

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

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**на тему: «ИССЛЕДОВАНИЕ ПО РАЗРАБОТКЕ ОСНОВЫ МАЗИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования группы Фм18  
(5,0д)-i07

специальности: 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация

Тазани ШАЙМАЕ

**Руководитель:** заведующая кафедрой аптечной технологии  
лекарств,

д. фарм. н., профессор Лилия ВИШНЕВСКАЯ

**Рецензент:** заведующая кафедрой заводской технологии  
лекарств,

д. фарм. н., профессор Елена РУБАН

## АННОТАЦИЯ

Тазани Шаймае. Исследования по разработке основы мази с использованием фармацевтических факторов. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Квалификационный научный труд посвящен анализу заболеваемости псориазом и методам его фармакотерапии, а также обоснованию и выбору действующих и вспомогательных веществ для создания мягкой лекарственной формы для местного применения в терапии псориаза.

*Ключевые слова:* мазь, фармацевтические факторы, псориаз, вспомогательные вещества.

## ANNOTATION

Tazani Shaimae. Research on the development of an ointment base using pharmaceutical factors. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Qualifying scientific work is devoted to the analysis of the incidence of psoriasis and methods of its pharmacotherapy, as well as the rationale and selection of active and excipients for the creation of a soft dosage form for topical use in the treatment of psoriasis.

*Keywords:* ointment, pharmaceutical factors, psoriasis, excipients.

## СОДЕРЖАНИЕ

### АННОТАЦИЯ

### СОДЕРЖАНИЕ

### ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЕГО ТЕРАПИИ</b>	<b>9</b>
1.1. Современные аспекты этиопатогенеза, клиники и фармакотерапия псориаза.....	9
1.2. Фармацевтические факторы в технологии лекарств.....	25
1.3. Актуальность использования мазей как лекарственной формы наружного применения.....	34
<b>Выводы раздела 1 .....</b>	<b>38</b>
<b>ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>39</b>
2.1. Объекты исследования.....	39
2.2. Методы исследования.....	41
<b>Выводы раздела 2 .....</b>	<b>44</b>
<b>ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОСНОВЫ ЭМУЛЬСИОННОЙ МАЗИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА .....</b>	<b>45</b>
3.1. Исследования по разработке эмульсионных мазевых основ в лабораторных условиях .....	45
3.2. Биофармацевтические аспекты обоснования введения гидрофильных неводных растворителей в состав мазевой эмульсионной основы..	55
3.3 Обоснование рациональной технологии получения эмульсионной мазевой основы.....	58
<b>Выводы раздела 3.....</b>	<b>58</b>
<b>Общие выводы .....</b>	<b>59</b>

<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>60</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>71</b>

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

БАВ – биологически активное вещество

ВВ – вспомогательное вещество

ГЛБ – гидрофильно-липофильный баланс

ГСТУ – Государственный стандарт Украины

ГФУ – Государственная фармакопея Украины

ГФУ 2.0 – Государственная фармакопея Украины, 2-е издание в трех томах

ЕФ – Европейская фармакопея

ЛС – лекарственное средство

ЛВ – лекарственное вещество

ЛП – лекарственный препарат

ЛФ – лекарственная форма

МЛС – мягкие лекарственные средства

МЛФ – мягкие лекарственные формы

ПАВ – поверхностно-активное вещество

ПГ – пропиленгликоль

ПУВА-терапия - псорален-ультрафиолетовая терапия

ЭЛП – экстенпоральные лекарственные препараты

ЭЛС – экстенпоральные лекарственные средства

ЭЛМС – экстенпоральные лекарственные мягкие средства

ЭЛФ – экстенпоральная лекарственная форма

USP – Фармакопея США

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Проблема псориаза становится все более актуальной в свете растущего количества людей, страдающих от этого заболевания, которое может привести к инвалидности и значительному ухудшению качества жизни. Псориаз представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, которое проявляется высыпаниями, покрывающими различные участки тела. Эти высыпания могут вызывать сильный зуд и болезненные ощущения, что в значительной мере ограничивает активность и качество жизни пациента. Данное заболевание встречается с разной частотой в разных странах, от 0,1 до 3%. В странах СНГ частота псориаза составляет около 1 %, а в США - от 0,5 до 1,5 %. При этом, среди всех людей, обращающихся за помощью в связи с кожными проблемами, доля псориаза составляет от 2 до 8 %. Несмотря на то, что псориаз не является заразным заболеванием и не представляет угрозы для жизни, его протекание может быть очень тяжелым, особенно у людей с нарушением иммунной системы.

История исследования псориаза насчитывает более 200 лет. Тем не менее, патогенез заболевания до сих пор остается сложной и многогранной проблемой, и в настоящее время еще много вопросов остается без ответа. Многие исследователи согласны, что псориаз является мультифакториальным заболеванием, которое обусловлено взаимодействием генетических, иммунологических, окружающих и психологических факторов. Генетическая предрасположенность играет важную роль в развитии псориаза, и существует множество генетических маркеров, связанных с этим заболеванием. Существует несколько теорий, объясняющих механизмы возникновения псориаза, включая вирусную, обменную, иммунно-аллергическую и др. Каждая из этих теорий имеет свои преимущества и недостатки, и по-прежнему требует дополнительных исследований для полного понимания патогенеза псориаза. Хотя в настоящее время не существует исцеляющего лечения от псориаза, существуют различные методы лечения, которые могут помочь пациентам контролировать

симптомы и улучшать их качество жизни. Эти методы включают местное лечение, фототерапию, системную терапию и изменение образа жизни.

Для лечения дерматомикозов наружная терапия, включая мази, кремы, гели и растворы для наружного применения, играет важную роль. Однако, в Украине, большинство дерматологических лекарственных средств (ЛС) на фармацевтическом рынке производятся за рубежом (58,2 %). Недостаточно представлены многокомпонентные препараты, воздействующие на все звенья патологического процесса (21 %). В связи с этим, разработка нового многокомпонентного мягкого лекарственного средства (МЛС) для местного лечения псориаза с гиперкератозом имеет большую значимость для фармацевтики и медицины. В иностранных аптеках широко используются эмульсионные основы, исходя из чего можно сделать вывод, что разработка новых носителей для МЛС с использованием эмульгаторов и эмульгирующих смесей является перспективным направлением расширения ассортимента качественных и эффективных экстемпоральных лекарственных средств. Наличие современного технического оборудования в аптеках Украины дает возможность разработки высококачественных лекарственных средств.

Таким образом, разработка научно обоснованного состава и технологии оригинальной мази является важной задачей, учитывая небольшой ассортимент многокомпонентных препаратов на фармацевтическом рынке в Украине.

#### **Цель исследования.**

Цель работы – разработка, биофармацевтические и технологические исследования эмульсионных основ для создания мягкой лекарственной формы для местной терапии псориаза.

**Задание исследования.** Для достижения поставленных целей необходимо было решить следующие задачи:

- провести анализ данных научной литературы о современном состоянии проблемы лечения псориаза, биофармацевтические аспекты разработки и применения мягких лекарственных форм;

- проанализировать современную номенклатуру эмульгаторов и эмульгирующих смесей, используемых в технологии МЛФ;
- научно и экспериментально обосновать количественный и качественный состав масляной фазы и эмульгаторов для каждого типа эмульсионных основ;
- исследовать физико-химические, структурно-механические и биофармацевтические свойства разработанных эмульсионных основ для МЛФ;
- обосновать технологию эмульсионной основы мази для лечения псориаза.

**Объект исследования.** Объекты исследований – масло персиковое, вазелин, пропиленгликоль, моноглицерида стеарат, эмульгатор № 1, полисорбитан 80, глицерол, моноглицериды дистиллированные, вода очищенная, экспериментальные образцы эмульсионных основ.

**Предмет исследований.** Предмет исследований – разработка состава, биофармацевтические и технологические исследования по разработке эмульсионной основы мази для лечения псориаза.

**Структура и размер квалификационной работы.** Квалификационная работа изложена на 70 страницах и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (разделы 2-3), выводов, списка использованных источников литературы и приложений. Работа содержит 3 таблицы и 6 рисунков. Список информации насчитывает 117 источников, из них 12 кириллицей, 105 латиницей.



# ГЛАВА 1

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЕГО ТЕРАПИИ

### 1.1. Современные аспекты этиопатогенеза, клиники и фармакотерапия псориаза

Важная роль в иммунопатогенезе псориаза принадлежит развитию аутоиммунных реакций клеточного типа и мобилизации функциональных свойств нейтрофильных гранулоцитов. При аутоиммунных реакциях одним из ключевых моментов является деятельность активированных эффекторных Т-лимфоцитов. Эти клетки в ответ на специфическое и неспецифическое влияние продуцируют ряд лимфокинов, регулирующих действие на клеточный гомеостаз в участках патологического поражения кожи. В частности, активированные лимфоциты принимают участие в мобилизации нейтрофильных лейкоцитов в зоны поражения, активируя их функциональную активность, что определяет участие лимфокинов в развитии и поддержке воспалительно-пролиферативной реакции кожи при псориазе [1, 2].

При псориазе отмечается изменение структуры и функций кератиноцитов, клеток эпидермиса, что также влияет на развитие заболевания. В результате этого происходит ускоренный процесс дифференциации кератиноцитов и образование большого количества ороговевших клеток, что приводит к образованию характерных для псориаза плаков. Кроме того, у больных псориазом часто наблюдаются нарушения метаболизма жиров, что также может играть роль в развитии заболевания. Таким образом, псориаз является многофакторным заболеванием, и его патогенез до конца не выяснен. Однако понимание основных механизмов развития псориаза позволяет разрабатывать более эффективные методы лечения и профилактики этого заболевания [3, 4].

При тяжелом течении заболевания (например, эритродермической форме) большее значение приобретают иммунные нарушения. У больных с легким течением заболевания традиционная медикаментозная терапия приводит к нормализации показателей липидтранспортной системы, а при тяжелом течении заболевание «переходит» из стадии с выраженными иммунными нарушениями на стадию липидных нарушений. Патогенез псориаза довольно сложен и включает в себя разнообразные механизмы, такие как иммунные нарушения, изменение функций кератиноцитов и метаболизма жиров. Кроме того, риск развития псориаза увеличивается при наличии других сопутствующих заболеваний, таких как артрит псориатический, сахарный диабет, гипертония, болезни сердечно-сосудистой системы, а также при курении и употреблении алкоголя [4, 5].

Псориазом болеют одинаково мужчины и женщины. При наличии псориаза у одного из родителей риск развития заболевания у ребенка составляет 8 %, если псориазом страдает отец, и 41 %, при наличии псориаза у матери. У больных часто обнаруживают HLA класса I: HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57, HLA-Cw6. Выявлена взаимосвязь нарушенных звеньев иммунитета с генетическими маркерами HLA [6, 7].

Основные факторы риска, провоцирующие появление псориаза:

- механические: повреждения кожи различной природы (ультрафиолетовое и рентгеновское облучение, иглоукалывание, операционная травматизация кожи, инъекции, татуировки, ожоги, укусы насекомых);
- химические: (капли кислот, щелочей, действие растворителей, высоких концентраций салициловой, молочной кислот, резорцина, дегтя, антралина и др.);
- медикаментозные (антималарийные препараты, соли лития, Р-адреноблокаторы, интерфероны, системные кортикостероиды и их отмена);
- стресс, эмоциональная нагрузка;
- беременность (роды);

- острая стрептококковая инфекция (ангина, тонзиллит, бронхит) – каплевидный псориаз.

Морфологической основой псориаза является ускорение деления клеток эпидермиса. Проведенные исследования митотической активности клеток псориазической сыпи показали достоверное увеличение числа метафаз, метафазно-профазного индекса и числа патологических форм митоза, особенно при прогрессирующей стадии этого заболевания.

Установлен общий низкий уровень процессов перекисного окисления липидов в организме больных псориазом [8-10], что обуславливает пластичность мембранных структур клеточных элементов кожи и их готовность к пролиферации. Уделяется большое внимание оценке ключевого механизма запуска псориазического процесса – изменению кислородного режима кожи и особенностям микроциркуляции.

