

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

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**на тему: «РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СПРЕЯ ДЛЯ
НОГ АНТИМИКОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ»**

Выполнил: соискатель высшего образования группы Фм18(5.0д)i-09
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

ХАРАФИ Ахмед

Руководитель: профессор заведения высшего образования
кафедры аптечной технологии лекарств,
д. фарм. н., профессор Наталья ПОЛОВКО

Рецензент: заведующая кафедрой заводской технологии лекарств,
д. фарм.н., профессор Елена РУБАН

АННОТАЦИЯ

Разработана технология настойки смеси ЛРС (травы донника лекарственного, полыни горькой и зверобоя обыкновенного). Обоснованы параметры экстрагирования – экстрагент 40 % этанол, соотношение 1:10, метод перколяции. Разработан состав спрея, содержащего комплексную настойку – 40 %, глицерин – 5 %, пропиленгликоль – 5 %, полисорбата 80 – 1 %, эфирного масла мяты – 0,5 %, воды очищенной до 100,0. Разработана технология, исследованы показатели качества. Работа изложена на 54 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 2 глав экспериментальной части, общих выводов, списка использованных литературных источников и приложений. Библиография включает 53 источника литературы. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 3 рисунками.

Ключевые слова: противогрибковые препараты, настойка, спрей, технология лекарств.

ANNOTATION

A technology for preparing an infusion mixture of medicinal herbs (common yarrow, bitter wormwood, and common St. John's wort) has been developed. The parameters of extraction have been justified – 40 % ethanol extractant, a ratio of 1:10, and the percolation method. A spray composition has been developed, containing a complex infusion (40 %), glycerin (5 %), propylene glycol (5 %), polysorbate 80 (1 %), peppermint essential oil (0.5 %), and purified water up to 100.0. The technology has been developed, and quality indicators have been studied.

The thesis consists of 54 pages and includes an introduction, a literature review, 2 sections of the experimental part, general conclusions, a list of references, and appendices. The bibliography contains 53 literature sources. The work is illustrated with 8 tables and 3 figures.

Keywords: antifungal drugs, infusion, spray, pharmaceutical technology.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ МИКОЗОВ КОЖИ НОГ	8
1.1 Этиопатогенез и терапия грибковых поражений кожи	8
1.1.1 Этиология и патогенез грибковых поражений кожи	8
1.1.2 Терапия микозов кожи	11
1.2 Использование лекарственных растений в наружной терапии Микозов	12
Выводы к главе 1	18
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	20
2.1 Объекты исследования	20
2.2 Методы исследования	22
Выводы к главе 2	24
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОТИВОГРИБКОВОГО СПРЕЯ	25
3.1 Анализ фармацевтического рынка местных лекарственных средств, используемых для терапии микозов стоп	25
3.2 Получение настойки из смеси лекарственного растительного сырья	33
3.3 Технологический процесс изготовления настойки	36
3.4 Обоснование состава спрея для ног	39
3.5 Технология антимикотического спрея	42
3.6 Изучение физико-химических свойств разработанного средства	45
Выводы к главе 3	47
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	49
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	50
ПРИЛОЖЕНИЯ	55

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

АНД – аналитико-нормативная документация

БАС – биологически активные соединения

БАВ – биологически активные вещества

ДФУ – Государственная фармакопея Украины

ГНР – гидрофильные неводные растворители

ЕФ – Европейская фармакопея

ЛФ – лекарственная форма

ЛВ – лекарственное вещество

ЛРС – лекарственное растительное сырье

ЖЛФ – жидкая лекарственная форма

МНН – международное непатентованное название

ТН – торговое наименование

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Лечение микозов является одной из актуальных проблем современной медицины. Существенному распространению грибковых патологий способствует прием антибиотиков, кортикостероидных препаратов, пероральных контрацептивов, цитостатиков. К существенному росту количества микозов приводит понижением иммунитета, рост патологий крови, онкологических, эндокринных заболеваний, наркомания [1, 2, 3,10, 12, 13].

Наиболее эффективными противогрибковыми средствами для наружного применения препараты группы азолов (клотримазол, кетоконазол, бифоназол и др.). Для них характерна высокая активность по отношению к дерматофитам, плесневым и дрожжеподобным грибам, достаточно высок уровень проникновения в роговой слой эпидермиса, относительно низкая токсичность, отсутствие резистентности [1-5, 11-16].

Для местной терапии микозов используются жидкие ЛС, в форме растворов для накожного применения и мягких лекарственных средств, в форме гелей, кремов и мазей. Если проанализировать антимикотические ЛС, то следует отметить что подавляющее большинство из них – это кремы, и менее распространенной является форма гелей, это обусловлено тем, что большинство антимикотических субстанций обладают гидрофобными свойствами [7, 14, 16]. Широкое распространение микозов, длительное и хроническое течение заболевания, устойчивость ко многим методам лечения обуславливают актуальность поиска новых антимикотических АФИ, в том числе и среди веществ природного (и в первую очередь растительного происхождения) происхождения. Перспективы использования извлечений из лекарственных растений в качестве противогрибковых субстанций подкреплены накопленным опытом в народной медицине использования ряда ЛРС в виде водных или спиртовых извлечений [31, 32, 37-40, 42-47].

Перспективной при использовании извлечений из ЛРС является форма спрея с использованием небольшого количества вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества должны обеспечить микробиологическую чистоту, быть не токсичными, устойчивыми и стабильными в широком диапазоне рН, совместимы с другими лекарственными и вспомогательными веществами [8].

В связи с этим, создание лекарственных средств противогрибкового действия на основе извлечений из ЛРС, противогрибкового действия в форме спрея с добавлением гидрофильных неводных растворителей (ГНР) для лечения грибковых заболеваний кожи ног является актуальной задачей.

Цели и задачи работы. Целью квалификационной работы является разработка состава и технологии спрея на основе лекарственного растительного сырья для терапии микозов кожи ног.

Для реализации этого необходимо решить задачу:

1. Проанализировать и обобщить литературные данные об этиологии, патогенезе микозов, а также современных методов лечения этой патологии.
2. Проанализировать химический состав, биологическое действие и опыт использования в народной медицине лекарственных растений, которые обладают противогрибковым действием.
3. Проанализировать ассортимент лекарственных средств, используемых в терапии микозов на фармацевтическом рынке.
4. Получить извлечение из смеси ЛРС с целью дальнейшего использования в составе спрея.
5. Разработать состав и технологию спрея с извлечениями из ЛРС для терапии микозов стоп.

Объект исследования – извлечения из ЛРС, спреи с извлечением из ЛРС.

Предмет исследования – теоретическое и экспериментальное обоснование технологии настойки из смеси ЛРС, обоснование состава и разработка технологии спрея с полученной настойкой. Обоснование выбора номенклатуры и оптимальной концентрации вспомогательных веществ, исследование физико-химических и фармакотехнологических свойств настойки и спрея.

Методы исследования. Разработка состава и технологии настойки и спрея с настойкой с использованием различных методов: органолептических (описание (однородность, запах, цвет)), физико-химических (рН), фармакотехнологических (сухой остаток, концентрация этанола), математических (статистическая обработка результатов) исследований, с помощью которых можно оценить показатели качества экспериментальных образцов настойки и спрея; выбрать оптимальный состав и технологию разработанного лекарственного средства.

Объем и структура работы. Квалификационная работа изложена на 54 страницах, и состоит из введения, обзора литературы, 2 разделов экспериментальной части, выводов, списка использованных литературных источников и приложений. Библиография включает 53 источников литературы. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 3 рисунками.

ГЛАВА 1.

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ МИКОЗОВ КОЖИ НОГ

1.1 Этиопатогенез и терапия грибковых поражений кожи

1.1.1 Этиология и патогенез грибковых поражений кожи

Грибковые заболевания (микозы) широко распространены по всему миру. В течение многих лет по распространенности и заболеваемости среди взрослых они превосходят другие инфекционные заболевания кожи. В последнее время отмечается рост заболеваемости грибковыми инфекциями у детей, даже грудного возраста [2, 4, 5, 10-16, 28]. Возбудители грибковых заболеваний представлены разными классами низших и высших грибов. Основными возбудителями микозов являются антропофильные грибы, паразитирующие на человеке, переносимые животными зоофильные (кошки, собаки, грызуны, крупный скот), а также условно-патогенные организмы, в основном дрожжеподобные грибы рода *Candida* [2, 4, 5, 10-16].

В настоящее время наиболее распространенной является классификация микозов М.Д. Шеклакова (1976 г.):

I. Поверхностные микозы кожи, при которых поражается эпидермис, дерма, ногти и волосы (придатки кожи):

- 1) трихомикоз (трихофития, микроспория, фавус)
- 2) кератомикоз (лишай разноцветный, трихоспория);
- 3) дерматомикозы (руброфития, паховая эпидермофития, эпидермофития стоп).

II. Кандидозы

III. Глубокие микозы – системные заболевания с поражением глубоких слоев кожи, подкожно-жировой клетчатки и внутренних органов [15].

Возникновение грибкового заболевания чаще всего указывает на нали-

чие определенных факторов в организме, увеличивающих вероятность заражения. Сниженный иммунитет, который может наблюдаться при хронических заболеваниях, сахарном диабете, недостаточности почек и печени, нарушении циркуляции крови, расстройствах ЖКТ и постоянный психоэмоциональный фон, способствуют общему снижению защитных функций организма, в результате чего он становится уязвимым к агрессивным факторам внешней среды и патогенных микроорганизмов [13, 15].

Наиболее распространенным видом грибка является грибок стопы, поскольку ноги длительное время могут находиться в закрытой и неудобной обуви. Длительное хождение в закрытой обуви приводит к повышенной потливости стоп и создает идеальную среду для развития грибковой инфекции [13, 15]. По данным ВОЗ, микозами стоп страдает каждый пятый житель планеты. Микозы стоп это собирательный термин, которым обозначают болезни, вызываемые патогенными и условно-патогенными грибами, подобными в клинико-эпидемиологическом, патогенетическом и терапевтическом аспектах. При микозах стоп поражается в основном кожа и ногти стоп. Это хронические заболевания с волнообразным течением: периоды обострения в теплое время года, которые сменяются ремиссией в холодное время года. В большинстве случаев грибок стопы начинает развиваться в межпальцевых складках, распространяясь оттуда на боковые стороны стоп, а затем охватывают стопы и лодыжки. При неэффективном лечении инфекции или его отсутствием токсины грибков могут попадать в кровь и циркулировать по кровеносному руслу. Это может привести к нарушению естественных физиологических процессов во внутренних органах, что негативно отразится на его жизнедеятельности [36, 39, 52].

Микозы стоп по этиологическому признаку классифицируются на:

1. Кандидозы стоп (дрожжевые микозы), которые происходят при поражении кожи и ногтей грибами рода *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis* и др.). Редко наблюдается поражение кожи стоп грибами рода *Malassezia*.
2. Дерматомикозы стоп (дерматофитные микозы), при которых в на

коже и ногтях в основном паразитируют грибы-дерматомицеты рода *Epidermophyton*, *Trichophyton* и *Microsporum*.

Группа дерматомикозов с преимущественным поражением ногтей входят следующие наиболее распространенные микозы:

- эпидермофития стоп (*Trichophyton interdigitale*);
- руброфития (*Trichophyton rubrum*);
- эпидермофития паховая (*Epidermophyton inguinale*).

3. Плосковидные микозы стоп наблюдаются при патологических изменениях кожи и ногтей, грибами рода *Aspergillus*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, *Fusarium* и др.

4. Ассоциированные микозы стоп (кожа, ногти), дерматофитно-дрожжевой или дерматофитно-плесневой природы.

