. // Pediatrics, 2013, 131.Supplement\_3: S163-S186.
5. Heng Anna Hwee Sing; Chew Fook Tim. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. Scientific reports. 2020, 10.1: 1–29.

**Национальный фармацевтический университет**

Факультет по подготовке иностранных граждан  
Кафедра аптечной технологии лекарств

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация  
Образовательная программа Фармация

**УТВЕРЖДАЮ**  
**Заведующая кафедрой**  
**аптечной технологии**  
**лекарств**

---

**Лилия ВИШНЕВСКАЯ**  
“28” сентября 2022 года

**ЗАДАНИЕ**  
**НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ**  
**СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**Иман БИНДАГХОР**

1. Тема квалификационной работы: «Исследования по разработке состава экстемпоральной суспензии для лечения акне», руководитель квалификационной работы: Светлана ЗУЙКИНА, д.фарм.н., профессор,

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: акне, экстемпоральные суспензии.

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): проанализировать этиопатологические факторы акне, виды, формы и подходы к лечению; изучить ассортимент лекарственных препаратов для лечения акне; исследовать перспективность местного применения фармацевтических суспензий экстемпорального изготовления в схеме комплексной фармакокоррекции акне; провести анализ экстемпоральной рецептуры с целью выбора прописей экстемпоральных суспензий для комплексной терапии дерматологических заболеваний кожи; проанализировать нормативную базу, требования ГФУ и ведущих мировых фармакопей к АФИ и вспомогательным веществам в составе экстемпоральных суспензий; на основе результатов проведенного анализа предложить состав экстемпоральной суспензии для лечения ак

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 5, рисунков – 7.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		здание выдал	здание принял
	Светлана ЗУЙКИНА, профессор заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	28.09.2022	28.09.2022
	Светлана ЗУЙКИНА, профессор заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	17.11.2022	17.11.2022
	Светлана ЗУЙКИНА, профессор заведения высшего образования кафедры аптечной 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	Выбор темы	сентябрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
2	Анализ литературных источников	октябрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
3	Проведение экспериментальных исследований	октябрь-декабрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
4	Оформление работы	январь-март 2023 г.	<b>выполнено</b>
5	Предоставление готовой работы в комиссию	апрель 2023 г.	<b>выполнено</b>

Соискатель высшего образования \_\_\_\_\_ Иман БИНДАГХОР

Руководитель квалификационной работы \_\_\_\_\_ Светлана 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
<b>• по кафедрі аптечної технології ліків</b>			
Біндагхор Іман	Дослідження з розробки складу екстемпоральної суспензії для лікування акне	проф. Зуйкіна С.С.	доц. Сліпченко Г.Д.

Підтава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



**ВИСНОВОК**

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

№ 11252 від «24» квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Біндагхор Іман, 5 курсу, 14ї групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Дослідження з розробки складу екстемпоральної суспензії для лікування акне / Research on the development of the composition of an extemporaneous suspension for the treatment of acne», 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**

**0%**

**24%**

## ОТЗЫВ

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

**Иман БИНДАГХОР**

на тему: «Исследования по разработке состава экстемпоральной суспензии для лечения акне».

**Актуальность темы.** Acne vulgaris – самое распространенное воспалительное, хроническое, рецидивирующее заболевание сально-фолликулярного аппарата с локализацией в области лица, спины, груди, иногда ягодиц. Акне различной степени страдают до 80 – 85 % людей (данные в литературе варьируют от 35 – 90 %) в возрасте 12–25 лет и до 11 % – старше 25 лет.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.**

Проведен анализ экстемпоральной рецептуры с целью разработки новых оригинальных препаратов для комплексной фармакокоррекции акне.

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

**Общий вывод и рекомендации о допуске к защите.** Квалификационная работа Иман БИНДАГХОР может быть представлена к официальной защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Научный руководитель \_\_\_\_\_ Светлана ЗУЙКИНА

«12» апреля 2023 г.

## РЕЦЕНЗИЯ

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

**Иман БИНДАГХОР**

на тему: «Исследования по разработке состава экстемпоральной суспензии для лечения акне».

**Актуальность темы.** Понятие «угревая болезнь» отражает причинно-следственную зависимость кожных проявлений от общего состояния организма. В возникновении акнет большую роль играют инфекции, нарушения в генетическом, эндокринном и иммунном аппарате, пищеварительные и нервно-психические расстройства.

Многообразие причин возникновения и клинических проявлений акне, его частые проявления в разном возрасте, обусловленные этим косметические проблемы делают это заболевание актуальным для многих медицинских специалистов.

**Теоретический уровень работы.** Проведен анализ экстемпоральной рецептуры на предмет комплексного лечения акне.

**Предложения автора по теме исследования.** На основании результатов аналитических исследований предложены АФИ для разработки суспензии для коррекции проявлений акне.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** На основании проведенных исследований осуществлен выбор АФИ и вспомогательных веществ для создания экстемпоральных лекарственных препаратов для лечения акне.

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

**Общий вывод и оценка работы.** Квалификационная работа Иман БИНДАГХОР может быть представлена для защиты в Экзаменационную

комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистр.

Рецензент \_\_\_\_\_ доц. Галина СЛИПЧЕНКО  
«19» апреля 2023 г.

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

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9**

«26» квітня 2023 року

м. Харків

**засідання кафедри**

\_\_\_\_\_ *аптечної технології ліків* \_\_\_\_\_

(назва кафедри)

**Голова:** завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

**Секретар:** докт. філ., асистент Коноваленко І. С.

**ПРИСУТНІ:**

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

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

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

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

**ВИСТУПИЛИ:** Здобувач вищої освіти групи Фм18(4,10д)і-14 спеціальності  
226 Фармація, промислова фармація Іман БІНДАГХОР – з доповіддю на тему  
«Дослідження з розробки складу екстемпоральної суспензії для лікування  
акне» (науковий керівник, проф. Світлана ЗУЙКІНА).

**УХВАЛИЛИ:** Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

**Голова**

Завідувачка кафедри, проф.

\_\_\_\_\_

(підпис)

**Лілія ВИШНЕВСЬКА**

**Секретар**

асистент

\_\_\_\_\_

(підпис)

**Ілона КОНОВАЛЕНКО**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

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

Направляється здобувач вищої освіти Іман БІНДАГХОР до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Дослідження з розробки складу екстемпоральної суспензії для лікування акне»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Іман БІНДАГХОР представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Світлана ЗУЙКІНА

«12» квітня 2023

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

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

Завідувачка кафедри  
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«26» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« \_ » июня 2023 г.

С оценкой \_\_\_\_\_

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

\_\_\_\_\_ / Владимир ЯКОВЕНКО /