У больных псориазом снаружи здоровая кожа находится в постоянной готовности к псориазическим высыпаниям (изоморфная реакция), даже после незначительной механической травмы кожи. При этом уже на первом этапе воспалительного процесса в условиях гипоксического характера кислородного режима срабатывают эволюционные механизмы защитных тканевых реакций в ответ на повреждения: усиливается закладка пластического материала и стимулируется размножение клеток эпидермиса и дермы. Изоморфная реакция наблюдается у около 25 % пациентов с псориазом и представляет собой реакцию кожи на различные механические, физические или химические воздействия, которые могут вызвать новые очаги заболевания в зонах, где ранее не было псориазических высыпаний. Например, это могут быть места инъекций, татуировки, ссадины, ушибы и т. д. Также изоморфная реакция может наблюдаться при стрессе, травмах ногтей, операциях и других воздействиях. В результате стимуляции клеточного размножения и закладки пластического материала происходит образование эпителиальных клеточных очагов, что приводит к образованию псориазических высыпаний. Гипоксический харак-

тер кислородного режима воспалительных очагов при псориазе связан с нарушением микроциркуляции в коже и дисбалансом между потребностью в кислороде и его поступлением [5, 11].

Доказано, в основе патогенеза псориаза лежит генетически детерминированное нарушение главной функции кожи - кератинизации, обусловленное увеличением скорости пролиферации и значительным нарушением нормальной дифференцировки эпидермальных кератиноцитов [12, 13]. Этот процесс сопровождается выраженной разной степенью проникновения нейтрофильных лейкоцитов в эпидермис [14] и активированных Т-лимфоцитов в дерму [13, 15]. Гистологически данные процессы характеризуются акантозом, исчезновением зернистого слоя эпидермиса и паракератозом. Приведенные выше патологические изменения клинически проявляются характерным морфологическим элементом кожной сыпи - плоскими воспалительными папулами и бляшками, покрытыми легко снимающимися серебристо-белыми чешуйками.

Активация иммунной системы в псориазе происходит из-за повышенной продукции цитокинов, таких как интерлейкин-23 (IL-23), интерлейкин-12 (IL-12), интерлейкин-17 (IL-17) и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). В результате активации этих цитокинов происходит дифференцировка и активация Th1, Th17 и Th22 клеток, которые участвуют в иммунном ответе. Th1 и Th17 клетки продуцируют IL-17, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , которые участвуют в стимуляции пролиферации кератиноцитов, а также в привлечении нейтрофилов в кожу. Th22 клетки продуцируют IL-22, который также стимулирует пролиферацию кератиноцитов. В результате возникает усиленный воспалительный ответ и ускоренная пролиферация кератиноцитов, что способствует развитию псориаза. Кроме того, в последнее время были выявлены и другие механизмы, такие как участие дендритных клеток и макрофагов в иммунной реакции, а также изменения в составе микробиоты кожи и кишечника. Некоторые исследования также связывают развитие псориаза с нарушениями в системе оксидативного стресса и митохондриальной функции клеток [16-19].

Необходимо отметить, что при псориазе в результате гиперпролиферации объем эпидермиса увеличивается в 4–6 раз, количество слоев герминативных клеток – в 3 раза; существенно ускоряются митотическая активность и синтез ДНК в этих клетках. Резко сокращается время клеточного цикла, а превращение базальных кератиноцитов в роговые чешуйки составляет 4 суток вместо 28 суток в норме [20, 21]. При псориазе отсутствуют микроскопически выявляемые апоптические кератиноциты, что может обусловить нарушение физиологического пути клеточного отсева и увеличение толщины эпидермиса.

Воспалительные изменения в дерме при псориазе характеризуются удлинением, извилистостью и расширением капилляров, повышением проницаемости их стенок и образованием околосоудистых инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов [22, 23].

Хотя морфологические изменения кожи у больных псориазом представляют собой важную часть патогенеза этого заболевания, оно также связано с нарушениями в работе различных органов и систем организма. Например, у пациентов с псориазом часто наблюдается повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, артрита, метаболического синдрома и других сопутствующих заболеваний. Эти факторы могут взаимодействовать между собой и влиять на течение и тяжесть псориаза. Поэтому важно рассматривать псориаз как комплексное заболевание, чтобы определить эффективные стратегии лечения и профилактики [11, 17, 24].

Несмотря на то что многие вопросы этиологии и патогенеза псориаза остаются неясными, основные клинические формы заболевания охарактеризованы достаточно полно [9]. Сегодня псориаз представляется как хронический эритематозно-сквамозный дерматоз мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов и характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах. Заболевание тяжело поддается лечению и протекает хронически [9]. Псориаз

относят к одному из "проклятия рода человеческого", а также к болезням цивилизации. Существует несколько легенд и мифов о псориазе, которые передавались из поколения в поколение. Одна из легенд гласит, что псориаз вызывается проклятием, брошенным на человека за его грехи. В другой легенде говорится, что псориаз вызван порчей, накладываемой ведьмами. Еще одна легенда утверждает, что псориаз вызывается недостатком солнечного света. Одна из легенд связана с греческим богом вина Дионисом. Говорят, что у него была псориаз, и он лечился водой из источника в горах. Он попросил Асклепия, бога медицины, вылечить его, но тот отказался, сказав, что только вода из определенного источника может помочь. Дионис нашел источник и попросил людей построить там храм и ванную комнату, чтобы он мог лечить свое заболевание. Другая легенда связана с библейским персонажем Иовом. Согласно этой легенде, у Иова был псориаз, и он страдал от него в течение многих лет. Он даже скрывал свое лицо, чтобы не пугать окружающих. Однако он не утратил веры и продолжал молиться, и в конце концов его заболевание было излечено [25, 26].

В распространенности псориаза играют роль географические и этнические факторы. В северных широтах псориаз встречается гораздо чаще, чем в тропических и субтропических зонах. Им страдают преимущественно люди белой расы, реже – монголоиды и негроиды [27].

Заболевание возникает преимущественно в молодом возрасте (75 % случаев): у женщин в среднем в 16 лет, у мужчин – в среднем в 22 года (I тип), реже (25 %) – в старших возрастных группах (в среднем в 56 лет) (II тип). Согласно исследованиям, псориаз более распространен у людей, проживающих в городских районах, чем в сельской местности. Кроме того, заболевание чаще встречается у людей, которые курят и употребляют алкоголь, а также у тех, кто подвергается стрессу и психологическим переживаниям. У женщин псориаз часто обнаруживается в области потылки, наружных половых органов и в области молочных желез. У мужчин – на конечностях и голове. У детей пси-

риаз возникает главным образом в области потылки и локтевых сгибов. Исходя из генетической предрасположенности к заболеванию, вероятность развития псориаза у детей родителей, страдающих этим заболеванием, составляет около 50 % [27, 28].

Общепризнанной классификации псориаза нет. Условную клиническую классификацию можно представить следующим образом:

#### Непустулезные формы

- Обычный псориаз:
  - с ранним началом (тип I);
  - с поздним началом (тип II).
- Псориатическая эритродермия.

#### Пустулезные формы

- Ладонно-подошвенный пустулезный псориаз (пустулезный псориаз Барбера).
- Пустулезный псориаз, протекающий по типу центробежной кольцевидной эритемы.
- Генерализованный пустулезный псориаз (пустулезный псориаз Цумбуша).

Обычный (вульгарный) псориаз встречается чаще всего и проявляется в виде обильно шелушащихся папул и бляшек на волосистой части головы, локтях, коленях, кистях, стопах, в люмбосакральном участке. Эти высыпания с четкими границами, розового (симптом бдительного), «лососевого» или насыщенно-красного цвета покрыты рыхлыми, серебристо-белыми чешуйками. Имеют вид круглых, овальных, полициклических, кольцевидных, линейных, зостериформных поражений кожи. В некоторых случаях обычный псориаз может быть сопровождаться нарушением формы ногтей (ониходистрофия) и появлением суставных симптомов (артропатия), которые могут приводить к развитию псориатического артрита [11, 24].

Обычный псориаз в большинстве случаев проявляется типичными папуло-бляшковыми высыпаниями. Однако, в зависимости от характера клинического течения и локализации процесса выделяют следующие его разновидности:

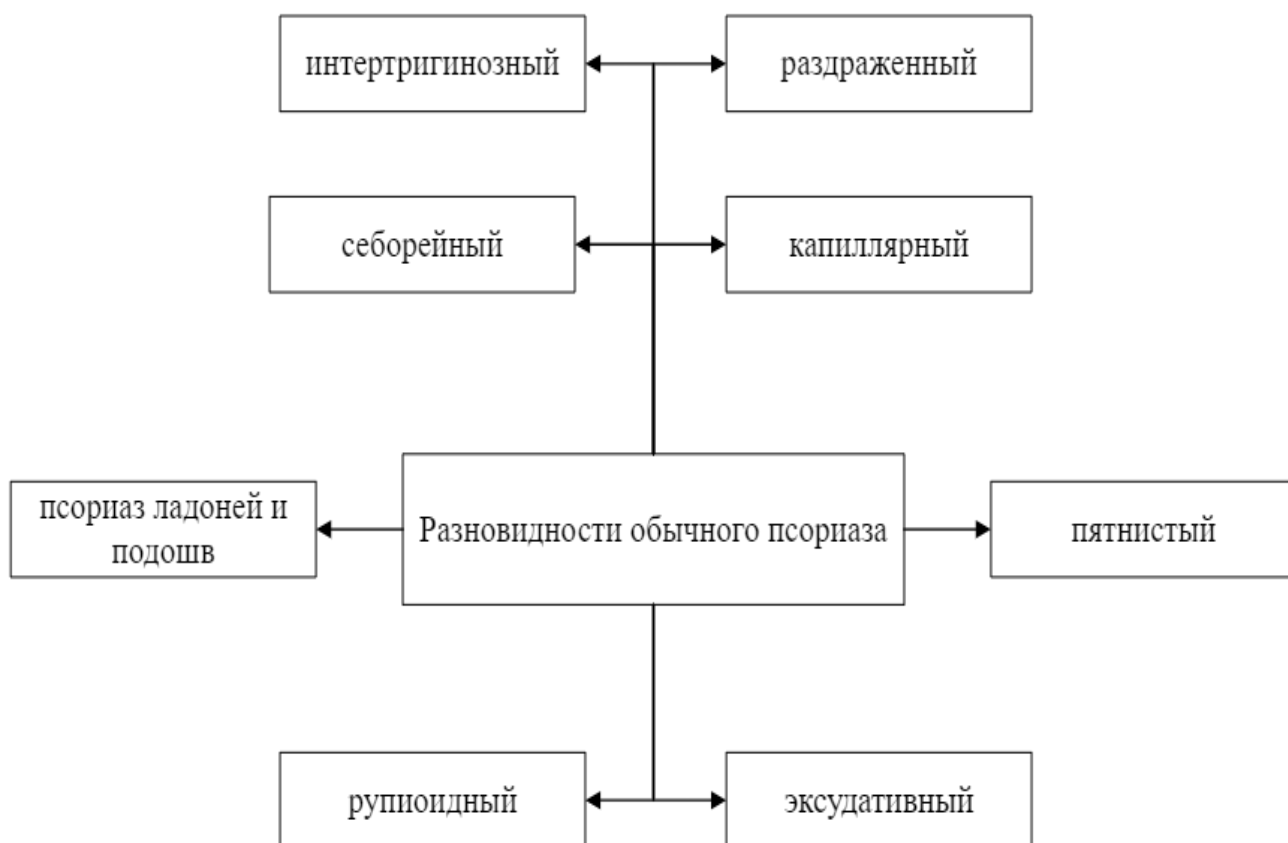


Рис. 1.1 Виды обычного псориаза в зависимости от клинического течения и локализации процесса

Сегодня актуален выбор лекарственных препаратов, метода лечения больных псориазом, поскольку больной получает длительные курсы терапии, нередко всю жизнь.

Лечение псориаза состоит из общей, местной терапии и физиотерапии, при необходимости используется курортное лечение. Практически все исследователи указывают, что общая терапия псориаза всегда должна быть комплексной, с учетом возраста пациента, стадии процесса, его распространенности, клинической формы, фоновых заболеваний, определения состояния липидного обмена, других данных лабораторного обследования, установления



роли стресса в возникновении и провокации рецидивов псориаза. В литературе есть указания на необходимость учета генетической предрасположенности к возникновению псориаза, наличия у больных нарушением микроциркуляции в коже [29]. Коррекция последних часто приводит к положительному терапевтическому эффекту [9]. Не все больные псориазом требуют интенсивной лекарственной терапии. При обычном псориазе, имеющем ограниченный характер, или проявлении в виде единичных «очередных» бляшек, как правило, назначают индифферентное лечение, бальнео- и курортотерапию с соблюдением режима питания, труда и отдыха. Частые рецидивы дерматоза с тенденцией к диссеминации, появление диффузных очагов, занимающих значительные участки кожи, наличие системных проявлений требует назначения комплексного стационарного лечения. Учитывая часто рецидивирующий характер течения псориаза, необходимо проводить курсы противорецидивной терапии (витамины, биостимуляторы, физиотерапия, фитотерапия, бальнео-талассотерапия и др.) [30, 31].