Микоз стоп имеет 4 клинические формы:

- острая язвенная форма
- хроническая интертригинозная форма
- хроническая гиперкератозная форма
- везикулобульозная форма

Острая язвенная форма микоза стоп (чаще всего вызывается *T. mentagrophytes*) начинается в области 3-й и 4-й межпальцевых зон и распространяется на латеральную тыльную часть стопы и подошвенную поверхность свода стопы.

Хроническая интертригинозная форма микоза стоп характеризуется образованием эритемы, чешуек и эрозий в межпальцевых и подпальцевых складках стоп.

Хронический гиперкератозный микоз стоп, вызванный *Trichophyton rubrum*, провоцирует развитие характерной схемы поражения, которая представлена шелушением и утолщением кожи стоп, которые распространяются за пределы подошвы. Эти высыпания на межпальцевых складках чаще всего мацерированы и по краю окружены чешуйками. При этом часто наблюдаются осложнения вторичной бактериальной инфекцией, флегмона и лимфангит.

Везикулобульозная форма микоза стоп, при которой на коже стоп развиваются везикулы, сливающиеся с образованием пузырей, является наиболее редким результатом обострения острого микоза стоп. Часто пузырьки лопаются, что вызывает дискомфорт и болевые ощущения, которые сопровождается зудом, мацерацией кожи и повреждением изнутри кожного покрова стопы [2, 52].

1.1.2 Терапия микозов кожи

В зависимости от характера протекания заболевания, стадии развития грибковой инфекции и клинической картины болезни назначается местное, системное или комбинированное лечение.

Местную терапию грибка стопы проводят с помощью лекарственных средств наружного применения, в форме лаков, гелей, мазей, кремов, спреев, тоников и присыпки.

Системная терапия предусматривает использование ЛС для перорального применения, назначается при длительной циркуляции возбудителя грибковой инфекции в крови на более поздних этапах патологии, и в случае отсутствия необходимого эффекта при топическом применении ЛС. Системная терапия, как самостоятельный метод терапии назначают редко, чаще всего она сочетается с использованием внешних антимикотических препаратов, что называется комбинированным лечением [4, 27].

В наше время наиболее эффективными средствами для лечения грибкового поражения стоп являются препараты группы аллиламинов и азолов.

Лекарственные средства группы аллиламина и азолов угнетают активность грибка, замедляют его рост, прекращают размножение и уничтожают мицелии (продукты их жизнедеятельности). Наиболее часто в составе наружных противогрибковых средств используются такие АФИ, как тербинафин, нафтифин, итраконазол, клотримазол, эконазол, миконазол и бутенафин [6, 14, 16, 28].

Препараты для перорального применения назначаются с осторожно-

стью и только в случаях, когда грибок наносит серьезный вред здоровью человека или продолжает активно размножаться, несмотря на использование антимикотических средств местного действия. Большое количество побочных эффектов и противопоказаний осложняют терапию микозов. Дерматологи чаще всего назначают препараты тербинафина и итраконазола для внутреннего применения, расписывая индивидуальную схему терапии, учитывая сложность течения заболевания. Одновременное использование наружной противогрибковой терапии снижает частоту рецидивов [4, 13, 16, 27-29].

Для профилактики рецидивов необходимо уменьшение влажности кожи стоп, особенно при ношении тесной обуви. Необходимо носить «дышащую» обувь или обувь с открытым носом и иметь смену носков, особенно в теплое время года. Рекомендуется использовать лекарственные средства, подсушивающие кожу (пасту Теймурова, цинк-салициловую пасту, противогрибковые порошки (например, миконазол), ванночки с жидкостью Бурова (5%-ный алюминия субацетат) или обрабатывать кожу 20-25% раствором хлорида алюминия) [4, 16, 29].

1.2 Использование лекарственных растений в наружной терапии микозов

Нами были проанализированы литературные источники по применению лекарственных растений в терапии грибковых поражений кожи.

К биологически активным веществам, для которых в литературных источниках есть информация об установленной противогрибковой активности относятся терпеноиды, эфирные масла, дубильные вещества, флавоноиды, алкалоиды, а также полипептиды и лектины [31, 32, 36, 37, 40, 42-47]. Экспериментально установлено, что наиболее высоким фунгистатическим эффектом по отношению к *A. niger* обладают тимьян ползучий, мята перечная, шандра обыкновенная, котовник кошачий и некоторые др. Экспериментальными исследованиями установлена противогрибковая активность биологически активных веществ, выделенных из таких растений: полынь-эстрагон

(*Artemisia dracunculus*), тимьян (*Thymus species*), гаультерия лежачая (*Gaullher procumbens*), жостер (*Rhammus purshian*) и анакардиума (*Anacardium pulsatilla*). Некоторые виды перца: *P. crassinervium*, *P. aduncum*, *P. hostmannianum* и *P. gaudichaudianum*, содержащие фенолокислоты, проявляют фунгитоксичную активность. Фенольные соединения, полученные из сосны (*Pinus*) и кротона Хатчинсона (*Croton hutchinsonianus*) активны в отношении *C. albicans* и *S. cerevisiae*. Фенольные амиды дерезы китайской (*Lucium chinense*) обладают противогрибковой активностью против *C. albicans*. Фенольные соединения листьев базонема остроконечной *Baseonema acuminatum* обладают противогрибковой активностью по отношению к *C. albicans*. Одной из самых распространенных групп фенольных соединений являются флавоноиды, которые являются эффективными антимикробными веществами против широкого спектра микроорганизмов. Их активность, обусловлена способностью образовывать комплекс с внеклеточными и растворимыми белками, а также с клеточной стенкой. Кроме того липофильность флавоноидов приводит к нарушению цитоплазматической мембраны [31, 32, 36, 37, 40, 42-47]. Метанольный экстракт листьев и стеблей водосбора обыкновенного (*Aquilegia vulgaris*) проявлял высокую активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* и *A. niger*. Флавонол галангин, полученный из бессмертника вечнозолотого (*Helichrysum aureonitens*) проявляет активность против широкого спектра грибов и противовирусную активность в отношении HSV-1. Флавоноиды *Alpinia officinarum* имеет выраженную противогрибковую активность против патогенных грибов. Экстракты акации (*Acasia auriculiformis* и *Acasia mangium*) имеют противогрибковую активность. *Piper solmsianum* обладает противогрибковым действием против дерматофитов. Аментофлавоны, полученные из *Selaginella tamariscina*, проявляют выраженную противогрибковую активность против патогенных штаммов, в том числе *C. albicans*.

Кумарины – природные биологически активные вещества в основном проявляют антикоагулирующим, спазмолитическим, противовоспалитель-

ным, сосудорасширяющим фотосенсибилизирующим, действием, противовирусным действием, по отношению герпеса, вызванных HSV-1 в организме человека. Гидроксикумарин скополетин, выделенный из семян мелии ацедарах (*Melia azedarach*), обладает противогрибковым действием против *Fusarium verticillioides*. Титониамарин, выделенный из титонии разнолистной (*Tithonia diversifolia*), показал противогрибковое и гербицидное действие. В литературе есть данные о противогрибковых свойствах сурангина В – кумарина из маммеи длиннолистной (*Mammea longifolia*). Клауценидин и дентагин, выделенные из клауцены экскаваты (*Clausena excavata*), показали противогрибковую активность. Фитоалексины моркови посевной (*Daucus carota*) обладают противогрибковой активностью [31, 32, 36, 37, 40, 42-47]. Антраценпроизводные (антрагликозиды) антрагликозиды используются в практической медицине как слабительные и спазмолитические средства. Антимикробные свойства антраценпроизводных малоизучены, за исключением гиперина, выделенного из нескольких видов зверобоя (*Hypericum species*). Примерами других противогрибковых антрахинонов являются: 1,3-дигидрокси-2-метил-5,6-диметоксиантрахинон из корней вида семейства мареновые (*Rubiaceae*), призматомериса душистого – *Prismatomeris fragrans*; лапачол из *Kigelia pinnata* и некоторых других.

Ксантоны – полифенолы, которые проявляет противогрибковые свойства, например калофиллума каледонийская (*Calophyllum caledonicum*). Изопренилированные ксантоны активны в отношении *S. albicans*. Из экстракта *Securidaca longepedunculata* выделен ксантон, который обладает антибактериальной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* и противогрибковой активностью в отношении *A. fumigatus*, *A. niger*, *Penicillium spp.* Ксантоны надземной части моннины туполистной (*Monnina obtusifolia*); кудрании кустарниковой (*Cudrania fruticosa*); листьев калофиллума каледонийского (*Calophyllum caledonicum*); плодов мангостана (*Garcinia mangostana*); ксантолиды (*Xanthium macrocarpum*) обладают выраженной противогрибковой активностью в отношении *S. glabrata*, *S. albicans* и *A. fumigatus* [31, 32, 36, 37,

40, 42-47].

Учитывая литературные источники, нами выбрано и описано то сырье, на которое больше всего литературных ссылок на наличие противогрибковой активности.

Донник лекарственный (Melilotus officinalis) Фармакологические эффекты, которыми обладает донник. Противомикробный эффект: литературные источники содержат информацию об исследовании противомикробного действия метанольного экстракта *Melilotus officinalis* на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) против *Escherichia coli*: 15 мг, *Klebsiella pneumoniae*: 18 мг, *Proteus mirabilis*: 20 мг, *Pseudomonas aeruginosa* – 25 мг *Staphylococcus aureus* – 25 мг, *Bacillus subtilis* – 25 мг – 35 мг. Антибактериальная активность экстрактов (экстрагент – ацетон, диэтиловый эфир и этанол) исследовали в отношении против *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella enteric*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus rhamnosus*. Интенсивность антибактериального действия зависит от вида экстракта и вида микроорганизмов. Антибактериальный эффект увеличивается в зависимости от экстрагента в следующем порядке: вода – этанол – диэтиловый эфир – ацетон. Экспериментально установлено, что наиболее эффективными были экстракты с ацетоном и диэтиловым эфиром, в то время как водные и спиртовые экстракты показали значительно более низкую активность [31, 32].

Противогрибковую активность экстрактов донника лекарственного *in vitro* оценивали в отношении *C. inconspicua*, *C. Gilliermondii*, *C. albicans*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. methapsilosis* и *C. ortopsilosis*. Результаты показали, что экстракты оказались активными антимикотическими средствами против широкого спектра, а наиболее чувствительны к видам *Candida*. *C. gilliermondii* и *C. parapsilosis*. Спиртовой экстракт донника лекарственного обладал противогрибковой активностью в отношении *Trichophyton*

interdigitale, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton violaceum* и *Microsporum canis*.

Противовоспалительный эффект экстракта донника лекарственного был установлен в опытах на мышах. Экстракт донника благоприятное действие оказывает при применении в составе средств для ухода за кожей. Экстракт стимулирует клетки кожи и обладает способностью регенерировать ткани, предотвращая старение кожи и уменьшая отложение жира.

Препараты донника улучшают венозное кровообращение и лимфоотток. Трава оказывает отхаркивающее, противовоспалительное, гипотензивное, антисептическое, фибринолитическое, потогонное, ветрогонное, успокаивающее, противосудорожное, ранозаживляющее действие. Препараты из травы донника в медицине используются в качестве раздражающего, отвлекающего и смягчающего средства, способствующего рассасыванию и раскрытию нарывов. Экстракт травы донника входит в состав раздражающих мазей и смягчающего сбора для припарок.

В народной медицине сбор, содержащий поровну цветки мать-и-мачехи и траву донника, используемые в виде отвара (1 ст. ложка смеси на 1 стакан кипятка) помогает при воспалениях яичников (принимать по 3-4 ложки отвара 5 раз в день в течение 2-3 недель). Для увеличения выделения молока у кормящих матерей применяют отвар донника (20 г на стакан кипятка) по 1 ст.л. ложке 3 раза в день. Используется в виде мази, которая готовится: 4 ч. л. вазелина смешать с 1 ч.л. отвара донника. Для использования листьев и цветков, в виде компрессов или примочек, перед этим сырье необходимо обдать кипятком.