Для лечения псориаза могут использоваться различные методы, включая общую терапию, местную терапию и физиотерапию. Общая терапия может включать системные препараты, но их применение требует тщательного обследования и оценки рисков. Местная терапия может включать кремы, мази и другие средства с активными компонентами, такими как глюкокортикостероиды и витамин D3. Физиотерапия может включать ультрафиолетовое облучение и ПУВА-терапию. Важно также поддерживать здоровый образ жизни, снижать уровень стресса и регулярно общаться с доктором о лечении. Существует ряд фармакологических средств, обладающих цитостатической активностью (кортикостероиды, цитостатики, циклоспорин А, ретиновая кислота, гидроксимочевина и др.), способных индуцировать физиологический апоптоз [31, 32].

Наличие аутоиммунного компонента в патогенезе псориаза позволяет связать механизм лечебного действия цитостатиков с нормализацией апоптоза клеток иммунной и других систем, а также иммуносупрессивным эффектом.

Введение в клиническую практику кортикостероидных препаратов позволило ингибировать воспалительную реакцию и в ряде случаев добиваться регресса псориатических сыпей. Однако при снижении дозы или отмене глюкокортикоидов часто возникает обострение и рецидив болезни (синдром отмены). Однако, важно знать, что длительное применение кортикостероидов может иметь побочные эффекты, такие как утончение кожи, появление купероза, появление стрии и др. [33].

Достаточно эффективны нестероидные противовоспалительные и анальгезирующие средства, такие как напроксен (напросин), индометацин (метиндол), вольтарен, бруфен, ренгазил и сургам [24], обычно применяемые при артропатическом псориазе.

Известна авторская схема лечения больных псориатической эритродермией в амбулаторных и стационарных условиях с применением фитопрепаратов.

Используют чай из сбора лекарственных трав следующего состава: трава душицы (*Herba Origani*) 15,0; листья брусники (*Folii Vitis idaeae*) 10,0; почки березы (*Gemmae Betulae*) 15,0; корень аира (*Rhizomae Acori Calami*) 15,0; ягоды можжевельника (*Fructi Juniperi*) 15,0; листья шалфея (*Folii Salviae*) 20,0; трава хвоща (*Herba Eguiseti arvensis*) 10,0. Для взрослого взять 1 столовую ложку смеси трав, залить 200 мл кипятка, приготовить настой и принимать по 1/3 стакана после еды 3 раза в день в течение 2-3 мес.

Также принимают экстракт элеутрокока по 40 капель 3 раза в день на воде до еды (или сапарал по 2 таблетки 3 раза в день). Раздражительность, бессонница, плохое настроение являются основанием для назначения настойки пиона или пассифлоры. Через день больной должен принимать хвойно-валериановые ванны (50 мл настойки валерианы и 50 мл хвойного экстракта на ванну).

Для местного лечения используют укутывание тканями пропитанными отварами из растительного сырья, например, на 1-2 ч можно делать укутыва-

ние с отваром корня девясила (16,0 г корня на 200,0 мл воды). Льяную простыню смачивают отваром корня девясила, отжимают и больного закутывают в простыню, затем в теплое одеяло. На курс – 10-12 укутываний.

В качестве наружных лекарственных форм могут служить мази на основе крема Уны с добавлением настойки эвкалипта, календулы, левзеи, хлофилипта, ромазулана, экстракта элеутрокока, родиолы и других фитопрепаратов (в концентрации 10-20 %) [34].

Фитопрепараты чередуют через 3-5 дней. В стадии угасания патологического процесса, уменьшения гиперемии, шелушения, но при явлениях инфильтрации можно использовать мазь:

Rp.: Ac. salicylici 2,0

Vit. A. oleosae 10,0

Extr. Rodiolaе 20,0

Lanolini ana 100,0

M. D. S. Смазывать кожу тонким слоем 2 раза в день

Лечение псориатической эритродермии может включать системные препараты, такие как метотрексат, циклоспорин, ацитретин, биологические препараты, а также местную терапию, например, применение кремов и мазей с кератолитиками и глюкокортикостероидами. Важно проводить тщательное обследование и мониторинг пациента на предмет возможных осложнений и побочных эффектов от применения системных препаратов. Некоторые исследования также показывают эффективность применения фототерапии и ПУВА-терапии (псорален-ультрафиолетовая терапия) в лечении псориатической эритродермии [13, 35].

В бальнеотерапии псориаза часто используют ванны, содержащие сосновый либо березовый деготь. Берут 100 мл дегтя, 75 мл мыльного спирта и 75 мл воды, все компоненты смешивают энергичным встряхиванием, затем выливают тонкой струей в теплую ванну. Можно на пораженные участки кожи

нанести деготь, затем больной окунается в ванну на 15-30 мин, после чего деготь смывается зеленым мылом. Дегтярные ванны показаны при инфильтративных формах псориаза в стационарной и регрессивной стадиях.

При ограниченных формах псориаза часто эффективны местные ванны из настоя листьев березы. Берут 2 столовых ложки нарезанных листьев, заливают 200 мл кипятка, настаивают 30 мин, затем охлаждают в течение 15 мин и процеживают. Продолжительность процедуры – 10-15 мин, на курс лечения – 10-15 ванн каждый день или через день [36].

При лечении псориаза применяют также ароматические ванны: 20 г травы мелиссы, 20 г травы тысячелистника, 20 г мяты перечной и 40 г сосновых почек или сосновых побегов; готовят отвар в 1 л воды в течение 30 мин. Отвар настаивают 45 мин, процеживают и выливают в ванночку. Применяется ванна в течение 15 мин при температуре 37-38 °С через день для лечения больных инфильтративным псориазом вне стадии обострения.



Рис. 1.2 Группы лекарственных средств для местного лечения псориаза

Антралин – популярное средство местного лечения псориаза в специализированных центрах зарубежных стран. Антралин тормозит синтез ядерной ДНК и митохондрий, замедляет активность клеточных ферментов, полиаминов и процессов фосфорилирования и, следовательно, пролиферацию кератиноцитов. Первоначально он может вызывать раздражение и покраснение кожи, но обычно эти побочные эффекты уменьшаются со временем. Антралин наиболее часто применяют по схеме Ингрема - в виде ежедневных ванн с угольной смолой, фототерапии ультрафиолетом В и последующего нанесения на очаги на 24 часа антралиновой пасты, содержащей салициловую кислоту

для предотвращения окисления антралина в неактивные соединения в результате действия свободных радикалов. Эти побочные действия могут быть уменьшены использованием антиоксидантов и препаратов, которые выводят свободные радикалы. Наиболее приемлема для лечения больных псориазом следующая схема: антралин наносят на очаги на 1 час, затем его быстро смывают, чтобы препарат проник только в пораженную кожу. Эта схема так же эффективна, как и традиционная (с нанесением антралина на всю ночь), и может быть сравнима с эффективностью лечения местными кортикостероидами. На устаревшие хронические псориазные очаги поражения применяют антралин *per se* или в комбинации с пропионатом клобетазола. Согласно исследованиям, антралин может быть эффективным в лечении легких и умеренных форм псориаза, особенно на коже головы и конечностях. Однако его применение может быть ограничено из-за неудобства использования, длительности лечения и возможности окрашивания кожи и одежды [37, 38].

Местные ретиноиды. Местные ретиноиды, такие как тазаротен и адапален, обладают антипролиферативными и противовоспалительными свойствами, которые могут снизить рост и развитие клеток кожи, вызванных псориазом. Кроме того, они могут улучшить функцию барьера кожи и снизить трансэпидермальную потерю влаги. Эти препараты содержат дериваты витамина А и могут помочь уменьшить толщину бляшек и улучшить общее состояние кожи. Создан первый топический ретиноид тазаротен, обладающий антипсориазной активностью. В виде геля препарат проявляет активность, приемлемую при лечении хронического бляшечного псориаза. В сравнительном исследовании влияние 0,1 % геля тазаротена (один раз в сутки) на инфильтрацию и шелушение бляшек было по сравнению с флуоцинонидом, однако последний значительно уменьшал эритему. Однако, как и все местные препараты, местные ретиноиды могут вызывать побочные эффекты, такие как раздражение, сухость и шелушение кожи [39, 40].

В последние годы с успехом при лечении псориазных бляшек (с площадью поражения менее 40 % поверхности тела) применяется синтетический

аналог витамина D<sub>3</sub> – кальцитриол [40]. Он тормозит гиперпролиферацию кератиноцитов, блокирует продукцию моноцитами и макрофагами ИЛ-1, ответственным за развертывание интерлейкинового каскада, что приводит к воспалительным изменениям в дерме и поддержанию патологического гипердифференцирования эпидермиса.

Дитранол. Применяется при лечении псориаза уже более 80 лет. Стимулирует выделение свободных радикалов, обладающих антипсориазическим действием. Он действует как кератолитическое и противовоспалительное средство, уменьшая скорость клеточного деления в эпидермисе и снижая количество псориазических бляшек. Дитранол показан в тех случаях, когда использование витамина Д и кортикостероидов неуспешно, а также при хроническом бляшечном псориазе. Препарат не следует назначать при пустулезной, эритродермической и часто рецидивирующей форме заболевания, поскольку может наблюдаться выраженное раздражение кожи, которое затем сложно устранить [37].

В начале лечения дитранолом используются низкие концентрации препарата, постепенно увеличивая их до максимальной дозы. Клиническая эффективность дитранола приближается к ПУВА-терапии и системным средствам (при условии, что терапия проводится согласно инструкции и стационару). Его применение сопровождается окрашиванием и раздражением кожи, которое достигает максимума через 72 часа после нанесения на очаги. Лечение дитранолом рекомендуется проводить под контролем врача дерматолога. Смазка препаратом инфильтрированных псориазических бляшек дитранолом (палочки «Дитрастик») 2 раза в течение 5-7 дней приводит к их регрессу. Ультрафиолетовое облучение повышает лечебную эффективность дитрастика [41].

Мазь, содержащая салициловую кислоту (2-5 %), - наиболее часто применяемое кератолитическое средство per se или в комбинации с угольной смолой, дегтем или местными кортикостероидами. Мази с салициловой кислотой оказывают кератопластическое и кератолитическое действие (в зависимости от концентрации), усиливают действие местных кортикостероидов или угольной

смолы. В исследовании N. Tsankov et al. было доказано, что комбинированное применение салициловой кислоты и глюкокортикостероидов в виде мази может привести к более быстрому улучшению состояния кожи у пациентов с псориазом, чем при использовании только глюкокортикостероидов [37, 42].

Использование препаратов дегтя основано на его кератопластичном, противовоспалительном и противозудном действии. Его эффективность объясняется его антисептическими и кератолитическими свойствами, которые помогают уменьшить толщину бляшек псориаза и раздражение. При лечении пациентов с пустулезной и эритродермической формой патологии концентрация неочищенного дегтя должна быть низкой для того, чтобы избежать раздражения кожи. Во время беременности и кормления грудью применение препарата не рекомендуется. Препараты дегтя противопоказаны при экссудативном псориазе, заболеваниях почек. В настоящее время существует несколько форм дегтя для лечения псориаза, включая березовый, угольный, янтарный и древесный деготь. Деготь может быть использован в различных формах, включая мази, шампуни, кремы и растворы для ванны. Деготь может повысить чувствительность кожи к ультрафиолетовому свету, поэтому во время лечения дегтем необходимо избегать длительной экспозиции на солнце и использовать средства защиты от солнца [43, 44].

Использование кортикостероидных мазей – распространенный метод лечения псориаза благодаря быстрому достижению эффекта и удобства в применении. Кортикостероиды могут быть применены также в форме кремов, гелей или лосьонов. Сильнодействующие местные кортикостероиды сравнимы по эффективности с антралином или угольной смолой, при этом удобны для больных при ежедневном применении, не имеют запаха, не вызывают раздражения кожи и появления пятен на коже и одежде. Длительная терапия местными кортикостероидами может повлечь за собой атрофию кожи, появление гнойничковых элементов, гипопигментацию, гипертрихоз, снижение эффективности и перехода псориатической болезни в более тяжелые формы (пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия) [24, 45].



Эффективность местных кортикостероидных средств усиливается применением полиэтиленовой пленки (окклюзионная повязка), однако при этом усиливается их резорбция и возможное развитие системных побочных действий. Некоторые из наиболее часто используемых местных кортикостероидов в лечении псориаза включают: метилпреднизолон, триамцинолон, бетаметазон и другие. При псориазе часто используют кортикостероидные кремы и мази, содержащие салициловую кислоту («Белосалик», «Дипросалип», «Лоринден А», «Випсогал»), деготь («Локакортен Тар», «Лоринден Т») [46].

Смягчающие средства снимают у значительной части пациентов зуд, болезненность, покраснение, шелушение после применения этих лекарственных средств. К смягчающим средствам относятся кремы на основе ланолина с витаминными добавками, крем «Унны», мазь «Псориаген», которая помимо смягчающего действия оказывает также противовоспалительный и антипролиферативный эффект.

## **1.2. Фармацевтические факторы в технологии лекарств**

Фармацевтические факторы (путь введения ЛС, вид ЛФ, физико-химическое состояние АФИ, вспомогательные вещества, технология изготовления) определяют эффективность и безопасность ЛС и являются базисом фармацевтической разработки [47, 48].

Требования, предъявляемые к ЛФ, зависят от вида заболевания, локализации очага патологического процесса, свойств АФИ, способа введения препарата, наличия дополнительных требований. Состав и конструкция ЛФ представляют собой компромисс между жесткими требованиями к ЛФ и уровнем развития современных технологий [49, 50].

Сегодня номенклатура ЛФ особо не расширилась, но появились разновидности с модифицированным высвобождением АФИ (продолжительным или ускоренным). Исследования в области создания ЛФ с заданными фарма-

кокинетическими характеристиками привели к изобретению множество различных типов микро- и наноносителей АФИ – систем доставки лекарств. Таким образом, биофармацевтическое развитие понятия ЛФ в настоящее время дает возможность создания ЛС с высокими характеристиками эффективности и безопасности [51, 52].

Физико-химические свойства АФИ, а именно измельченность, полиморфизм, кристаллическая структура, оптические свойства АФИ. Химическая модификация вещества значительно сказывается на кинетике всасывания и выведения из организма. Для изменения свойств АФИ используют общие методы фармацевтики: образование солей, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций [53, 54].

В последнее время субстанции многих АФИ выпускают на рынок в виде твердых дисперсий (дисперсия вещества в водорастворимом носителе), в которых в качестве носителя используют полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон (ПВП), гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт и т.п. [55].

Вспомогательные вещества, их природа и количество оказывают влияние на терапевтическую активность АФИ и физико-химические характеристики ЛФ в процессе их изготовления и хранения. В отношении локальных препаратов, таких как кремы и мази, вспомогательные вещества могут влиять на их способность проникать через кожу и достигать целевых тканей. Также может быть важно количество вспомогательных веществ, поскольку их избыток может вызвать раздражение кожи и другие побочные эффекты [50, 56, 57].

Международные фармацевтические организации (ICH, FDA) предложили отнести вспомогательные вещества наряду с АФИ к особой градации веществ для фармацевтического применения, а контроль за их качеством осуществлять по соответствующим фармакопейным статьям. В настоящее время в мире при производстве ЛС используют более 500 наименований вспомогательных веществ. Большинство из них включено в национальные и международные фармакопеи (Eur.Ph., Br.Ph., USP, JP) или национальные справочники.

Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных средств, могут оказывать влияние на их физико-химические свойства и терапевтическую эффективность. Поэтому в настоящее время проводятся исследования в области оптимизации состава вспомогательных веществ и их влияния на стабильность и биодоступность лекарственных препаратов [9].

Особенно широкий ассортимент вспомогательных веществ в технологии МЛС, где их значение и роль как основы очень важны и разнообразны [58]. Известно несколько классификаций оснований МЛФ, принцип построения которых имеет значение для способа их изготовления: это уровень родства свойств АФИ и оснований, возможность растворения АФИ в основе. Согласно этому принципу, все мазевые основания делят на три группы: липофильные, гидрофильные, дифильные. Каждый тип мазевой основы обладает уникальными физико-химическими свойствами, которые влияют на их способность удерживать, распределять и транспортировать АФИ через кожу. Липофильные мазевые основы обычно обладают более высокой проникающей способностью, тогда как гидрофильные мазевые основы обладают лучшей способностью удерживать влагу и увлажнять кожу. Дифильные мазевые основы сочетают преимущества обоих типов [59].

К липофильным (гидрофобным) основаниям относят: а) жировые основания (животные и растительные жиры - свиной жир, гусиный жир, говяжий жир, миндальное масло, абрикосовое, персиковое, подсолнечное, оливковое и др.), жиры гидрогенизированные (продукты промышленной переработки жир); б) углеводородные основания (вазелин, парафин, петролатум, вазелиновое масло, нафталанская нефть, озокерит, церезин); в) силиконовые (полидиметилсиликоновая жидкость, полидиэтилсиликоновая жидкость, полиметилфенилсиликоновая жидкость, аэросил, эсилон – 4, 5, эсилон – аэросильная основа). Использование липофильных оснований позволяет усилить терапевтический эффект лекарственных средств и уменьшить возможность раздражения кожи [60].

Гидрофобные основания гарантированно обеспечивают форму МЛС, но

сводят к минимуму динамические процессы, связанные с диффузией и высвобождением АФИ, в результате чего ЛС оказываются малоэффективными. При использовании гидрофобных оснований разработчики ЛС должны увеличивать эффективность препаратов за счет увеличения концентрации АФИ. Кроме того, такие основания препятствуют нормальному функционированию кожи, а в редких случаях применение мазей на вазелиновых основаниях категорически противопоказано.

К гидрофильным основаниям относятся: а) гели высокомолекулярных углеводов и белков (мыльно-глицериновые, крахмально-глицериновые, желатиново-глицериновые, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ); б) синтетические (полиэтиленоксидные вещества). Использование гидрофильных оснований в лекарственных формах имеет некоторые преимущества, такие как более быстрое впитывание и высокая степень проникновения лекарственных веществ в кожу. Однако, гидрофильные основания также могут вызывать раздражение и сухость кожи, особенно при длительном применении [61].

Дифильные (липофильно-гидрофильные) основания: а) абсорбционные (сплавы липофильных оснований с эмульгаторами (ланолином б/в, спермацетом, воском); б) эмульсионные (типа м/в, в/м). Однако эта классификация не полно отражает современные представления о вспомогательных веществах, т. к. то же соединение может быть использовано в различных ЛФ. Дифильные основания могут быть созданы различными способами, например, путем комбинирования липидов и эмульгаторов. В качестве липидов могут использоваться такие компоненты, как стеариновая кислота, масло ши, кокосовое масло и другие, а в качестве эмульгаторов – полисорбаты, лецитин, глицерилстеарат и другие. Примеры дифильных оснований включают в себя кремовую основу «Вазелин-эмульсия» (Vaseline emulsion base) и основу «Кремлатум» (Cremophor), которая состоит из масла растительного происхождения, полисорбата и глицерил-стеарата [62, 63].

Другая классификация разделяет вспомогательные вещества в зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику ЛФ на следующие группы: формообразующие, стабилизирующие, пролонгирующие, солюбилизующие, корректирующие. Важное значение для создания новых МЛФ имеют полимеры. Основными среди предназначенных для этого полимеров полиэтиленоксид (ПЭО), поливиниловый спирт, поливинилпирролидон [64].

Перспективными являются и полимерные соединения, молекулы которых содержат несколько типов мономерных звеньев или их еще называют сополимеры [51, 65].

Для создания систем доставки АФИ пролонгированного действия наиболее часто применяемыми полимерами являются полимолочная, полигликолевая кислоты, а также полимеры и сополимеры на основе молочной и гликолевой кислот [65].

В результате исследований в области полимеров для пролонгации предложен ряд новых перспективных полимеров, имеющих высокое родство с биологическими тканями живых организмов и в некоторых случаях возможность биодеструкции к спиртам и другим, менее агрессивным по отношению к биологическим системам, мономерам. В качестве основы для местных анестетиков применяют биодеструктированные полиалкилкарбонаты, такие как полиэтиленкарбонат, полипропиленкарбонат, сополимеры этилен- и пропиленкарбонатов. В статье Н. Narayana et al. обсуждаются два класса полимеров: биодеградируемые поликарбонаты и полиэферы. Рассматриваются различные методы синтеза данных полимеров, их физические свойства, механизмы биодеструкции и потенциал использования в системах доставки лекарственных веществ. Особое внимание уделено применению этих полимеров для доставки гормонов и противоопухолевых препаратов, а также рассмотрены возможности модификации полимеров для улучшения их свойств и оптимизации процесса доставки [66, 67].

Большие возможности как биологически совместимых носителей АФИ

имеют полиангидриды [15]. Продуктами биодеструкции полиангидридов являются дикарбоновые кислоты, которые участвуют в процессах обмена веществ. В результате деструкции модифицированных полиангидридов дополнительно образуются остатки модификатора (например, аминокислоты), которые выбирают так, чтобы они усваивались организмом. В этом отношении интересны полиангидриды – сложные эфиры, которые способны подвергаться деструкции с образованием салициловой кислоты, обладающей противовоспалительными свойствами. В статье R Dinarvand et al. описываются методы синтеза полиангидридов и их структура. Эти полимеры могут быть синтезированы путем реакции дикарбоновых кислот с диолами или диаминами. Структура полиангидридов характеризуется наличием в молекуле ациклических эфиров и кольцевых ангидридных групп, что обеспечивает их биodeградируемость. Полиангидриды используются в качестве материалов для различных систем доставки лекарственных веществ, таких как микросферы, наночастицы и нановолокна. Они обладают рядом преимуществ, таких как биodeградируемость, возможность изменения свойств путем модификации структуры полимера и управления скоростью высвобождения лекарственных веществ [68].

Значительный интерес представляют полимерные комплексы, в частности полиионные, формируемые при смешивании растворе противоположно заряженных полиэлектролитов. Направленное изменение условий получения таких комплексов (тип и концентрация полимеров, соотношение заряженных фрагментов поликатиона и полианиона, температура и т.п.) позволяет получить наночастицы различных типов (наночастицы, мицеллы, наногели, полые наносферы) [69].

В качестве примера можно привести полиионные комплексы на основе поли-*у*-глутаминовой кислоты и хитозана, которые используются для получения наночастиц, гидрогелей и пленок биомедицинского применения. Положительно заряженная поли-*у*-глутаминовой кислота взаимодействует с отрицательно заряженным хитозаном в присутствии воды, что приводит к образова-

нию полиэлектролитного комплекса. Такие комплексы обладают биологической совместимостью и биodeградируемостью, что делает их перспективным материалом для медицинских приложений [70].

В качестве загустителей, структурообразующих и смягчающих веществ используют полиэтиленгликоль-400, эмульгатор № 1, ПЭО, масло касторовое, глицерин, производные метилцеллюлозы. Они способны создавать нужную консистенцию и текстуру продукта, а также улучшать его структуру и свойства [71].

В современной фармации широко используется микрокристаллическая целлюлоза, учитывая ее способность под влиянием высоких сдвиговых напряжений в воде диспергироваться с образованием стойких гелеобразных дисперсий. Она получается из целлюлозы путем ее гидролиза и кристаллизации, в результате чего образуются кристаллические частицы размером от 2 до 20 мкм [72].

Высокая химическая чистота и физиологическая инертность целлюлозы в сочетании с химической стойкостью, нерастворимость в воде и органических растворителях, отсутствие вкуса, запаха, окраски позволяют использовать его в качестве наполнителя, стабилизатора и эмульгатора в фармацевтической и косметической промышленности. Он также обладает высокой поглощающей способностью, что позволяет ему использоваться в качестве связующего средства в таблетировании [73].