Настой травы в виде примочек и компрессов используют для лечения фурункулов, гнойных ран, а также припухлости суставов при ревматизме.

Полынь горькая (Artemisia absinthium)

Полынь горькая традиционно используется в медицине как желчегонное средство, противоглистное, антисептик, спазмолитик, мочегонное, потогонное, жаропонижающее средство [31]. В народной медицине настой из

цветочных корзинок полыни применяют при язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Настои цветков полыни применяют как противосудорожное средство, а также для лечения анемии. В медицине настои и настойки травы назначают для повышения аппетита, для нормализации секреции желудка и поджелудочной железы. Полынь горькая входит в состав желудочных капель, аппетитного и желчегонного сборов [37, 47]

Эфирное масло надземной части *A. absinthium*, ингибируют рост *in vitro* *C. albicans* и *S. cerevisiae* [40]. Гидроксифлавоны, выделенные из *A. absinthium* проявляют противовоспалительную активность *in vitro*. Этанольный экстракт *A. absinthium* оказывает антипротозойный эффект против *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, *Leishmania infantum* и *Plasmodium falciparum* и противогрибковую активность против *M. canis* и *C. albicans* [37, 47].

Зверобой обыкновенный (Hypericum perforatum)

Первые упоминания об использовании растения зверобоя как лекарственного средства датируются 29-73 годами нашей эры. В это время растение применялось для лечения ожогов, а также внутренне как диуретическое и антидиарейное средство. Препараты зверобоя применяют и как противовоспалительное, антибактериальное, дезинфицирующее средство.

В научных и научно-популярных источниках приведены и другие состояния, при которых используется растение: солнечные ожоги, раны, травмы, варикоз, геморрой, язвы, ревматизм, люмбаго, келоидные рубцы.

Настои и отвары растения назначают при заболеваниях ЖКТ, а также в составе комплексной терапии при бактериальных заболеваниях кишечника, при болезнях печени и желчного пузыря.

Отвары и настои зверобоя используют как мочегонное средство при лечении воспалительных заболеваний мочевого пузыря, почек [40, 42, 43].

Согласно данным научной литературы экстракты *H. perforatum* обладают антимикробной активностью широкого спектра действия в отношении бактерий и грибов, в том числе золотистого стафилококка, вульгарного про-

тя, кишечной палочки, синегнойной палочки и *C. albicans* [43].

Водные экстракты ингибируют развитие *M. gypseum* и *T. rubrum* при концентрации 10 мг/мл [43].

Экспериментально установлено противовоспалительная активность экстрактов зверобоя обыкновенного и некоторых индивидуальных соединений [43].

Выводы к главе 1

1. На основании результатов анализа методов лечения микозов установлено, что распространению грибковых заболеваний способствует снижению иммунитета, наличие гематологических, онкологических, эндокринных заболеваний, наркомании, а также приема некоторых ЛС (кортикостероидных препаратов, антибиотиков, цитостатиков, пероральных контрацептивов и др.).

2. Наиболее широко используемыми на сегодняшний день являются противогрибковые препараты для наружного применения группы азолов (кектоконазол, клотримазол, бифоназол и др.).

3. Для местной терапии микозов используются жидкие и мягкие лекарственные средства в растворах для кожного применения, преимущественно в форме гелей, кремов и мазей.

4. За результатами анализа литературных источников показана перспектива использования извлечений из лекарственных растений в качестве противогрибковых действующих веществ, которая подтверждена накопленным опытом в народной медицине использования ряда ЛРС в виде спиртовых или водных вытяжек.

5. Показана перспектива использования извлечения фитокомпозиции, которая содержит (*зверобой обыкновенный, донник лекарственный, полынь горькая*) для лечения грибковых поражений кожи ног. А в качестве лекарственной формы выбрано спрей.

ГЛАВА 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

В качестве лекарственного растительного сырья в состав разрабатываемого средства в форме спрея выбраны листья *донника лекарственного*, *трава полыни горькой* и *зверобоя обыкновенного*.

При разработке состава спрея были использованы разрешенные к применению и широко применяемые в фармацевтической технологии вспомогательные вещества растворитель (вода очищенная) и гидрофильные неводные растворители.

Лекарственное растительное сырье:

Полынь горькая (Artemisia absinthium)



Описание. Многолетнее травянистое растение 0,3–1,5 м высотой. Стебель метельчато-разветвленный, опушенный, прямой. Листья очередные, перистораздельные, нижние листья – с черешками, срединные и верхние – сидячие, верхушечные – трех-, пятираздельные или целые. Цветки красноватые, собраны в эллиптические или обратнойцевидные корзинки, образующие метельчатое соцветие. Плод – семянка.

Химический состав. Анализ литературы фитохимического состава *A. absinthium* показала, что растение содержит преимущественно терпеноиды, флавоноиды, полифенолы, кумарины, алкалоиды, эфирное масло, органические кислоты, танины, каротиноиды, сесквитерпеновые лактоны [31].

Донник лекарственный (Melilotus officinalis)



Описание. Многолетнее травянистое растение 50-100 см высотой, с прямым и гладким стеблем. Листья складные, поочередные, тройчатые, длинночерешковые. Листья голые, очередные, тройчатые, обратнойцевидные. Цветки желтые, мелкие, собраны в соцветия метелки. Плод – боб с шиловидным носиком, бурый, яйцевидный, горизонтально-морщинистый и голый односемянный.

Химический состав. Донник лекарственный содержит фенольные кислоты, флавоноиды, кумарины, сапонины, мелилотин, стероиды, фитонциды, жиры, тритерпены, углеводы, сахар, гликозиды антрахинона, слизь, танины, холин, спирты, свободный кумарин, гидроксикумарины, скополетин, герниарин, фраксидин, эфирное масло [31].

Зверобой обыкновенный (Hypericum perforatum)



Описание. Многолетнее травянистое растение. Стебли ветвистые, разветвленные, голые, высотой 30-60 см. Листья сидячие, расположены супротивно. По форме продолговато-овальные, гладкие, цельнокрайние, с рассеянными по листовой пластинке прозрачными точками. Цветки свободнолепестковые, правильные, лепестки ярко-желтые с черно-бурыми точками (с нижней стороны). Соцветие – щитовидная метелка или неплотная кисть на концах верхних ветвей.

Химический состав. Травя зверобоя содержит различные группы биологически активных соединений. Основными действующими веществами травы зверобоя являются антрахиноны (до 0,4% гиперина, псевдогиперин, протопсевдогиперина и др.). Найдены также флавоновые соединения: гиперозид (в траве – 0,7%, в цветках – 1,1%), рутин, кверцитрин, изокверцитрин и кверцетин. В траве содержится эфирное масло, в состав которого входят терпены, сложные эфиры изовалериановой кислоты. Выявлены дубильные вещества (до 10%), смолы (до 10%), антоцианы, сапонины, каротин (до 55 мг%), никотиновая и аскорбиновая кислоты, витамин Р, холин и следы алкалоидов [31].

2.2 Методы исследования

Образцы оценивали по методикам, приведенным в ГФУ 2.0, т 1, монография «Жидкие лекарственные средства для кожного применения» [6]. Качество образцов контролировали по следующим параметрам: описание (внешний вид, цвет, запах), однородность.

Органолептические методы исследования

Описание. Визуально оценивали внешний вид, запах и цвет экспериментальных образцов в соответствии с требованиями ДФУ 2.0 [6].

Водородный показатель (рН) оценивали потенциометрическим методом на иономеры (иономер универсальный ЭВ-74) по ДФУ 2.0 в модельных образцах [6].

Сухой остаток. Сухой остаток определяли по методике ДФУ 2.0, Т. 1. 2 мл исследуемого образца помещали в плоскодонную чашку диаметром 50 мм и около 30 мм. Выпаривали досуха на водяной бане и сушили в сушильном шкафу при температуре (100-105)^о С в течение 3 ч, охлаждали в эксикаторе и взвешивали. Результат выражали в процентах [6].

Согласно ГФУ 2.0 т.1. контролировали также массу содержимого контейнера, микробиологическую чистоту и количественное содержание [6].

Биофармацевтические исследования. Для оценки степени высвобождения БАВ из ЛС использовали метод диффузии в агар. Агаровый гель, в состав которого добавляли реактив, в расчете на 100 г 2% агарового геля – 5 мл водного раствора железа (III) хлорида (10%), разливали в чашки Петри двумя порциями по 10 и после застывания еще 15 мл. После застывания агара, в образовавшиеся ячейки после того как вынули цилиндры, вносили по 1 мл исследуемых образцов спрея. Высвобождавшиеся из средства фенольные соединения диффундировали в агар и образовывали окрашенную в черно-зеленый цвет зону. Для каждого образца с помощью линейки измеряли диаметр окрашивания зон [21].

Идентификацию БАС определяли методом ТСХ по появлению на хроматограмме пятна, которое по положению и размеру соответствует хроматограмме СФЗ кверцетина и рутина [6].

Этанол определяли по методике: к препарату добавляли 15 мл воды, взбалтывали в 0,5 г в течение 10 мин и фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента». К фильтрату добавляли 5 мл раствора гидроксида натрия, 2 мл

0,1 М раствора йода, наблюдали появление характерного запаха йодоформа, что свидетельствует о наличии этанола [6].

Глицерин определяли по методике: 1,0 г препарата помещали в фарфоровую чашку, добавляли борную 2,5 г кислоту, перемешивали стеклянной палочкой, нагревали на пламени горелки, наблюдали появление слабого запаха акролеина, что свидетельствует о наличии глицерина [6].

Выводы к главе 2

1. Приведено описание и химический состав лекарственного растительного сырья, используемого в фармацевтической разработке спрея для использования при микозах стоп. Для придания необходимых физико-химических свойств, консистенции и биофармацевтических параметров в состав основы обосновано введение гидрофильных неводных растворителей, которые обеспечат комплекс необходимых свойств ЛС.

2. Приведены методы исследований, которые используются при разработке и исследовании комплексной настойки и спрея.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОТИВОГРИБКОВОГО СПРЕЯ

3.1 Анализ фармацевтического рынка местных лекарственных средств, используемых для терапии микозов стоп

При выборе эффективных противогрибковых препаратов необходимо учитывать следующие требования:

- механизм воздействия препарата на возбудителя (фунгистатическое или фунгицидное действие);
- влияние препарата на макроорганизм (учитывая состояние иммунной системы и индивидуальную чувствительность к АФИ, наличие смежных заболеваний);

Основные требования, которые предъявляются к препаратам противогрибкового действия:

- широкий спектр действия;
- выборочная противогрибковая (фунгицидная или фунгистатическая) активность;
- отсутствие резистентности к данному препарату;
- совместимость с препаратами других фармакологических групп;
- необходимый уровень проникновения в места локализации грибка – кожа, ткани, жидкости организма;
- отсутствие токсического действия при длительном применении;
- экономическая доступность [3, 29].

Нами был проведен анализ фармацевтического рынка Украины, который позволил обобщить сведения о наличии местных лекарственных препаратов для лечения микоза стоп.

Предметом анализа были данные государственной регистрации ЛС, Государственного формуляра ЛС и справочника лекарственных средств

Компендиум, а также ассортимент аптечной сети Украины.

Результаты анализа фармацевтического рынка лекарственных препаратов, используемых для местной фармакотерапии грибковых заболеваний стоп, наведены в табл. 3.1.