Наиболее перспективным в этом отношении является создание многокомпонентных композиций с использованием основополагающих веществ: полиэтиленгликоля, ПВП, производных целлюлозы, коллагена. Коллаген может быть получен в виде волокон, пленок, губок, порошка и гелей разной вязкости. В отличие от других основополагающих и полимерных веществ он водо- и газопроницаемый, имеет высокую сорбционную способность по отношению к БАВ, индифферентен, как биополимер имеет высокое родство с человеческим организмом, легко проникает и утилизируется в нем.

Перспективными для разработки новых оснований для МЛФ признаны

гидрогели на основе редких акриловых полимеров. При нанесении на кожу такие гели образуют тончайшие гладкие пленки, обеспечивая пролонгированный эффект препаратов, более полно и равномерно высвобождают АФИ, хорошо распределяются по слизистой и кожной поверхности, оказывают охлаждающее действие, не оказывают токсического и раздражающего действия. Аппликации препаратов на гидрогелевой основе эстетичны по внешнему виду, не растекаются, не пачкают одежду, легко смываются водой. Они могут обеспечивать контролируемую доставку лекарственных веществ на длительный период времени и препятствовать растворению или распадению препарата в контакте с окружающей средой. Также, в статье Kulkarni, P., et al. отмечается, что гидрогели на основе акриловых полимеров могут быть использованы для получения различных форм лекарственных средств, включая кремы, гели, пластыри и другие [74, 75].

Полоксамеры хорошо известны как неионные поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые образуют водные гели, претерпевающие превращение от состояния низкой вязкости в состояние высокой вязкости вследствие повышения температуры (термическое гелеобразование) [76].

В современной дерматологии для лечения гиперкератоза получили широкое распространение гидроксикислоты – альфа-гидрокси-, бета-гидрокси-, полигидроксикислоты, а также так называемые бионовые кислоты, так как они обладают не только отшелушивающим действием, но и специфической активностью.

Альфа-гидроксикислоты: гликолевая кислота стимулирует клетки эпидермиса и дермы, молочная – оказывает увлажняющее действие, яблочная – стимулирует клеточный метаболизм, виновая – хорошо отбеливает и увлажняет, лимонная – оказывает антиоксидантное и антибактериальное действие, миндальное – оказывает выраженный антибактериальный эффект. Салициловая кислота (бета-гидроксикислоты) обладает кератолитическими, антисептическими и противовоспалительными свойствами, также подавляет пото- и салоотделение, повышает проницаемость кожи. Из полигидроксикислот все



чаще используют глюконолоктон, что способствует укреплению эпидермального барьера и увлажнению кожи, обладающей антиоксидантным действием. К бионовым кислотам относят лактобионовую, мальтобионовую, целлобионовую кислоты. Они являются чрезвычайно гигроскопическими соединениями, образующими в водной среде прозрачный гель [77, 78].

Повышение растворимости АФИ в растворителях подразумевает значительное увеличение их эффективности. Поэтому важным вопросом фармацевтической технологии является повышение растворимости труднорастворимых АФИ в воде и липидах, поскольку их биологическая доступность в значительной степени зависит от частиц и степени коагуляции. Чем меньше радиус частицы, тем меньше энергия адсорбции, выражающая прочность закрепления частицы на межфазной поверхности. Поэтому очень мелкие частицы не закрепляются на поверхности. Экспериментально показано, что частицы размером менее 100 нм закрепляются на поверхности внутримышечно только в агрегированном виде. Связь агрегации частиц и эмульсионной стабильности разъясняется завышенными реологическими чертами межфазных пленок [79, 80].

Размеры частиц влияют не только на транспортную функцию и специфичность АФИ, но и на скорость их выделения из организма при прочих равных условиях [81].

Также повысить растворимость АФИ можно за счет использования со-растворителей (бензилбензоат, бензиловый спирт, пропиленгликоль (ПГ), ПЭО и др.), гидротропных средств (мочевина, натрия салицилата и др.), а также явления солубилизации и комплексообразования [82].

Важнейшей проблемой в фармацевтической технологии стабилизация ЛС. Связано это с тем, что АФИ под влиянием химических (гидролиз, омыление, окисление, полимеризация и др.), физических (испарение, изменение консистенции, расслаивания, укрупнения частиц) и биологических (прокисание и др.) явлений изменяют свои характеристики. С этой целью для стабилизации

гомогенных МЛС широко используют различные химические (сложение стабилизаторов, антиоксидантов, консервантов и т.п.) или физические (использование неводных растворителей и др.) методы. Для стабилизации гетерогенных лекарственных систем (суспензии, эмульсии) используют загустители и эмульгаторы в виде ПАВ и ВМС [83].

Таким образом, варьируя различные сочетания вспомогательных веществ, можно регулировать силу и длительность терапевтического действия МЛС, регулировать биодоступность АФИ, влиять на их накопление в тканях и процесс элиминации. Основная тенденция развития производства МЛФ связана с использованием все более эффективных АФИ, современных вспомогательных веществ и созданием на их основе комбинированных препаратов, предназначенных для лечения определенных заболеваний, учитывая их этиологию и патогенез.

### **1.3. Актуальность использования мазей как лекарственной формы наружного применения**

Мазь - это одна из наиболее распространенных лекарственных форм для наружного применения, используемых для лечения широкого спектра заболеваний кожи и слизистых оболочек. Они содержат активное лекарственное вещество, которое смешивается с базисом мази, таким как вазелин или ланолин, образуя липофильную систему, обладающую свойствами защиты, увлажнения и терапевтического действия на кожу.

Актуальность использования мазей обусловлена их эффективностью, безопасностью и удобством применения. Мази могут быть использованы для лечения различных заболеваний кожи и слизистых оболочек, таких как экзема, псориаз, герпес, ожоги, раны, язвы, трещины и многие другие. Они позволяют доставлять лекарственное вещество непосредственно на пораженный участок кожи, что обеспечивает более быстрое и эффективное лечение [84].

Кроме того, мази имеют ряд преимуществ перед другими лекарственными формами наружного применения, такими как кремы и гели. Одним из главных преимуществ мазей является возможность местного действия лекарственного вещества, что уменьшает возможные побочные эффекты, связанные с пероральным или инъекционным применением. Кроме того, мази обладают более длительным эффектом в сравнении с другими формами лекарственных препаратов для наружного применения, такими как кремы или гели. В отличие от кремов, которые содержат большое количество воды, мази обладают большей концентрацией лекарственного вещества, что обеспечивает более глубокое проникновение и более продолжительное терапевтическое действие. Кроме того, мази имеют более плотную консистенцию, что позволяет им лучше защищать кожу от внешних факторов. Помимо этого, мази позволяют достигать целевого эффекта при местном применении, минуя системный метаболизм в организме. Это особенно важно в случаях, когда требуется локальное воздействие на кожу, не оказывая сильного влияния на внутренние органы и системы [85, 86].

В США мази широко используются как лекарственные формы для наружного применения. Согласно отчету исследовательской компании Statista, в 2020 году мази составили более 30 % от общего объема рынка лекарственных форм для наружного применения в США. Большинство мазей в США предназначены для лечения кожных заболеваний, таких как экзема, псориаз, акне и дерматиты [87].

Согласно отчету Федерального института по лекарственным препаратам и медицинским изделиям Германии, в 2020 году было зарегистрировано около 5000 мазевых препаратов. Они включают в себя как рецептурные препараты, так и безрецептурные. Одним из наиболее часто используемых препаратов является мазь салфасалазина, которая используется для лечения воспалительных заболеваний кишечника и кожи. Также популярны мази на основе глюкокортикостероидов, которые используются для лечения воспалительных и аллергических заболеваний кожи [88].

В Великобритании мази являются одной из самых распространенных лекарственных форм наружного применения. Согласно исследованию, проведенному в 2019 году, около 40 % всех рецептов, выписываемых врачами общей практики, связаны с мазями и кремами. Использование мазей в Великобритании также поддерживается национальными клиническими рекомендациями, которые регулярно обновляются. Например, Национальный институт здоровья и качества заботы (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) опубликовал рекомендации по использованию мазей для лечения различных заболеваний кожи, таких как экзема, псориаз, крапивница и дерматит [89].

В Украине мази являются одной из самых распространенных форм лекарственных препаратов для наружного применения. Согласно отчету компании Proxima Research "Лекарственный рынок Украины. Аналитический обзор 2020", доля мазей и кремов составила 26,1 % от общего объема рынка наружных препаратов в 2019 году. В 2020 году этот показатель увеличился до 28,3 %. Среди мазей наиболее популярными являются противовоспалительные, антибактериальные, антигрибковые и анальгезирующие мази. Однако, стоит отметить, что в Украине часто используются и народные средства, такие как мази на основе растительных компонентов. Ведущими украинскими производителями данной ЛФ являются компании "Дарница", "Фармак", "Здоровье", "Борщаговский хфз", "Фармаком", "Галичфарм", "Артериум". В то же время, импортные мази популярны и широко представлены на рынке Украины [90].

Важным аспектом при использовании мазей является правильный выбор базы, которая определяет физико-химические свойства лекарственной формы, такие как консистенция, степень растворимости, скорость диффузии и др. Кроме того, вспомогательные компоненты могут влиять на скорость и степень всасывания лекарственного вещества, что также необходимо учитывать при разработке мазей. Также мази могут содержать различные вспомогательные вещества, такие как масла, воски, эмульгаторы и другие компоненты, которые

могут усиливать действие действующего вещества, улучшать его растворимость и обеспечивать максимальную эффективность терапии [91, 92].

Несмотря на множество преимуществ, мази как лекарственная форма наружного применения имеют и некоторые недостатки:

- Неудобство в применении: нанесение мази может требовать дополнительного времени и навыков для правильного распределения по коже. В некоторых случаях может потребоваться использование повязки или защитной одежды.
- Ограничения в применении: некоторые мази могут быть неэффективными в лечении глубоких инфекций или системных заболеваний. Также мази не рекомендуется применять на открытых ранах или поврежденной коже.
- Ограниченная стабильность: некоторые мази могут быть нестабильными при хранении в неправильных условиях, таких как высокая температура или влажность. Это может привести к изменению их эффективности и безопасности.
- Нежелательные эффекты: некоторые мази могут вызывать раздражение кожи, аллергические реакции или другие нежелательные эффекты.
- Низкая биодоступность: мази могут обладать низкой биодоступностью из-за медленного проникновения активных веществ через кожу и низкой скорости диффузии.

Таким образом, несмотря на некоторые недостатки, связанные с использованием мазей как лекарственной формы наружного применения, таких как невозможность применения при некоторых заболеваниях, возможность развития побочных эффектов и сложность нанесения на большие участки кожи, мази являются широко используемым и эффективным средством локальной терапии в различных областях медицины. Благодаря своей простоте, высокой доступности и относительной безопасности, мази продолжают оставаться популярным выбором как для пациентов, так и для врачей [93, 94].

## Выводы раздела 1

1. Из обзора литературы следует, что псориаз — это длительное заболевание кожи, которое имеет множество причин и развивается преимущественно под влиянием генетических факторов. Он проявляется усиленным ростом клеток верхнего слоя кожи, необходимым для образования новых клеток, а также сопровождается воспалением в глубоких слоях кожи и изменениями в других системах организма.
2. Из анализа литературы следует, что лечение псориаза требует комплексного подхода, включающего общие, местные и физиотерапевтические методы, и должно учитывать возраст пациента, стадию заболевания, его распространенность и клиническую форму. Для местной терапии псориаза рекомендуется использовать мягкие лекарственные препараты, которые можно настроить на разную силу и длительность терапевтического действия, а также регулировать биодоступность действующих веществ путем изменения состава вспомогательных веществ.
3. Мази являются важной лекарственной формой для наружного применения, которая имеет ряд преимуществ перед другими формами лекарственных средств, в том числе возможностью локализованного действия, повышением биодоступности и уменьшением риска побочных эффектов. Однако, они также имеют ряд недостатков, включая возможность развития аллергических реакций, ограниченную глубину проникновения и отсутствие возможности для системного действия. Несмотря на это, мази широко используются в медицине во всем мире, включая Украину, Европу, США и другие страны. Современные технологии исследований и разработки могут помочь преодолеть некоторые из недостатков мазей, исследовать новые ингредиенты и создать более эффективные формулы для лечения различных заболеваний. В целом, использование мазей остается актуальным и важным направлением в современной медицине.

## ГЛАВА 2

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно современным требованиям, основу мягких лекарственных средств необходимо подбирать с учетом назначения препарата, его эффективности, безопасности, биодоступности АФИ, совместимости компонентов препарата, реологических свойств, физико-химической и микробиологической стабильности. Кроме того, при разработке технологии лекарственного средства необходимо учитывать требования к его производству: экономичность энергозатрат и оборудования, минимальность стадий технологического процесса, воспроизводимость и надежность технологии производства.

#### 2.1. Объекты исследования

В качестве вспомогательных веществ были выбраны персиковое масло, цетилстеариловый спирт, полисорбат 80, вазелин, эмульгатор 1, глицерин и вода очищенная (табл. 2.1).

*Таблица 2.1*

#### Описание вспомогательных веществ использованных при разработке образцов лекарственных препаратов

Название вещества	Ссылка	Описание
Персиковое масло (Persicum oleum rafinatum)	[76]	Персиковое масло обладает нейтральным вкусом и запахом, и хорошо растворимо в эфире, бензоле, уксусной кислоте и хлороформе, но плохо растворимо в воде. Плотность: 0,912-0,922 г/см <sup>3</sup> , индекс преломления: 1,465-1,475, кислотное число: не более 1,0 мг КОН/г, показатель проточной способности: не менее 16 мм/30 с, индекс йода: 120-140, индекс сапонификации: 185-195, микробное число: не более 10 в КОЕ/г.

## Продолжение таблицы 2.1

Цетилстеариловый спирт (Cetostearyl alcohol)	[76]	Восковидная масса, пластинки или гранулы белого или бледно-желтого цвета. Практически не растворяется в воде Р, растворяется в этаноле (96 %) Р и легкой нефти. Когда плавится, хорошо смешивается с жирными маслами и редким парафином. Температура плавления – 49–56 °С, температура кипения – 249 °С. Область использования: фармацевтическая и парфюмерно-косметическая промышленность. Используется как вспомогательное вещество, структурообразователь (загуститель), эмульгатор, эмомент, растворитель (солюбилизатор), пенообразователь, стабилизатор эмульсий; неводный стабилизатор вязкости. Процент введения – 0,5–6 %, ГБ – 15,5.
Полисорбат 80 (Sorbitani oleas, Span 80)	[76]	Коричнево-желтая вязкая жидкость. Практически нерастворим, но диспергируется в воде, растворяется в жирных маслах, образует мутный раствор, смешивается со спиртом. Вязкость – 1,068 г/см <sup>3</sup> , точка кипения – 579,3 °С при 760 мм рт. ст. Область использования: фармацевтическая и парфюмерно-косметическая промышленность. По своей функциональности может выступать в роли эмульгатора и диспергирующего агента. Процент введения – 0,5–10 %, ГБ – 4,3.
Вазелин (Vaselinum album)	[95]	Полупрозрачная, мягкая на ощупь масса белого или почти белого цвета, в расплавленном состоянии слегка флуоресцирует в дневном свете. Практически нерастворим в воде, 96 % спирте и глицерине, мало растворим в метиленхлориде.



## Продолжение таблицы 2.1

Эмульгатор № 1	(ТУ У 24.1-22942814.027-2006)	Жесткая масса в виде порошка, чешуек или плиток, жирная на ощупь, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета со специфическим запахом (запах высших жирных спиртов). Анионоактивная ПАВ, комплексный эмульгатор, являющийся сплавом смеси спиртов первичных жирных фракций C16-C20 с натриевой солью сульфозифированных тех же спиртов (70:30). Температура плавления – 50–60 °С, рН – 6,5–8,5. При введении 7% эмульгатора образует белую однородную кремообразную эмульсию, типа масло в воде.
Глицерин Пропан-1,2,3-триола	[95]	Водная фаза. C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> М. м 92,09. Вязкая жидкость, липкая на ощупь, прозрачная, бесцветная, сладковатый, без запаха; температура кипения 290 °С; показатель преломления от 1479 до 1475. Смешивается в любых соотношениях с водой, этанолом, метанолом, ацетоном, нерастворим в хлороформе и эфире, растворим в их смесях с этанолом. Поглощает воду из воздуха (до 40 % по массе). При смешивании глицерина с водой выделяется тепло и происходит контракция (уменьшение объема).
Вода очищенная (Aqua purificata)	[95]	Бесцветная, прозрачная жидкость без запаха и вкуса, рН – 5,0–7,0 (потенциометрически)

## 2.2. Методы исследования

В ходе выполнения работы были использованы современные физико-химические, технологические и биофармацевтические методы исследований. Для проведения контроля качества образцов разработанных лекарственных препаратов придерживались рекомендаций и методик, приведенных в ГФУ, 2 изд. (табл. 2.2) [95].

### Методы исследований образцов полученной мази

Название	Ссылка	Описание
Описание	[95]	Контролировали внешний вид и характерные органолептические свойства образцов (цвет, запах, консистенцию и т.п.). Исследуемые образцы ЛС также контролировали наличие сгоревшего запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегация частиц, расслоение)
Определение однородности	[95]	Брали четыре пробы каждого образца по 20–30 мг каждая, размещали по две пробы на предметное стекло, накрывали вторым предметным стеклом и крепко прижимали к образованию пятен диаметром около 2 см. Полученные пробы рассматривали невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаз). Образец считали однородным, если во всех четырех пробах не было обнаружено видимых частиц, посторонних включений и признаков физической нестабильности: агрегации и коалесценции частиц, коагуляции. Если одна из проб не выдерживала испытания, определение проводили дополнительно еще на восьми пробах, при этом все восемь проб должны были выдерживать тест
Определение коллоидной стабильности	ГОСТ 29188.3-91	Для проведения теста использовали лабораторную центрифугу с набором пробирок. Центрифугировали в течение 25 мин со скоростью 3000 об/мин (относительная сила центрифугирования при этом составляла около 5000 г). Образец считали стабильным, если после центрифугирования в пробирках не наблюдалось расслоение. Если хотя бы в одной из пробирок наблюдалось расслоение образца или выделение осадка, анализ проводили повторно с новыми порциями. Если в повторном тесте выявляли хотя бы одну пробирку с расслоением, образец считали нестабильным

## Продолжение таблицы 2.2

Определение рН	[95]	<p>Величина рН является одним из показателей, характеризующих физико-химические свойства МЛС. От его значения зависит стабильность препарата, всасывание лекарственных веществ, индифферентность МЛС по живым тканям. Определение рН модельных образцов проводили потенциометрическим методом в 10% водной вытяжке из крема на рН-метре рН 150 МИ (РФ)</p>
Определение осмотических свойств	[95]	<p>Осмотические свойства экспериментальных оснований изучали с помощью метода диализа через полупроницаемую мембрану. К нижнему отверстию внутреннего цилиндра диализной камеры прикрепляли полупроницаемую мембрану (целлофановую пленку марки В-8079, ГОСТ 7730-89). Навеску изучаемого образца (около 10,0 г) равномерным слоем наносили на поверхность полупроницаемой мембраны, площадь которой при диаметре цилиндра 50 мм составляла около 2000 мм. Внутренний цилиндр вместе с образцом помещали в диализную камеру, в которую предварительно наливали количество очищенной воды. Измерение массы внутреннего цилиндра проводили через каждые 60 минут до постоянной массы на аналитических весах с точностью до 0,001 г, предварительно вытерев его с наружной стороны. Испытание проводили при температуре <math>34,0 \pm 1,0</math> С в термостате ТС-80М-2. Периодически объем воды очищенной диализной камеры доводили до исходного уровня. По разнице массы между двумя взвешиваниями определяли количество поглощаемой жидкости</p>

## Выводы раздела 2

1. Приведено краткое описание объектов исследований (вспомогательных веществ) - масло персиковое, вазелин (*Vaseline album*), глицерин, цетилстеариловый спирт, полисорбат 80, моноглицерид дистиллированный, эмульгатор № 1.
2. Обработаны методики экспериментальных исследований, а именно: физических и физико-химических, фармакотехнологических, биофармацевтических, позволивших объективно оценить свойства разработанной эмульсионной основы для мази.

## ГЛАВА 3

### ИССЛЕДОВАНИЕ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОСНОВЫ ЭМУЛЬСИОННОЙ МАЗИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

#### 3.1 Исследования по разработке эмульсионных мазевых основ в лабораторных условиях

В соответствии с современными требованиями, при разработке технологии лекарственных средств также важно учитывать следующие аспекты [12, 97]:

1. **Срок годности:** Продолжительность срока годности препарата является важным аспектом, который должен быть учтен при выборе основы для МЛС. Основа должна обеспечивать стабильность и сохранение качества препарата в течение всего срока годности.
2. **Биокомпатибельность:** Основа для МЛС должна быть биологически совместимой с тканями и органами, на которые будет нанесен препарат. Это помогает снизить возможность возникновения побочных эффектов или аллергических реакций у пациента.
3. **Фармакокинетика:** Основа должна обеспечивать оптимальную биодоступность активного фармацевтического ингредиента (АФИ) и его равномерное распределение на поверхности кожи или слизистых оболочек. Это помогает достичь необходимой терапевтической эффективности препарата.
4. **Удобство использования:** Основа должна обладать удобством применения и приятной текстурой для пациента. Это включает легкость нанесения, отсутствие липкости или жирности, быстрое впитывание и отсутствие ощущения дискомфорта при использовании.

5. Совместимость с другими компонентами: Основа должна быть совместимой с другими добавками и компонентами препарата, такими как стабилизаторы, консерванты и антиоксиданты. Это обеспечивает сохранение стабильности и эффективности препарата на протяжении всего срока годности.
6. Технологические требования: При разработке технологии производства лекарственного средства необходимо учитывать экономичность энергозатрат и оборудования, минимальность стадий технологического процесса, воспроизводимость и надежность технологии производства. Это позволяет обеспечить эффективное и экономически выгодное производство препарата.

Важным для местной терапии является правильный выбор транспортного средства для АФИ – основы. Биодоступность препарата зависит как от ЛФ, так и от других факторов (основа, вспомогательные вещества, способ приготовления и т.п.). Выбор ЛФ зависит от распространенности воспалительного поражения кожного покрова. Так, для оказания поверхностного эффекта применяют пасты, растворы, тогда как для оказания эффекта на более глубоко лежащие ткани (например, дерма) применяют мази, кремы, гели при тщательном втирании, компрессы, повязки [98]. Для местного лечения наиболее часто применяют ЛС в форме мазей, кремов, спреев, растворов и др. [99]. Основными вспомогательными веществами, входящими в основы МЛС, являются гидрофильно-неводные растворители (ГНР) (ПГ, глицерин и др.), эмульгаторы для эмульсий типа масла в воде (м/в) или вода в масле (в/м), гидрофобные вещества (масло, вазелин); гидрофильные полимеры. Некоторые вспомогательные вещества (ПГ, глицерин, полимеры) в составе основания могут проявлять дегидратационные свойства. Помимо указанных аспектов, при разработке технологии для местной терапии необходимо учитывать и другие факторы [100, 101]:

- Совместимость с кожей: основа должна быть совместима с кожей или слизистыми оболочками, на которые будет нанесен препарат. Она не

должна вызывать раздражения, аллергических реакций или других нежелательных эффектов. Безопасность и удобство использования базы являются ключевыми качествами в местной терапии.

- **Стабильность продукта:** основа обязана обеспечивать стабильность продукта в течение всего срока годности. Она должна предотвращать разложение или изменение активного фармацевтического ингредиента, а также сохранять его эффективность и фармакологические свойства.
- **Реологические свойства:** основа должна обладать определенными реологическими свойствами, такими как вязкость, текучесть и способность распространяться на поверхности. Это обеспечивает легкость нанесения препарата и его равномерное распределение.
- **Микробиологическая стабильность:** основа должна быть микробиологически стабильной, чтобы предотвратить рост и размножение микроорганизмов в препарате. Это важно для безопасности и эффективности лекарственного средства.
- **Экономические аспекты:** при разработке технологии и выборе основы необходимо учитывать экономические факторы, такие как стоимость основы, доступность сырья и оборудования, а также экономичность производства. Это помогает создать экономически выгодное и конкурентоспособное лекарственное средство.
- **Пациентоориентированность:** основа должна быть удобной для пациента и соответствовать его предпочтениям и потребностям. Это включает в себя такие аспекты, как текстура, запах, быстрота впитывания и отсутствие ощущения липкости или жирности.