Таблица 3.1

Лекарственные средства, используемые для терапии микозов стоп

Наименование ЛП	Страна и фирма – производитель	Форма выпуска	Наименование АФИ
1	2	3	4
Лекарственные препараты			
Дермазол	Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд., Индия	Крем	Кетоконазол 20 мг/г
Залаин	ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия	Крем	Сертаконазол нитрат 0,4 г/20 г
Тербинорм	К.А. «Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния	Спрей накожный	Тербинафин гидрохлорид 10,08 мг/мл
Амодерм НЕО	Дублин Роуд, Лохрей, Ко. Голвей, Ирландия	Лак для ногтей	Аморолфин 50 мг/мл
Экзодерил	Сандоз ГмбХ, Австрия	Крем; Раствор кожный	Нафтифина гидрохлорид 10 мг/мл
Экзодерил лак	Лек Фармацевтическая компания д.д. «Сандоз Украина, ООО», Словения/Украина	Лак для ногтей	Аморольфин 50 мг/мл
Клотримазол	Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина	Раствор для наружного; Мазь	Клотримазол 1 г/100 мл
Клотримазол	Энкьюб Этикалз Прайвит Лимитед, Индия	Мазь	Клотримазол 10 мг/г
Клотримазол-фитофарм	ЧАО «ФИТОФАРМ», Украина	Мазь	Клотримазол 0,01 г/г
Ламизил	ГСК Консьюмер Хелскер С.А., Швейцария	Крем	Тербинафин гидрохлорид 10 мг/г

1	2	3	4
Ламидерм	Индоко Ремедис Лимитед, Индия	Крем	Тербинафин 10 мг/ч
Микогель	ПАО «Киевмедпрепарат», Украина	Гель	Миконазол 20 мг/ч
Миконазол-Дарница	ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», Украина	Крем	Миконазола нитрат 20 мг/ч
Микофин	НОБЕЛ ИЛАЧ САНАИВЕ ТИДЖАРЕТ А.Ш., Турция	Крем; Спрей накожный	Тербинафин гидрохлорид 10 мг/1 г
Мирамистин	ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», Украина	Раствор для наружного применения	Мирамистин 0,1 мг/мл
Мирамистин-Дарница	ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», Украина	Мазь	Мирамистин 5 мг/ч
Онабет	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Индия	Крем	Сертаконазол 20 мг/ч
Салициловая мазь	ЧАО Фармацевтическая фабрика «Виола», Украина	Мазь	Кислота салициловая 20 мг/ч, 50 мг/ч, 100 мг/ч
Септил	ООО «ГКП «Фармацевтическая фабрика», Украина	Раствор	Этиловый спирт. 70%, 90%
Триакутан	ПАО «Киевмедпрепарат», Украина	Мазь; Крем	Бетаметазон дипропионат 0,64 мг/г, Гентамицин сульфат 1 мг/г, Клотримазол 10 мг/ч
Цикложен	ЛАБОРАТОРИОС СЕРРА ПАМИЭС, С.А., Испания	Лак для ногтей	Циклопирокс 80 мг/г
Эконазол	ПАО «ХФЗ «Красная звезда», Украина	Гель	Эконазол нитрат 10 мг/г
Фенистил гель	ГСК Консьюмер Хелскер С.А, Швейцария	Гель	Диметинден малеат 1 мг/г
Конеспор	Керн Фарма С.Л., Испания	Крем	Бифоназол 1%

1	2	3	4
Тридерм	Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия	Крем; Мазь	Бетаметазон (в форме дипропионата) 0,5 мг/ч Гентамицин (в форме сульфата) 1 мг/г, Клотримазол 10 мг/ч
Фукорцин	ООО «Тернофарм», Украина	Раствор для наружного применения	Кислота борная 0,8 г/100 мл Фенол 3,9 г/100 мл; Резорцинол 7,8 г/ 100 мл Ацетон 4,9 мл/ 100 мл; Фуксин основной 0,4 г/ 100 мл; Этиловый спирт 95% 9,6 мл/100 мл
Ламикон	АО «Фармак», Украина	Крем; спрей накожный	Тербинафин гидрохлорид 10 мг/г
Ламикон Дермгель		Гель	
Эстецифин	АО «Фармак», Украина	Раствор накожный; спрей	Нафтифина гидрохлорид 10 мг/мл
Экодакс	«Юник Фармасьютикал Лабораториз» (отделение фирмы «Дж. Б. Кемикалз энд Фармасьютикалз Лтд.»), Индия	Крем	Эконазол нитрат 10 мг/г
Бифонал-Здоровье	ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина	Гель	Бифоназол 10 мг/ч
Бифон Скин	Мибе ГмбХ Арцнаймиттель, Германия	Раствор кожный	Бифоназол 1%
Гель для ног антисептический	ООО «Аромат»	Гель	Эфирное масло мяты перечной, витамин Е

1	2	3	4
Парафармацевтические средства			
Спрей для ног Теймурова	ООО «Микрофарм», Украина	Спрей	Натрия тетраборат, кислота борная, кис- лота салициловая, эфирное масло мяты перечной, ментол (левоментол)
Бальзам для ног Шаг Мед Анти Трещины	ООО «Микрофарм», Украина	Бальзам	Мочевина, климба- зол, масло авокадо, кокоса и облепихи, молочная кислота, эфирное масло чай- ного дерева
Лосьон для ног Целитель	ООО «Аромат», Украи- на	Спрей	Ментол, D-пантенол, аллантоин, эфирное масло чайного дере- ва, алюминий хлор- гидрат
Бальзам для ног Шаг Мед Анти Мозолин	ООО «Микрофарм», Украина	Бальзам	Мочевина, масло авокадо, эфирное масло чайного де- рева, аллантоин, мо- лочная кислота, климбазол
Крем для ног НАРРУ ФЕЕТ (Хеппи Фут) От запаха и пота с противогрибко- вым эффектом	ООО «Красота и здоро- вье», Украина	Крем	Экстракты коры бе- резы и цетрарии (ис- ландский мох), коко- совое масло, панте- нол, эфирные масла можжевельника и чайного дерева
Бальзам для ног Шаг Мед Анти Запах	ООО «Микрофарм», Украина	Бальзам	Алюминий гидрок- сидхлорид, климбазол, гель алоэ вера, масло авокадо, эфирное эфирное масло чай- ного дерева

1	2	3	4
Тальк для ног HAPPY FEET (Хэппи Фут) Противогрибко- вый	ООО «Красота и здоро- вье», Украина	Тальк	Эфирные масла чай- ного дерева и эвка- липта, масло расти- тельного масла, экс- тракты ивы, коры ду- ба, мяты перечной и цветков календулы
Крем на гелевой основе «Сила лошади» Для стоп	ООО «Лекопро», Укра- ина	Крем	Кислота борная, са- лициловая кислота, аллантоин
Присыпка с алюмокалиевым галуном и с эфирным мас- лом чайного де- рева	ООО «Ключи здоро- вье», Украина	Присыпка	Квасцы алюмокалие- вые, эфирное масло чайного дерева

По результатам анализа литературных источников установлено, что в соответствии с международной анатомо-терапевтически-химической (АТС) классификацией, средства для лечения микотических поражений стоп относятся к группе D01 – «Противогрибковые препараты для применения в дерматологии», в состав которой входят препараты таких подгрупп: «Антисептические и дезинфицирующие средства», «Противогрибковые препараты для местного применения», «Препараты со смягчающим и защитным действием», «Кортикостероиды в комбинации с антибиотиками», «Противозудные препараты (включая антигистаминные, местноанестезирующие и другие средства) по уходу за ногтями» [7]. Можно сделать заключение, что для лечения микоза стоп используются определенные группы препаратов и АФИ в их составе. Из производных азолов используются клотримазол, сертаконазол, кетоконазол, миконазол; из группы производных аллиаминов – тербинафин, нафтифин, аморольфин. Кроме того, из противогрибковых средств для местного применения при микозе стоп используется циклопирокс [7].

Анализ парафармацевтических препаратов, показал, что ассортимент их представлен средствами различных форм выпуска:

- жидкой формы выпуска:

- спрей для ног «Теймурова», производства ООО «Микрофарм», Украина (содержит натрия тетраборат, кислота борная, кислота салициловая, эфирное масло мяты перечной, ментол) и лосьон для ног «Целитель», производства ООО «Аромат», Украина в форме спрея (содержит ментол, Д-пантенол, аллантоин, эфирное масло чайного дерева, алюминий хлоргидрат);

- мягкой формы выпуска:

- бальзам для ног «Шаг Мед Анти Трещины», ООО «Микрофарм», Украина (содержит мочевины, климбазол, масло авокадо, кокоса и облепихи, молочную кислоту, эфирное масло чайного дерева);

- бальзам для ног «Шаг Мед Анти Мозолин», ООО «Микрофарм», Украина (содержит климбазол, мочевины, масло авокадо, аллантоин, эфирное масло чайного дерева, молочную кислоту);

- бальзам для ног «Шаг Мед Анти Запах», ООО «Микрофарм», Украина (содержит климбазол, алюминий гидроксихлорид, гель алоэ вера, масло авокадо, эфирное масло чайного дерева);

- крем для ног HAPPY FEET (Хеппи Фут) от запаха и пота с противогрибковым эффектом, ООО «Красота и здоровье», Украина (содержит экстракты коры березы и цетрарии (исландский мох), кокосовое масло, пантенол, эфирные масла можжевельника и чайного дерева);

- крем на гелевой основе «Сила лошади» для стоп ООО «Лекопро», Украина (содержит борную кислоту, кислоту салициловую, аллантоин);

- гель для ног антисептический, ООО «Аромат» (содержит эфирное масло мяты перечной, витамин Е);

- твердой формы выпуска:

- тальк для ног HAPPY FEET противогрибковый, ООО «Красота и здоровье», Украина (содержит эфирные масла чайного дерева и эвкалипта, масло оливковое, экстракты ивы, стада, коры дуба, мяты перечной и цветков ка-

ленды);

- присыпка с алюмокалиевым галуном и с эфирным маслом чайного дерева ООО «Ключи здоров'я», Украина (содержит алюмокалиевые галуны, эфирное масло чайного дерева).

Таким образом, парафармацевтические средства представлены разнообразными твердыми, жидкими и мягкими формами. Они содержат различные извлечения из ЛРС, а чаще эфирное масло чайного дерева, экстракты ивы, коры дуба, мяты перечной, цветков календулы и т.д.

Основными направлениями научных исследований в области создания антимикотических средств являются:

- поиск новых малотоксичных антимикотиков;
- усовершенствование состава существующих лекарственных форм с целью повышения их эффективности и снижения токсичности;
- создание препаратов, активных при глубоких микозах, поражениях ногтей и волос.

Анализ показал наличие на рынке нескольких наименований жидких лекарственных: 5 спреев накожных и 6 растворов для наружного применения: «Лосьон для ног Целитель» ООО «Аромат», Украина, спрей; спрей для ног Теймурова ООО «Микрофарм», Украина; «Бифон Скин», раствор кожный (бифоназол 1%) Мибе ГмбХ Арцнай-миттель, Германия; «Фукорцин», раствор для наружного применения, ООО «Тернофарм», Украина; «Ламикон», спрей накожный (тербинафина гидрохлорид), АО «Фармак», Украина, «Эстезифин» спрей АО «Фармак», Украина, (нафтифина гидрохлорид); «Экзодерил», Сандоз ГмбХ, Австрия раствор кожный (нафтифина гидрохлорид); «Тербинорм», спрей накожный «Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния (тербинафин гидрохлорид), «Клотримазол», ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», раствор для наружного применения (клотримазол); «Микофин» Нобел Илач Санаи Ве Тиджарет А.Ш., Турция, спрей накожный (тербинафин гидрохлорид); Мирамистин ЧАО «ФФ «Дарница», Украина, раствор для наружного применения, (мирамистин). Недоста-

точный ассортимент препаратов жидкой формы выпуска показывает перспективу разработки спрея для ног на основе извлечений из ЛРС.