Поскольку разрабатываемые ЛС планируется применять для лечения сухих дерматомикозов, то необходимым медико-биологическим условием является получение основания с мягкой осмотической активностью. Достижению этой цели будет способствовать введение в основу ПАВ [24, 102]. За границей МЛЗ разрабатывают в виде ЛФ, мягко действующих на кожу и слизистые – это, в основном, мази и кремы на эмульсионных основаниях 2 рода типа в/м

[58, 103]. Обеспечение повышенной резорбции АФИ, поддержание нормального водного баланса кожи (без воздействия на тепло- и газообмен кожи), снижение воспалительных явлений оказывают эмульсионные основы 2 рода - м/в, что перспективно для дерматологических МЛС. При нанесении на кожу они вызывают ощущение охлаждения благодаря испарению воды, что может иметь положительное влияние на лечение кожных заболеваний. Такие основы способствуют хорошей распределительной способности АФИ и обеспечивают достаточную гидратацию кожи. Поэтому в дальнейших наших исследованиях нами будет разработан состав и технология мягкой лекарственной формы с салициловой кислотой, мочевиной и настойкой календулы на эмульсионной основе 2 рода [104, 105].

В современных местных лекарственных средствах (МЛС) мазевые основы играют активную роль в обеспечении их терапевтического эффекта. Они не только служат носителем для активных фармацевтических ингредиентов, но и влияют на фармакокинетику препарата, определяют частоту его применения и наличие/отсутствие побочных эффектов. Мазевая основа имеет значительное влияние на растворимость и проникновение активных ингредиентов в кожу или другие ткани. От правильного выбора основы зависит эффективность препарата и его способность проникать в глубокие слои кожи или целевые ткани. Кроме того, мазевая основа влияет на скорость высвобождения активных веществ и длительность их действия, а также могут содержать дополнительные вещества, такие как эмоленты, антиоксиданты или противомикробные компоненты, которые дополняют и усиливают терапевтический эффект препарата. При этом, при выборе вспомогательных веществ учитывать их безопасность и совместимость с другими компонентами препарата [106].

**Выбор типа основания.** При выборе основы учитывали физико-химическую стабильность, высвобождающую способность АФИ, пенетрацию, а также специфическую активность ЛС в зависимости от типа мазевой основы. Предполагаемая область применения разработанного ЛС – это лечение сухих



дерматомикозов, поэтому в данном случае применение гидрофильных полиэтиленоксидных оснований обеспечивают хорошую растворимость медикаментов и улучшают их проникновение в глубокие слои кожи. Это особенно важно при лечении сухих дерматомикозов, так как они часто сопровождаются повышенной роговением кожи, что может затруднить проникновение препаратов. Однако, возможен «осмотический шок» здоровых тканей из-за их высокой осмотической активности. С другой стороны, для лечения этой патологии применение гидрофобных оснований нецелесообразно из-за возможного создания «парникового эффекта». Кроме того, такие носители сводят к минимуму динамические процессы диффузии, приводящие к ухудшению высвобождения и пенетрации АФИ [107, 108].

**Обоснование природы масляной фазы эмульсии.** Эмульсионные основы, как правило, содержат масляную фазу, выполняющую важную функцию. Так как дерматологические ЛС для лечения сухих дерматозов по потребительским свойствам имеют сходство со средствами по уходу за кожей, то к ним можно сформулировать общие технологические требования. Практически никакое ЛС по уходу за кожей не обходится без масляной фазы, и она определяет функциональные свойства препарата.

Дерматологическая ценность масляной фазы в формировании лекарственных средств заключается в ее способности увлажнять и смягчать кожу, образуя защитный барьер и предотвращая потерю влаги. Масляная фаза в формировании препарата может включать различные масла и жиры, такие как растительные масла, минеральное масло, вазелин и другие липиды. Ее присутствие обеспечивает ряд преимуществ [109, 110]:

**Увлажнение кожи:** Масляная фаза помогает восстанавливать естественный уровень увлажнения кожи, создавая барьер, который помогает удерживать влагу в эпидермисе.

**Смягчение и сглаживание кожи:** Масла и жиры в масляной фазе могут помочь смягчить шероховатости и грубость кожи, делая ее более гладкой и мягкой на ощупь.

Защита кожи: Масляная фаза может создавать защитный барьер на поверхности кожи, который помогает предотвратить повреждение кожи внешними факторами, такими как солнечные лучи, ветер, холодный или сухой воздух.

Улучшение проникновения активных ингредиентов: Некоторые активные ингредиенты, особенно липофильные соединения, лучше проникают в кожу, когда они содержатся в масляной фазе, что может улучшить эффективность лекарственных средств.

В косметических средствах в качестве масляной фазы используют как природные (оливковое, миндальное, персиковое, подсолнечное, кукурузное, касторовое), так и минеральные составляющие (масло вазелиновое, парафин, вазелин), а также синтетические масляные добавки (миристилмиристанат, изопропилпальмитат, изопропилмиристанат, гексилдодеканол и др.).

В фармацевтической промышленности оптимальная концентрация масляной фазы в фармацевтических эмульсиях чаще всего составляет от 10 до 40 %. При такой концентрации масла можно получить стойкую эмульсию с удовлетворительными потребительскими показателями и вязкопластическими характеристиками [110]. Поэтому в наших исследованиях при получении эмульсионных систем в зависимости от потребительских свойств препаратов использовали концентрацию подсолнечного масла от 20 % и выше.

#### **Выбор эмульгаторов для стабилизации эмульсионной основы.**

При выборе эмульгатора для стабилизации эмульсионной системы нужно учесть несколько причин. Во-первых, эмульгатор должен быть совместим с компонентами эмульсии и не вызывать несовместимости или разделения фаз. Во-вторых, эмульгатор должен обладать достаточной эмульгирующей способностью, чтобы образовывать стабильную эмульсию с желаемым типом (масло в воде или вода в масле) и заданной консистенцией. В-третьих, эмульгатор должен быть стабильным в условиях производства и хранения, чтобы предотвратить разрушение эмульсии и изменение ее физико-химиче-

ских свойств. При выборе эмульгатора можно ориентироваться на его гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ), который позволяет определить, какой тип эмульсии можно получить при использовании данного эмульгатора. Для эмульсий типа масло в воде обычно используются эмульгаторы с высоким ГЛБ (более 10), а для эмульсий типа вода в масле - с низким ГЛБ (менее 10). Также важно учитывать физико-химические свойства эмульгатора, такие как его растворимость в воде и масле, степень поверхностной активности, способность образовывать пленку на поверхности кожи, а также его безопасность и совместимость с другими ингредиентами формулы [111]. Поверхностно-активные вещества являются ключевыми компонентами многих МЛФ, таких как кремы, мази, гели и эмульсии. Преимущества наличия ПАВ в составе МЛФ включает в себя улучшение всасывания (ПАВ могут улучшать всасывание АФИ через кожу), увеличение активности (ПАВ могут усиливать действие АФИ) и улучшение стабильности эмульсии (ПАВ служат эмульгаторами, помогая образовывать и стабилизировать эмульсионные системы) [112, 113].

Физико-химическая стабильность эмульсий типа м/у определяется коллоидно-мицеллярными свойствами адсорбционного слоя, образованного эмульгаторами, их структурно-механическими свойствами и способностью создавать просторную ригидную сетку за счет гидрофобных взаимодействий между коагуляционными центрами эмульгаторов молекул [106]. Поэтому объективной характеристикой стабильности эмульсионных систем типа м/у является исследование их устойчивости к температуре и центрифугированию.

В качестве эмульгаторов выбрали ПАВ, отличающиеся строением молекул и, соответственно, физико-химическими свойствами и значением показателя гидрофильно-липофильного баланса [114].

Исследовали влияние природы и количества эмульгаторов на структурно-механические свойства эмульсий в исследованиях эмульгаторы использовали как отдельно, так и в комбинации.

Для исследований в качестве эмульгаторов мы использовали эмульгатор 1 рода (м/в) полисорбат-80, эмульгаторы 2 рода (в/м) - глицерина моностеарат

(МСГ) и моноглицериды дистиллированные (МГД) и комплексный эмульгатор № 1 при общей концентрации эмульгаторов 8-10 %. Составы модельных эмульсий с эмульгаторами первого и второго рода приведены в табл. 3.1.

Таблица 3.1

**Модельные эмульсии с эмульгаторами полисорбат-80 и МГД**

Вспомогательные вещества	№ модельной эмульсии									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Концентрация, %									
Масло персиковое	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Полисорбат-80	0,25	0,5	0,75	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0
МГД	7,75	7,5	7,25	7,0	6,0	5,0	4,0	3,0	2,0	1,0
Глицерин	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Вода очищенная	до 100,0									

Результаты реологических исследований модельных эмульсий с эмульгаторами полисорбат-80 и МГД (образцы 1-8) представлены на рис. 3.1.

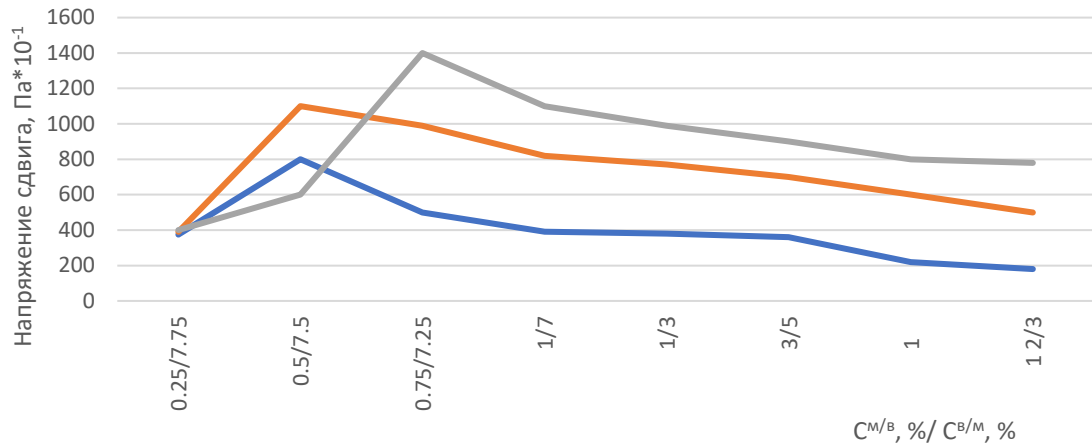


Рис. 3.1. Зависимость напряжения смещения модельных эмульсий от соотношения концентраций (С) полисорбата-80 и МГД при скорости смещения  $9 \text{ с}^{-1}$  (1),  $145,8 \text{ с}^{-1}$  (2) та  $243 \text{ с}^{-1}$  (3)

Как видно из рис. 3.1, при применении комплекса эмульгаторов полисорбат-80 и МГД высокие структурно-механические параметры имеют эмульсии с их соотношением 0,5 : 7,5 % соответственно. При увеличении в составе эмульсий эмульгатора 2 рода (МГД) реологические параметры резко уменьшаются при всех скоростях сдвига. Таким образом, реологические исследования модельных эмульсий эмульгаторами полисорбат-80 и МГД показали целесообразность использования в концентрации 0,5 : 7,5 % соответственно.

Также мы исследовали влияние комплексного эмульгатора № 1 на реологические показатели эмульсионной основы. Состав модельных эмульсий приведен в табл. 3.2.

Таблица 3.2

### Модельные эмульсии с эмульгатором №1

Вспомогательные вещества	№ модельной эмульсии								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Концентрация, %								
Масло вазелиновое	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Эмульгатор №1	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0
Глицерин	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Вода очищенная	до 100,0								

При определении влияния концентрации комплексного эмульгатора №1 на реологические показатели установлено, что с увеличением содержания эмульгатора в основе структурная вязкость увеличивается нелинейно – максимальное соотношение наблюдается в концентрации 5 %, после чего этот показатель растет медленно. То есть оптимальной концентрацией эмульгатора №1 является 5 %.

Для определения соотношения эмульгаторов строили полные реограммы течения мазевых основ выбранных модельных эмульсий в координатах скорость сдвига – напряжение сдвига.