3.2 Получение настойки из смеси лекарственного растительного сырья

Для получения спрея на основе извлечений из ЛРС согласно литературным источникам, в которых приведена ссылка на подтвержденный доклиническим исследованием антимикотический эффект, мы выбрали траву полыни горькой, донника лекарственного и зверобоя обыкновенного [32, 36-47].

Для определения условий экстракции и выбора маркеров эффективности экстрагирования смеси ЛРС нами был проведен анализ литературных источников относительно химического состава выбранного сырья (табл.3.2).

Таблица 3.2

Химический состав и применение извлечений из ЛРС

Наименование / официальное сырье	Химический состав	Извлечение из ЛРС с противогрибковым эффектом
1	2	3
Полыни горькой (Artemisia absinthium) трава	терпеноиды, флавоноиды (рутин, артеметин), кумарины, полифенолы, алкалоиды, органические кислоты, эфирное масло, танины, каротиноиды, сесквитерпеновые лактоны	Спиртовый экстракт
Зверобоя обыкновенного (Hypericum perforatum) трава	антрахиноны (до 0,4% гиперидина, псевдогиперидин, протопсевдогиперидина и др.), флавоноиды : гликозид гиперозид (в траве – 0,7%, в цветках – 1,1%), рутин, кверцитрин, изокверцитрин и кверцетин	Спиртовый экстракт

1	2	3
Донника лекарственного <i>Melilótus officinális</i> трава	кумарины, мелилотин, флавоноиды , фенольные кислоты, стероиды, сапонины, фитонциды, жиры, тритерпены, углеводы, сахар, гликозиды антрахинона, слизь, танины, холин, спирты, свободный кумарин, гидроксикумарины, в том числе умбелиферон, скополетин, герниарин, фраксидин, эфирное масло	Спиртовый экстракт

Полученные данные (табл. 3.3) свидетельствуют о том, что выход суммы экстрактивных веществ возрастает при повышении концентрации до 40% и постепенно снижается при экстрагировании сырья этанолом в концентрации от 70 до 90% (табл. 3.3).

Таблица 3.3

**Зависимость выхода экстрактивных веществ и флавоноидов
от вида экстрагента (n=5, P=95%)**

Концентрация этанола, %	Экстрактивные вещества, %	Флавоноиды, мг/%
Вода очищенная	22,35 ±0,1	0,115 ±0,10
40	26,79 ±0,2	0,396 ±0,23
70	25,31 ±0,2	0,438 ±0,20
90	18,65 ±0,2	0,453 ±0,11

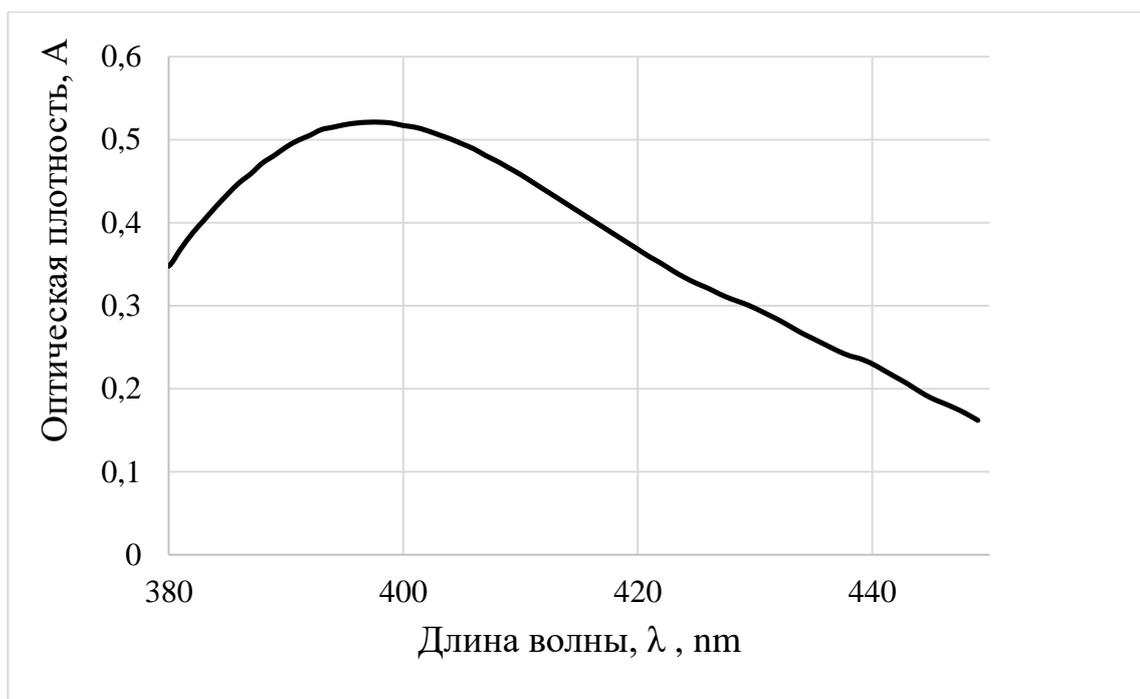


Рис. 3.1 Абсорбционные спектры поглощения извлечения из ЛРС, полученного при использовании в качестве экстрагента 40% этанолом

Отмечено, что выход флавоноидов в пересчете на рутин повышается при повышении концентрации этанола и максимально извлекается при экстрагировании 70% этанолом. При этом извлекается больше групп БАВ по сравнению с экстрагированием этанолом низкой концентрации.

Несмотря на более высокую степень извлечения при экстрагировании 70% этанолом, в качестве экстрагента нами выбрано 40% этанол, который обеспечивает достаточно высокую степень извлечения биологически активных соединений из смеси ЛРС при получении настойки методом мацерации. Данный экстрагент более подходит для дальнейшего использования настойки как основы для спрея. Настойку из смеси ЛРС получали методом дробной мацерации при экстрагировании при стандартных условиях сырья размером 3–4 мм и кратностью мацерации 3. Учитывая, что согласно литературным источникам перколяция, как динамический метод экстракции, более эффективным методом экстрагирования по сравнению с методом мацерации нами также был исследован выход флавоноидов и экстрактивных веществ (сухого остатка), при получении настойки метод перколяции. Экстрагирование про-

водили в соотношении 1:5 и 1:10. В извлечениях определяли сухой остаток и флавоноиды в пересчете на рутин (табл. 3.4).

Экспериментально определено, что при экстрагировании методом перколяции повышается выход БАС по сравнению с методом мацерации (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Зависимость выхода флавоноидов и сухого остатка метода экстракции и соотношения сырье: готовый продукт (n=5, P=95 %)

Соотношение	Метод дробной мацерации		Метод перколяции	
	Сухой остаток, %	Флавоноиды, мг/%	Сухой остаток, %	Флавоноиды, мг/%
1:5	3,15 ±0,3	0,165 ±0,010	3,92 ±0,2	0,184 ±0,011
1:10	2,16 ±0,2	0,115 ±0,012	2,29 ±0,1	0,123 ±0,008

Учитывая полученные результаты для получения настойки, выбран метод перколяции при соотношении сырье: готовый продукт – 1:10, так как именно при этом соотношении обеспечивается более полное извлечение суммы биологически активных веществ.

3.3 Технологический процесс изготовления настойки

На основе результатов экспериментальных исследований разработана технология настойки. Для производства использовали оборудование, используемое в технологии экстракционных препаратов.

Технологическая схема производства настойки со смеси ЛРС состоит из следующих стадий:

Стадия 1. Подготовка экстрагента

Стадия 2. Измельчение сырья

Стадия 3. Приготовление вытяжки из смеси ЛРС

Стадия 4. Отстаивание вытяжки

Стадия 5. Фильтрация вытяжки

Стадия 6. Мытье и сушка флаконов, пробок и крышек

Стадия 7. Фасовка, маркировка, упаковка настойки

Стадия 1. Подготовка экстрагента

В качестве экстрагента использовали 40% водно-спиртовой раствор, который готовили из 96% этанола и воды очищенной. При расчете количества 96% этанола и воды очищенной для 40% водно-спиртового раствора, использовали алколометрические таблицы.

Стадия 2. Измельчение сырья. После положительных результатов входного контроля качества ЛРС (траву полыни горькой, донника лекарственного и зверобоя обыкновенного) доставляли на участок из состава растительного сырья.

Измельченную смесь ЛРС отвешивали в мешках с помощью весов в равных соотношениях. После измельчения траву из разных видов ЛРС собирают и просеивают в мешки. Недостаточно измельченное сырье отправляют для дополнительного измельчения. На мешки из просеянной ЛРС клеят этикетки с наименованием, номером серии и массой.

Стадия 3. Приготовление вытяжки из ЛРС. Смесь измельченного сырья загружают в перколятор, экстрагент добавляют в зеркало. После перемешивания сырье оставляют для набухания на 12 часов в закрытой емкости для достижения равновесной концентрации. Сверху прижимают перфорированным диском и заливают экстрагентом так, чтобы максимально выжать воздух до получения зеркала. Перколирование проводят со скоростью, не превышающей 1/24 объема перколятора за 1 час до полного использования экстрагента. *Стадия 4. Отстаивание вытяжки*

Для осаждения балластных веществ отстаивание вытяжки производят при температуре (8 ± 2) °С в течение 2 суток.

Стадия 5. Фильтрация вытяжки

Очистку производят путем фильтрации через печать-фильтр. После фильтрации настойка должна быть прозрачной без частиц ЛРС.



Рис. 3.2 Технологическая схема производства настойки

Стадия 6. Мытье и сушка флаконов, пробок и крышек

Мытье тары и вспомогательных материалов проводят в моечной машине карусельного типа непрерывного действия, полоскание флаконов проводят горячей очищенной водой (60 – 80) °С и сушат в сушильном шкафу.

3.4 Обоснование состава спрея для ног

Анализ состава антимикотических препаратов жидкой формы выпуска показал, что в качестве вспомогательных веществ используется вода очищенная и этанол 96 % как растворители. Как вещества, которое уменьшает пересушивающее действие этанола, улучшают растворимость нерастворимых и труднорастворимых веществ в состав ЖЛС вводят гидрофильные неводные растворители. Их ассортимент представлен пропиленгликолем, полоксамером 407, глицерином, полиэтиленгликолем 400 (ПЭО-400), макрогол 300. В состав спреев и растворов для наружного применения для растворения гидрофобных веществ используют полиэтиленгликоль (макрогол) 20 цетостеариловый эфир, макроголглицерол гидроксистеарат, полисорбат 80 (твин 80). Как консерванты используются кислота бензойная, метилпарагидроксибензоат, а антиоксиданты – динатрия эдетат (трилон Б). Для улучшения запаха вводят ментол, масло мяты перечной и других эфирных масел. При этом эфирные масла выполняют роль действующих веществ, которые проявляют антибактериальное, противогрибковые и другие виды фармакологической активности.

Концентрацию вспомогательных веществ выбирали с учетом анализа результатов научных исследований по разработке жидких лекарственных средств.

Концентрацию гидрофильных неводных растворителей использовали в концентрации от 5 до 10%. Для введения эфирного масла, при низкой концентрации спирта вводили солюбилизатор – полисорбат 80.

Состав спрея, процентное содержание вспомогательных веществ и функциональное назначение компонентов приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Состав спрея для ног

Название сырья	INCI название	Функциональное назначение	Содержание, %							
			1	2	3	4	5	6	7	
Настойка смеси ЛРС	-	Действующий ингредиент	40							
Полисорбат 80 (Твин 80)	Polysorbate-80	Неионогенный ПАВ, эмульгатор, солубилизатор	-						0,5	1,0
Пропиленгликоль	Propylene Glycol	Гидрофильный неводный растворитель	5	10	5	7	3	5	5	
Глицерин	Glycerin	Гидрофильный неводный растворитель	-	-	5	3	7	5	5	
Эфирное масло мяты	Fragrance	Ароматизатор, улучшение запаха	0,5							
Вода	Aqua	Растворитель	До 100							

Исследование высвобождения биологически активных веществ из спрея

Известно, что полнота и скорость высвобождения биологически активных веществ зависит, в том числе, и от лекарственной формы, состава препарата, природы и концентрации вспомогательных веществ, используемых в препарате. В литературе достаточное количество научно подтвержденной информация о влиянии состава ЛС на скорость высвобождения АФИ и БАС [10, 23].

Исследование зависимости высвобождения БАС полифенольной структуры из спрея от концентрации НР проводили по окрашенной зоне после хи-

мического взаимодействия соединений полифенольного строения с $AlCl_3$ методом диффузии в агар.

Фенольные соединения, входящие в состав настойки, высвобождались из лекарственного средства и диффундировали в агаровый слой с образованием зон, окрашенных в чёрно-зеленый цвет. При этом чем больше диффундировали БАС, тем больше диаметр зоны окрашивания.

Мы определяли влияние состава основы на динамику высвобождения БАВ из экспериментальных образцов № 1-7. Диаметр окрасочной зоны каждого образца измеряли с помощью линейки. Результаты приведены в таблице 3.6.

Таблица . 3.6

Результаты определения скорости и полноты высвобождения БАС из спрея

Параметр, размерность	Номера образцов						
	1	2	3	4	5	6	7
Диаметр окрашенной зоны, мм	235	260	258	238	234	275	288

Проведенные исследования показали, что скорость высвобождения фенольных соединений в определенной степени зависит от состава основы. В частности, повышение содержания гидрофильных неводных растворителей повышает высвобождение биологически активных веществ. Также отмечено, что введение поверхностно активных веществ (ПАВ) также приводит к увеличению степени высвобождения БАВ и увеличению окрашенной зоны у опытных образцов (табл.3.6). Введение ПАВ, способствует растворению эфирного масла и образованию прозрачного раствора.

Таким образом, по результатам исследования предложен состав спрея, который наведен в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Состав спрея для ног

Название сырья	Содержание, %	Функциональное назначение
Настойка смеси ЛРС	40	Действующий ингредиент
Полисорбат 80 (Твин 80)	1,0	Неионогенный ПАВ, эмульгатор, солубилизатор
Пропиленгликоль	5	Гидрофильный неводный растворитель
Глицерин	5	Гидрофильный неводный растворитель
Эфирное масло мяты	0,5	Ароматизатор, улучшение запаха
Вода	До 100	Растворитель

3.5 Технология антимикотического спрея

Изготовление спрея включает следующие технологические процессы:

- приготовление водного раствора;
- приготовление раствора эфирного масла;
- приготовление спрея;
- фасовка раствора во флаконы;
- упаковка препарата во вторичный упаковочный материал.

Учитывая свойства компонентов препаратов, нами составлена технологическая последовательность процессов, которую можно положить в основу процесса промышленного производства антимикотического спрея.

Технология спрея.

Подготовка производства. Технологический процесс производства спрея производится с соблюдением необходимых санитарных правил и норм. Для предупреждения микробной контаминации спрея, несмотря на наличие этанола и антибактериальные свойства настойки ЛРС необходимо соблюдать меры предосторожности, которые включают санитарные и техно-

логические работы по подготовке помещений, технологического оборудования, технологической одежды и персонала.

Подготовка сырья. Все сырье со склада на погрузчиках поступает в цех с аналитическими листками о соответствии его требованиям АНД и хранится в транспортной упаковке в комнате для хранения сырья в шкафах, закрывающихся на замок. Сырье (полисорбат 80 и эфирное масло мяты) взвешивают на весах. Воду очищенную, настойку, глицерин и пропиленгликоль отмеряют в мернике.

Стадия 1. Приготовление водного раствора.

Из мерника в гомогенизатор заливают воду очищенную, настойку, глицерин и пропиленгликоль. Перемешивают.

Стадия 2. Приготовление раствора эфирного масла

В гомогенизатор загружают предварительно взвешенные на весах полисорбат 80 и эфирное масло мяты, включают мешалку и гомогенизируют при нагревании до температуры 40° С. Гомогенизируют массу в реакторе в течение 10 мин. При однородности массы (визуальный контроль) продолжают технологический процесс. В случае неоднородности – продолжают гомогенизацию в течение 5-10 минут.

Стадия 3. Приготовление спрея. Далее при медленном перемешивании (50-60 об/мин.) в гомогенизатор к раствору загружают смесь полисорбата с эфирным маслом (по материальному балансу). Гомогенизируют массу в течение 5-10 минут (при 50-60 об/мин). При однородности массы, продолжают технологический процесс. В случае неоднородности — продолжают гомогенизацию в течение 5-10 мин и повторно контролируют однородность (визуальный контроль). По окончании срока гомогенизации геля мешалку отключают и отбирают пробу для анализа на соответствие требованиям НД.

Стадия 4 Фасовка раствора во флаконы. Фасуют раствор по 50,0 в контейнер (флакон) с пластика, укупоривают цилиндрическим колпачком с носиком типа МЦПЛ 30/50-28/25,35,28-105/143,115,100-000.

Схема технологического процесса представлена на рис. 3.3.

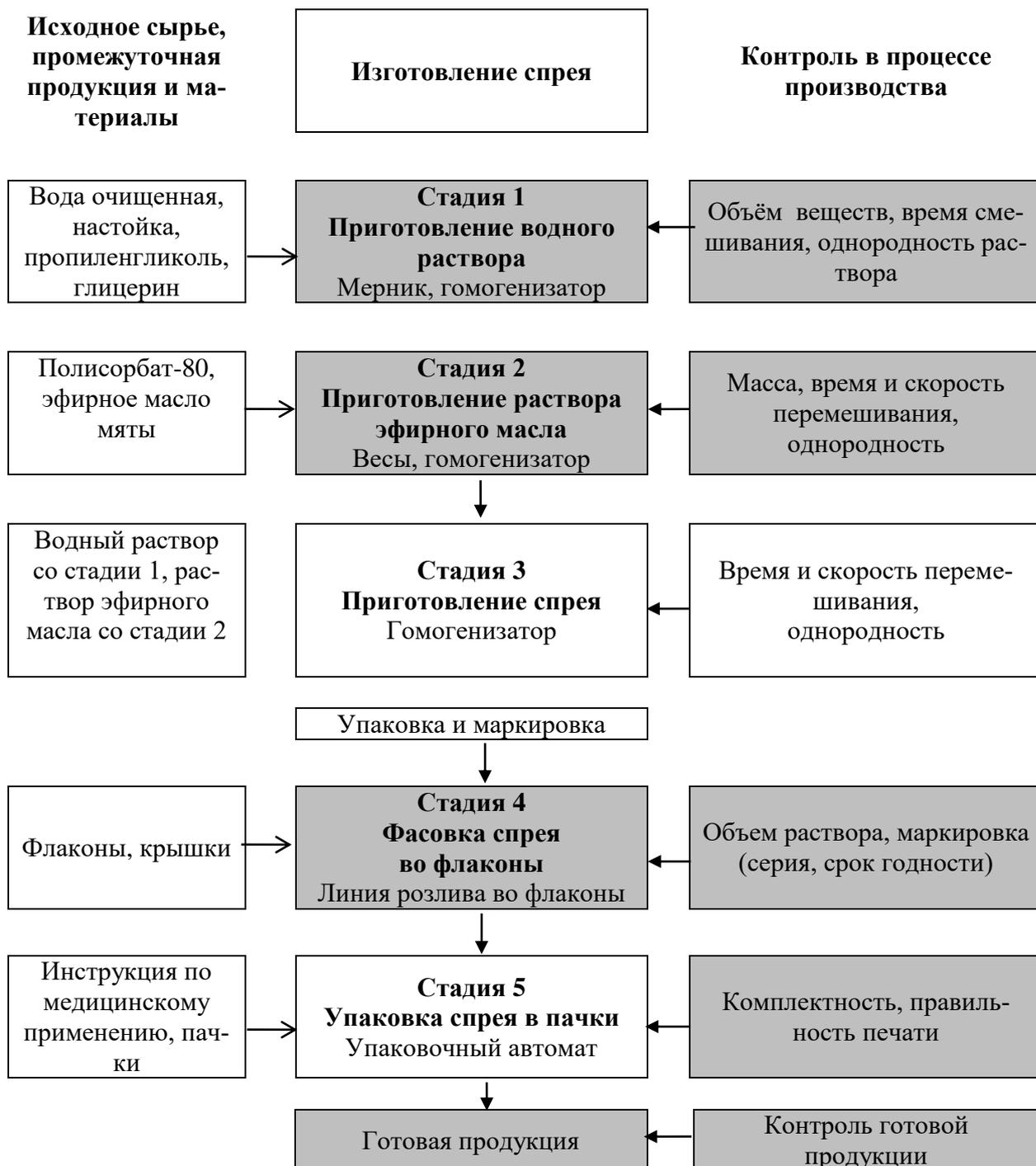


Рис. 3.3 Схема технологического процесса производства антимикотического спрея

Стадия 5. Упаковка флаконов в пачки. Флаконы со спреем вместе с инструкцией по применению укладывают в пачку из картона из потребительской тары типа хром-эрзац по ДСТУ 7933-89. Пачки укладывают в коробку

(по ОСТ 64-071-89) из картона из потребительской тары. Групповая и транспортная тара должна отвечать требованиям ГОСТ 17768-90. Упакованный продукт передается в карантинный состав.

3.6 Изучение физико-химических свойств разработанного средства

Для изучения свойств разработанного средства исследования проводили по показателям: описание (внешний вид, цвет, запах), показатель концентрации водородных ионов, (рН), сухой остаток, содержание этанола, содержимое упаковки, мл. Кроме того проводили идентификацию БАВ.

Идентификацию БАС определяли методом ТСХ. На хроматограмме появились пятна, по положению и размеру соответствующие хроматограмме СФО кверцетина и рутина [6].

Для определения пропиленгликоля также использовали метод ТСХ.

На хроматограмме опытного раствора появилось пятно белого цвета на уровне пятна на хроматограмме раствора РСО пропиленгликоля такого же цвета.

Этанол определяли по качественной реакции. Наблюдали появление характерного запаха йодоформа, что свидетельствует о наличии этанола.

Глицерин определяли по качественной реакции, наблюдали появление слабого запаха акролеина, что свидетельствует о наличии глицерина.

Количественное определение БАВ проводили спектрофотометрическим методом.

Результаты определения количественного содержания БАС в спрее свидетельствуют, что содержание флавоноидов в пересчете на рутин составляет 0,036 мг/%

При определении срока годности образцы помещали на хранение во флаконы с ПЭТ емкостью 50 мл с распылителем и закладывали на хранение при температурах (8 ± 3) °С (условия холодильника) и (25 ± 2) °С (комнатная температура).

Исследование стабильности спрея проводили в первичной упаковке в течение 6 месяцев. Образцы контролировали через 3 месяца. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что экспериментальные образцы спрея не меняют органолептические и физико-химические показатели при двух температурных режимах хранения (как в прохладном месте, так и при комнатной температуре). Значения физико-химических параметров варьируют в пределах допустимой погрешности.

В соответствии с полученными результатами нами установлен срок годности разработанного спрея – 6 месяцев при температуре, не превышающей 25°C.

Таблица 3.8

Результаты исследования органолептических и физико-химических свойств разработанного спрея

Показатели	Характеристики и нормативные значения	Методы контролю
1	2	3
Внешний вид	Однородная жидкость (возможна опалесценция)	ДСТУ 5009:2008
Цвет	Светло-зеленый	ДСТУ 5009:2008
Запах	Цветочно-мятный	ДСТУ 5009:2008
<i>Идентификация БАВ методом ТСХ</i>	На хроматограмме должны появиться пятна, которые по положению и размеру соответствуют пятнам на хроматограмме СФО кверцетина и рутина	ДФУ 2.0 т.1
<i>Пропиленгликоль методом ТСХ</i>	На хроматограмме должны появиться пятна, которые по положению и размеру соответствуют пятнам на хроматограмме СФО пропиленгликоля такого же цвета	ДФУ 2.0 т.1

1	2	3
<i>Этанол</i> качественная реакция	Наблюдается появление характерного запаха йодоформа	ДФУ 2.0 т.1
<i>Глицерин</i> качественная реакция	Наблюдается появление слабого запаха акролеина	ДФУ 2.0 т.1
Показатель концентрации водородных ионов, рН	5,9±0,1	ГОСТ 29188.2-91
Сухой остаток, %	6,2±0,3	ДСТУ 5009:2008
Содержание этанола,	18,0±0,6	ГОСТ 25271-93
<i>Количественное определение БАВ,</i> содержание флавоноидов в пересчете на рутин, спектрофотометрический метод, мг/%	0,036±0,001	ДФУ 2.0 т.1
Содержимое упаковки, мл	50±1,0	ГОСТ 33756-2016

Выводы к главе 3

1. Проанализирован ассортимент лекарственных средств, используемых для терапии грибковых заболеваний кожи ног. На основании анализа ассортимента и состава препаратов для терапии микозов ног показана целесообразность создания фитопрепарата в форме спрея.

2. По результатам проведенных физико-химических и фармакотехнологических исследований разработана технология сложной настойки из смеси ЛРС, а именно трава полыни горькой, донника лекарственного и зверобоя обыкновенного. Выбраны параметры экстрагирования смеси ЛРС – экстрагент 40% этанол, в соотношении 1:10, при использовании метода перколяции.

3. На основании результатов физико-химических и биофармацевтических экспериментально обоснован состав спрея с настойкой из смеси ЛРС.

4. Разработана технология спрея с комплексной настойкой.

5. Исследованы показатели качества спрея. Установлено, что разработанный спрей по показателям качества отвечает требованиям ГФУ. Исследованы физико-химические свойства спрея, показана стабильность в процессе хранения при двух температурных режимах, по результатам которых определен срок хранения – 6 месяцев при температуре не более 25°C.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

Разработан состав и технология спрея для ног с комплексной настойкой противогрибкового действия.

1. Проанализированы и обобщены литературные источники этиологии и патогенеза микозов, а также средства внешней и системной терапии микозов.

2. Исследован ассортимент лекарственных средств, используемых для наружной терапии микоза кожи. На основании анализа препаратов, используемых для терапии грибковых поражений кожи, показана актуальность разработки фитопрепарата в форме спрея.

3. По результатам проведенных физико-химических и фармакотехнологических исследований разработана технология сложной настойки смеси ЛРС, которая содержит траву донника лекарственного, полыни горькой и зверобоя обыкновенного. Выбраны параметры экстрагирования смеси ЛРС – экстрагент 40% этанол, соотношение сырье:готовый продукт – 1:10, при использовании метода перколяции.

4. На основании результатов физико-химических и биофармацевтических исследований экспериментально обоснован состав спрея, который содержит настойку комплексную (экстрагент 40% этанол) – 40 %, глицерин – 5 % и пропиленгликоль – 5 %, эфирное масло мяты – 0,5 %, полисорбат 80 – 1 %, воды очищенной до 100,0.

5. Разработана технология спрея с комплексной настойкой. Исследованы показатели качества спрея. На основании результатов исследования показано, что разработанный спрей соответствует требованиям ГФУ.

6. По результатам исследования опубликованы тезисы: Harafi Ahmed. ANALYSIS OF THE RANGE AND COMPOSITION OF LIQUID ANTIFUNGAL MEDICATIONS FOR TOPICAL USE. Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXIX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (19-21 квітня 2023 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2023. С. 116-117.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Айзятулов Р.Ф. Досвід місцевого лікування оніхомікозу. *Дерматологія та венерологія*. 2016. №3. С.69-70.
2. Айзятулов Р.Ф. Етіологія, патогенез, клініка та комплексна терапія мікозів стоп, оніхомікозів. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2013. № 9-10. С.53-6.
3. Алдошина А.О. Резніченко Н.Ю. Сучасні підходи до лікування хворих на мікози шкіри. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2019. № 3-4. С. 81-84.
4. Анфілова МР. Терапія оніхомікозів: проблемні питання та практичні рекомендації. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 3. С. 117-124. doi: <https://doi.org/10.30978/UJDVK2018-3-117>
5. Безверщенко К. І. Раціональна терапія різних клінічних форм оніхомікозів. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 2. С.95-102. doi: <https://doi.org/10.30978/UJDVK2018-2-95>
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», 2015. Т.1. 1128 с.
7. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument> (дата звернення 22.10.2022).
8. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2016. 720 с.
9. Жогло Ф., Возняк В., Попович В., Богдан Я. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм : довід. посіб.. Львів, 1996. С. 20 – 51.
10. Кізіна І.Є. Психологічна складова якості життя у хворих з оніхомікозом як критерій ефективності лікування. *Дерматологія та венерологія*. 2015. № 4. С. 50-57.

11. Коган Б. Г, Верба Є.А. Інноваційні підходи у комбінованому лікуванні оніхо- та дерматомікозів у пацієнтів різних вікових груп. Новий досвід клінічного застосування препаратів у практиці лікаря-дерматовенеролога. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 3. С. 63-68.
12. Коган Б. Г, Верба Є.А. Сучасний погляд на проблему оніхомікозу. Аналіз ринку місцевих протигрибкових засобів. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 3. С. 47-53.
13. Коляденко В.Г., В.В. Короленко. Сучасні уявлення про патогенез та лікування мікозів. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2006. № 3(4). С. 23-31.
14. Короленко В.В. Нове слово у лікуванні оніхомікозів. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 3. С.110-114.
15. Куц Л.В., Гортинська О.М. Мікози: навчальний посібник. Суми: Сумський державний університет, 2019. 83 с.
16. Литинська Т.О. Раціональний підхід до вибору топічної терапії при оніхомікозах. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018;3:101-7. doi: <https://doi.org/10.30978/UJDVK2018-3-101>
17. Половко Н. П. Вивчення структурно-механічних властивостей гелю з кетоконазолом. *Запорозж. мед. журн*. 2009. Т. 11, №3. С. 114 – 116.
18. Половко Н. П. Вивчення фізико-хімічних властивостей гелю протигрибкової дії та його стандартизація. *Фармацевт. часопис*. 2009. № 4(9). С. 41–43.
19. Половко Н. П. Реологічне вивчення безводного гелю з клотримазолом. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2009. Т. 4, № 3. С. 76–78.
20. Половко Н. П. Реологічні властивості гелю біфоназолу. *Фармац. журн*. 2010. № 2. С. 70-73.
21. Половко Н. П., Башура О. Г. Розробка технології та дослідження гелю з клотримазолом. *Фармац. часопис*. 2010. № 1 (10). С.41-44.
22. Половко Н. П., Башура О. Г. Яремчук А. О. Обґрунтування технології антимікотичних гелів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики: зб. наук. ст.* Запоріжжя, 2010. Вип. XXIV. № 4. С. 54–55.

23. Половко Н. П., Башура О. Г., Стрілець О. П. Антимікробна активність гелю кетоконазолу в залежності від часу вивільнення методом *in vitro* *Запорозж. мед. журн.* 2010. Т. 12, № 1. С.82–83.
24. Половко Н. П., Башура О. Г., Стрілець О. П. Дослідження з впровадження антимікотичного гелю з біфоназолом. *Зб. наук. пр. співробітників НМАПО. К., 2010. Вип. ХІХ. кн.2. С. 583–588.*
25. Половко Н. П., Бобро Ю. О., Башура О. Г. Кінетика вивільнення клотримазолу з гелевої основи залежно від концентрації гелеутворювача. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2010: матеріали Всеукр. наук-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, Запоріжжя, 13-14 трав. 2010 р. Запоріжжя, 2010. С.86.*
26. Половко Н. П., Яремчук А. О., Стрілець О. П. Дослідження з розробки складу протигрибкових гелів. *Запорозж. мед. журн.* 2009. Т.11, № 6. С.135–138.
27. Резніченко Н.Ю. Алдошина А.О. Оптимізація лікування мікозів шкіри з використанням антимікотику зовнішньої дії. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* 2018. №1. С. 161-165.
28. Святенко Т.В, Пишняк Ф.С. Оніхомікози: поширеність, особливості перебігу та можливості терапії на сучасному етапі в Україні. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2018. №3. С.127-32. doi: [https://doi.org/ 10.30978/UJDVK2018-3-127](https://doi.org/10.30978/UJDVK2018-3-127)
29. Супрун К.Г., Олійник І.О. Лікування грибкової інфекції на сучасному етапі. *Дерматологія і венерологія.* № 2 (88) 2020. С. 24-28
30. Тихонов, О. Є. Фролова, Гудзенко О. П., Барнатович С. В.. Маркетингові дослідження ринку протигрибкових лікарських засобів для місцевого застосування. *Соціальна фармація.* 2016. №. 2 (21). С. 77-81
31. Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) ІV рівня акредитації / В.С. Кисличенко, І.О. Журавель, С.М. Марчишин та ін. ; за ред. В.С. Кисличенко. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с. ; 16 с. кол. вкл. (Національний підручник).
32. Ali Esmail Al-Snafi. Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Melilotus Officinalis*- A Review. *IOSR Journal Of Pharmacy.* 2020. Volume 10, Issue 1 Series. I. PP. 26-36

33. Arrese J., Valverde J., Pierard G. Un nuevo enfoque sobre la epidemiología de las micosis. *Rev. Iberoam. Micol.* 2005. Vol. 7, № 22. P. 163 – 166.
34. Bioactive Compounds, Pharmacological Actions and Pharmacokinetics of Wormwood (*Artemisia absinthium*)/ Batiha G. S., Olatunde A., El-Mleeh A., Hetta H.F. *Antibiotics* 2020. № 9. C. 353.
35. British Pharmacopoeia 2007 ISO [Электронный ресурс]. London : The Stationary Office Ltd., 2006. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Назва з контейнера.
36. Chemical Constituents and Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Tumor Activities of *Melilotus officinalis* (Linn.) Pall /Yu-Ting Liu ,Pei-Han Gong ,Feng-Qin Xiao ,Shuai Shao ,Da-Qing Zhao, Ming-Ming Yan , Xiu-Wei Yang. *Molecules* 2018. № 23(2). P. 271; <https://doi.org/10.3390/molecules 23020271>
37. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Artemisia absinthium* from Croatia and France. Juteau F, Jerkovic I, Masotti V, Milos M, Mastelic J, Bessiere JM, Viano J. *Planta Med.* 2003. № 69. P.158-161.
38. Helfand A. Foot problems in older patients. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2004. Vol. 43, № 9. P. 293 – 304.
39. In vitro anti-microbial activity of the Cuban medicinal plants *Simarouba glauca* DC, *Melaleuca leucadendron* L and *Artemisia absinthium* L. Valdes A.C, Martinez J.M, Lizama R.S, VM, Cos P.L *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2008. № 103. P.615-618.
40. Khosa R.L, Bhatia N. Antifungal effect of *Hypericum perforatum* Linn. *J Sci Res Plant Med.* 1982. № 3. P. 49-50.
41. Lee H.G., Kim H., Oh W.K. Tetramethoxy hydroxyflavone p-7F downregulates inflammatory mediators via the inhibition of nuclear factor kappa B. *Ann N Y Acad Sci*, 2004.1030. P. 555-568.
42. Meral G.E., Karabay N.U. In vitro antibacterial activities of three *Hypericum* species from west Anatolia. *Turkish Electronic Journal of Biotechnology special issue.* № 6-10. 2002
43. Milosevic Tanja, Slavica Solujic, Slobodan Sukdolak. In Vitro Study of Ethanolic Extract of *Hypericum perforatum* L. on Growth and Sporulation of Some Bacteria and Fungi. *Turk J Biol* 2007. № 31. P. 237-241.
44. Murrey M.T. *The Healing Power of Herbs.* USA. 1995. p. 294.

45. Reichling J, Weseler A, Saller R. A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry* 2001. № 34. 3. 116-118.
46. Topical anti-inflammatory activity of extracts and compounds from *Hypericum perforatum* L. Sosa S, Pace R, Bornancin A, Morazonni P, Riva A, Tubaro A, Della Loggia R. *J Pharm Pharmacol* 2007. № 59. P. 703-709.
47. Wormwood (*Artemisia absinthium* L.) as a promising nematicidal and antifungal agent: Chemical composition, comparison of extraction techniques and bioassay-guided isolation/ Ting-ting Liu, Hai-bin Wu, Hai-bo Wu, Jing Zhang. *Industrial Crops and Products*. 2019. Vol. 133. P.295-303. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.03.039>.
48. <http://www.fito.nnov.ru/special/glycozides/antraglycozides/hypericum-perforatum/>
49. <https://www.msmanuals.com.ua/>
50. <https://compendium.com.ua/>
51. <http://likicontrol.com.ua/>
52. <https://www.morion.ua/>
53. <https://www.apteka.ua/>

ПРИЛОЖЕНИЯ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

нагороджується

Харафі Ахмед

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
аптечної технології ліків

XXIX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
**«Актуальні питання створення нових
лікарських засобів»**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р.
м. Харків



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXIX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

19-21 квітня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

**ANALYSIS OF THE RANGE AND COMPOSITION
OF LIQUID ANTIFUNGAL MEDICATIONS FOR TOPICAL USE**

Harafi Ahmed

Scientific supervisor: Polovko N.P.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

polovko.np@gmail.com

Introduction. Treatment of fungal infections is one of the important problems of modern medicine. A promising dosage form for the treatment of foot mycoses is the spray form, which is

116

distinguished by ease of use, economic availability and manufacturability. A characteristic feature of sprays is the use of a small amount of excipients that act as solvents, preservatives, stabilizers and odor corrigents.

Aim. The aim of the research is to analyze the range and composition of liquid antifungal medications presented on the pharmaceutical market of Ukraine.

Materials and methods. Electronic sources of information and a number of scientific publications were used as research materials. Logical, system-analytical, structural-functional and comparative methods of analysis were used.

Results and discussion. Based on the results of the analysis, we found that, in accordance with the international anatomical-therapeutic-chemical classification (ATC), drugs for the treatment of mycotic lesions of the feet belong to group D01 – "Antifungal drugs for use in dermatology", namely group D01 – "Antifungal drugs for local application. For the treatment of mycosis of the feet, different groups of pharmaceuticals and parapharmaceuticals and APIs in their composition are used. Of the azole derivatives, clotrimazole, sertaconazole, ketoconazole, miconazole are used; from the group of alliamin derivatives – terbinafine, naftifine, amorolfine. In addition, ciclopirox is used from topical antifungal agents for foot mycosis.

Market analysis showed the presence of 5 dermal sprays and 6 solutions for external use: «Bifon Skin», solution for skin (bifonazole) Mibe GmbH Artsnaymittel, Germany; «Fukorcin», solution for external use (boric acid, phenol, resorcinol, fuchsine), «Ternopharm» LLC, Ukraine; «Lamicon», dermal spray (terbinafine hydrochloride), «Farmak» JSC, Ukraine; «Estesifin», spray (naftifine hydrochloride), Farmak JSC, Ukraine; «Exoderil», skin solution (naftifine hydrochloride), Sandoz GmbH, Austria; «Terbinorm», skin spray (terbinafine hydrochloride), «Rompharm Company S.R.L.», Romania, «Clotrimazole», solution for external use (clotrimazole), PJSC SPC "Borshchagovsky Chemical and Pharmaceutical Plant"; «Mycofin», dermal spray (terbinafine hydrochloride), Nobel Ilac Sanayii Ve Ticaret A.S., Turkey; "Miramistin", solution for external use, (miramistin), PrJSC "FF "Darnitsa", Ukraine. Among parapharmaceuticals, there are «Healer Foot Lotion» in the form of a spray, «Aromat» LLC, Ukraine; spray Teymurova for feet, «Micropharm» LLC, Ukraine.

An analysis of the composition of antimycotic medications in a liquid dosage forms showed that from the excipients purified water and ethanol 96% are used as solvents. Hydrophilic non-aqueous solvents are being introduced into the composition of the liquid dosage forms as substances that reduce the drying effect of ethanol and improve the solubility of insoluble and sparingly soluble substances. Their range is represented by propylene glycol, poloxamer 407, glycerin, polyethylene glycol 400 (PEO-400) and macrogol 300. Polyethylene glycol (macrogol) 20 cetostearyl ether, macrogolglycerol hydroxystearate, polysorbate 80 (tween 80) are added to the composition of sprays and solutions for external use to dissolve hydrophobic substances. As preservatives, benzoic acid, methyl parahydroxybenzoate are used, and disodium edetate (trilon B) is used as an antioxidant.

Conclusions. The lack of a range of liquid dosage forms shows the prospect of developing of an antifungal spray for feet.



СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

Harafi Ahmed

Scientific supervisor: Polovko N.P.

брав(ла) участь у роботі

XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р, м. Харків



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

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой аптечной
технологии лекарств

Лилия ВИШНЕВСКАЯ
“28” сентября 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Ахмеда ХАРАФИ

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава и технологии спрея для ног антимикотического действия», руководитель квалификационной работы: Наталья ПОЛОВКО, д. фарм. наук, 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: Экспериментальными исследованиями обоснован состав и технологии спрея для ног антимикотического действия.
 4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать):
 - проанализировать и обобщить литературные данные об этиологии, патогенезе микозов, а также современных методов лечения этой патологии.
 - проанализировать химический состав, биологическое действие и опыт использования в народной медицине лекарственных растений, которые обладают противогрибковым действием.
 - проанализировать ассортимент лекарственных средств, используемых в терапии микозов на фармацевтическом рынке.
 - получить извлечение из смеси ЛРС с целью дальнейшего использования в составе спрея.
 - разработать состав и технологию спрея с извлечениями из ЛРС для терапии микозов стоп.
 5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
таблиц – 8, рисунка – 3
-

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Наталья ПОЛОВКО, профессор заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	28.09.2022	28.09.2022
2	Наталья ПОЛОВКО, профессор заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	07.10.2022	07.10.2022
3	Наталья ПОЛОВКО, профессор заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	16.11.2022	6.11.2022

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.	выполнено
2	Анализ литературных источников	сентябрь - декабрь 2022 г.	выполнено
3	Проведение экспериментальных исследований	январь - февраль 2023 г.	выполнено
4	Оформление работы	март 2023 г.	выполнено
5	Предоставление готовой работы в комиссию	апрель 2023 г.	выполнено

Соискатель высшего образования _____ Ахмед ХАРАФИ

Руководитель квалификационной работы _____ Наталья ПОЛОВКО

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

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

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи	
• по кафедрі аптечної технології ліків				
Харафі Ахмед	Розробка складу і технології спрею для ніг протигрибкової дії	Development of the composition and technology of the antifungal foot spray	проф. Половко Н.П.	проф. Рубан О.А.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 112325 від «17» квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Харафі Ахмед, 5 курсу, 9 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу і технології спрею для ніг протигрибкової дії / Development of the composition and technology of the antifungal foot spray», 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

1%

28%

ОТЗЫВ

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

Ахмеда ХАРАФИ

на тему: «Разработка состава и технологии спрея для ног антимикотического действия».

Актуальность темы. Лечение микозов является одной из актуальных проблем современной медицины. Для местной терапии микозов используются жидкие ЛС, в форме растворов для кожного применения и мягких лекарственных средств, в форме гелей, кремов и мазей. Широкое распространение микозов, длительное и хроническое течение заболевания, устойчивость ко многим методам лечения обуславливают актуальность поиска новых антимикотических АФИ, в том числе и среди веществ растительного происхождения. Перспективной при использовании извлечений из ЛРС является форма спрея с использованием небольшого количества вспомогательных веществ. В связи с этим, создание лекарственных средств противогрибкового действия на основе извлечений из ЛРС, противогрибкового действия в форме спрея с добавлением гидрофильных неводных растворителей для лечения грибковых заболеваний кожи ног является актуальной задачей.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Соискателем высшего образования была разработана технология настойки смеси ЛРС, которая содержит траву донника лекарственного, полыни горькой и зверобоя обыкновенного; обоснованы параметры экстрагирования; обоснован состав спрея; разработана технология, исследованы показатели качества.

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 Ахмеда ХАРАФИ может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Научный руководитель _____ Наталья ПОЛОВКО
«12» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Ахмеда ХАРАФИ

на тему: «Разработка состава и технологии спрея для ног антимикотического действия».

Актуальность темы. Актуальной проблемой современной медицины является лечение микозов, что обусловлено широким распространением микозов, длительным и хроническим течением заболевания, устойчивостью ко многим методам лечения. Перспективной при использовании извлечений из ЛРС является форма спрея. В связи с этим, создание лекарственных средств противогрибкового действия на основе извлечений из ЛРС, противогрибкового действия в форме спрея для лечения грибковых заболеваний кожи ног является актуальной задачей.

Теоретический уровень работы. Работа выполнена на необходимом теоретическом уровне.

Предложения автора по теме исследования. В ходе работы соискателем высшего образования было экспериментально обосновано условия экстракции смеси ЛРС, которая содержит траву донника лекарственного, полыни горькой и зверобоя обыкновенного; разработана технология настойки со смеси ЛРС; обоснован состав, разработана технология, исследованы показатели качества спрея.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Работа выполнена с использованием современных методов. Результаты статистически обработанные, выводы основываются на необходимом количестве исследований. Полученные результаты могут иметь практическое использование.

Недостатки работы. По объёму и содержанию соответствует требованиям к квалификационным работам.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Ахмеда ХАРАФИ

может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Рецензент _____ проф. Олена РУБАН

«19» апреля 2023 г.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

«26» квітня 2023 року

м. Харків

онлайн-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(5,0д)і-09 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми Фармація Ахмед Харафі – з доповіддю на тему «Розробка складу та технології спрею для ніг антимікотичної дії» (науковий керівник, проф. Половко Н. П.).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф. _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

Асистент _____ Ілона КОНОВАЛЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти ХАРАФІ Ахмед до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу та технології спрею для ніг антимікотичної дії».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти ХАРАФІ Ахмед представив кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Наталя ПОЛОВКО

«12» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

_____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«26» квітня 2023 року

Квалификационная работа защищена
в Экзаменационной комиссии

«__» июня 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,
доктор фармацевтических наук, проф.

_____ /Владимир ЯКОВЕНКО/