Полученная зависимость нелинейна, что является подтверждением не-ньютоновского типа течения мазевых систем. При увеличении скорости сдвига кривые напряжения сдвига плавно увеличиваются, а затем переходят в прямые, что свидетельствует о постепенном полном разрушении структуры. На реограммах нисходящие и восходящие кривые создают петлю гистерезиса, что подтверждает тиксотропность исследуемых систем.

Последующие исследования структурно-механических свойств модельных образцов показали целесообразность использования эмульгатора №1, обеспечивающего способность системы к гистерезису.

Таким образом нами выбрана модельная эмульсия с эмульгатором № 1 (5 %) (образец 4, состав в табл. 3.2), реограмма которой входит в реологический оптимум смеси (рис. 3.2).

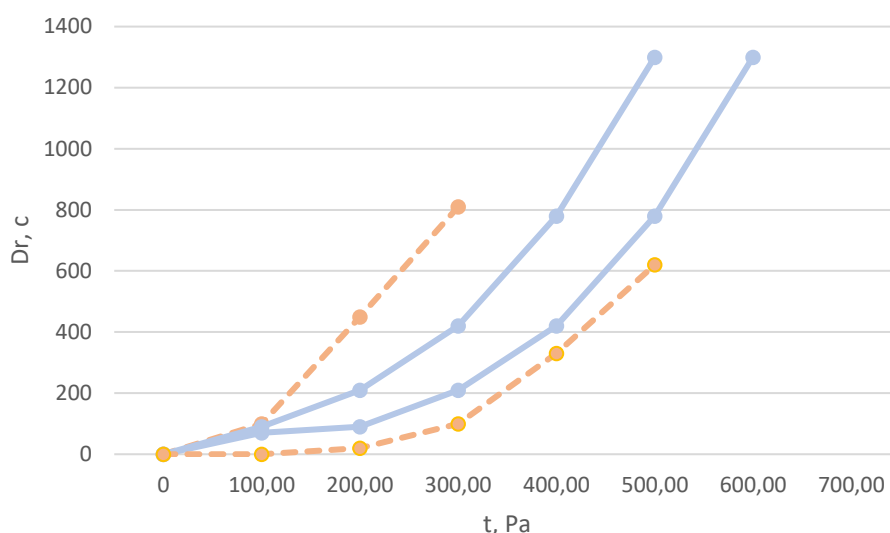


Рис. 3.2 Реограмма модельной эмульсии с эмульгатором № 1 (5 %) по оптимуму консистенции (АБ и СД – пределы реологического оптимума консистенции)

Таким образом, изучены структурно-механические свойства эмульсий 1 и 2 рода на основе персикового масла с различными ПАВ, которые показали, что исследуемые эмульсионные системы представляют собой неньютоновские жидкости – при увеличении скорости сдвига кривые напряжения сдвига плавно возрастают. Установлено, что оптимальные реологические параметры имеет комплекс подсолнечного масла с эмульгатором № 1. По результатам экспериментальных исследований определена оптимальная концентрация эмульгатора № 1 для стабильной эмульсионной основы, составляющей 5 %.

### **3.2. Биофармацевтические аспекты обоснования введения гидрофильных неводных растворителей в состав мазевой эмульсионной основы**

Важным специфическим показателем, характеризующим свойства препарата для наружного применения, является его осмотическая активность. Она определяет способность препарата вызывать перераспределение влаги и осмо-

тический поток через клетки и ткани кожи или слизистых оболочек. В препаратах для наружного применения, осмотическая активность может использоваться для увлажнения и поддержания влаги в поврежденной коже или слизистых оболочках, а также для создания оптимальных условий для заживления ран, улучшения проникновения лекарственных веществ и облегчения симптомов различных кожных заболеваний. Выбор и оптимизация осмотически активных компонентов включает в себя учет их концентрации, осмотической активности, вязкости и других физико-химических свойств. Эти параметры должны быть тщательно настроены, чтобы обеспечить оптимальное воздействие на кожу или слизистые оболочки. Учитывая поставленную нами задачу – разработку МЛС для лечения дерматомикозов, осложненных гиперкератозом – основа препарата должна обладать мягкими осмотическими свойствами [104, 115].

Для пролонгированного увлажняющего действия на кожу наносят влагоудерживающие соединения, такие как глицерин, пропиленгликоль [116]. Кроме того, за счет увеличения вязкости системы ГНР пролонгируют действие, увеличивая время контакта АФИ с пораженным участком кожи [117].

Для получения стабильной эмульсии часто используют комбинации ГНР, поэтому исследовали влияние комбинаций ГНР ПЭО-400 с глицерином (образец 1); ПЭО-400 с пропиленгликолем (образец 2); глицерин с пропиленгликолем (образец 3); ПЭО-400 с пропиленгликолем и глицерином (образец 4) на осмотические свойства основания. Неводные растворители вводили в готовую эмульсию при температуре  $35 \pm 5$  °С. Кроме того, учитывали такие показатели качества, как однородность и стабильность при хранении.

Осмотическую активность изучали при температуре  $34 \pm 1$  °С методом диализа через полупроницаемую мембрану (*in vitro*) (методика приведена в разделе 2), измерения проводили в течение 24 часов, через равные промежутки времени.

Результаты исследований приведены на рис. 3.3 и 3.4.



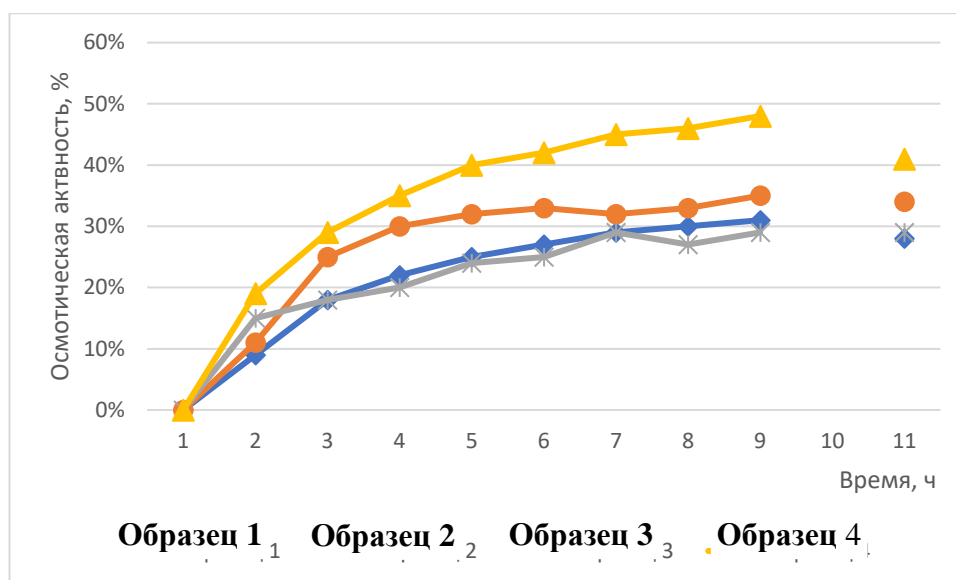


Рис. 3.3. Осмотическая активность модельных эмульсионных основ

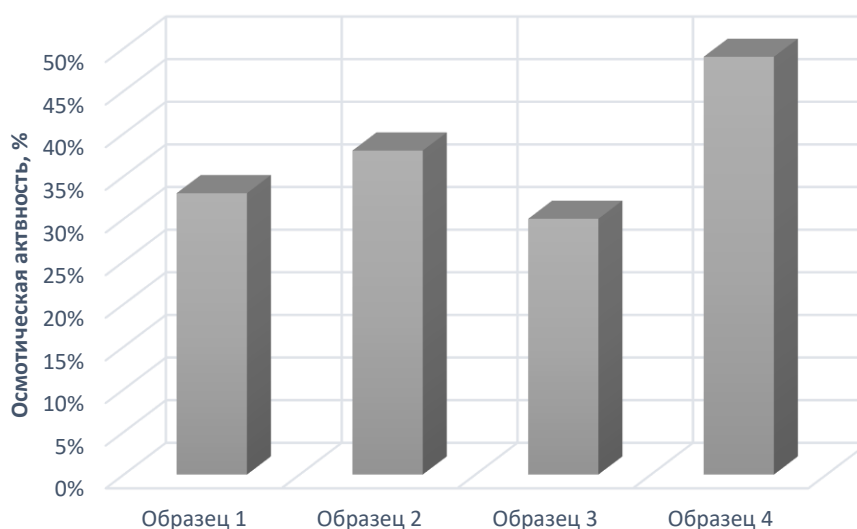


Рис. 3.4. Осмотическая активность модельных эмульсионных основ в зависимости от комбинаций ГНР

Пропиленгликоль и глицерин в составе основы обеспечивают фазу «обратного осмоса» после завершения фазы активного осмоса. Они обладают пентрирующим эффектом, что позволяет их молекулам проходить в водную среду через мембрану. При этом они создают в воде собственное осмотическое давление, препятствующее абсорбции неводных растворителей, чем и объяснимо непродолжительность осмотического эффекта. Глицерин оказывает

наименьшее влияние на повышение уровня осмотической активности, но используется для улучшения реологических свойств и смягчающего действия на кожу. Поэтому, нами обоснован выбор как ГНР в составе основы препарата глицерина и пропиленгликоля (1 : 1) в количестве по 5 %.

Таким образом, на основе проведенных структурно-механических и технологических исследований нами обоснован состав эмульсионной основы 1 рода, г:

Масло персиковое	20,0
Эмульгатор № 1	5,0
Пропиленгликоль	5,0
Глицерин	5,0
Вода очищенная	до 100,0

### **3.3 Обоснование рациональной технологии получения эмульсионной мазевой основы**

При разработке лекарственного средства учитывали физико-химические свойства вспомогательных веществ, в частности, растворимость.

Эмульсии готовили классическим способом инверсии фаз. Эмульгаторы вводили в масляную фазу. Способ ввода водной фазы в масляную давал наилучшую однородность после гомогенизации и стабильность, чем при введении масляной фазы водную фазу. Далее проводили гомогенизацию до полного эмульсионного охлаждения.

Образцы эмульсий готовили эмульгированием при температуре 60–70 °С на лабораторном смесителе в течение  $5 \pm 1$  мин.

По результатам проведенных биофармацевтических исследований и по данным микроскопических исследований предложен состав эмульсионной основы второго рода мази, содержащей: персикового масла – 20 %, эмульгатора № 1–5 %, пропиленгликоля – 5%, глицерина – 5%, воды очищенной – до 100%.

## Выводы раздела 3

1. На основе биофармацевтических, фармакотехнологических, физико-химических, структурно-механических исследований обоснован выбор основы для мягких лекарственных средств – эмульсионной основы 1 рода типа м/в.
2. Установлено, что оптимальные реологические параметры имеет комплекс персикового масла с эмульгатором № 1.
3. Обосновано введение в состав основы пропиленгликоля и глицерина в количестве по 5 % для обеспечения мягкой осмотической активности.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализированы научные литературные источники по современной этиологии и патогенеза псориаза. Определено, что псориаз представляет собой хронический дерматоз мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов.
2. Проведенный анализ средств и методов лечения псориаза показал, что терапия должна быть комплексной, состоять из общей, местной и физиотерапии с учетом возраста пациента, стадии процесса, его распространенности, клинической формы.
3. Проведен анализ фармацевтических факторов и их влияние на технологические процессы при разработке лекарственных препаратов.
4. Исследована актуальность использования мазей как лекарственной формы наружного применения.
5. На основе фармакотехнологических, физико-химических, структурно-механических исследований обоснован выбор основы для мягких лекарственных средств – эмульсионной основы 1 рода типа м/в. Установлено, что оптимальные реологические параметры имеет комплекс персикового масла с эмульгатором № 1.
6. Обосновано введение в состав основы пропиленгликоля и глицерина в количестве по 5% для обеспечения мягкой осмотической активности.
7. По результатам работы тезисы направлены в печать.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lowes, M. A., Suarez-Farinas, M., & Krueger, J. G. (2014). Immunology of psoriasis. *Annual Review of Immunology*, 32, 227-255.
2. Boehncke, W. H., & Schon, M. P. (2015). Psoriasis. *The Lancet*, 386(9997), 983-994.
3. Armstrong, A. W., & Read, C. (2020). Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *Jama*, 323(19), 1945-1960.
4. Gudjonsson, J. E., Elder, J. T., & Goldsmith, L. A. (2007). Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(Suppl 2), ii18-ii21.
5. Nestle, F. O., Kaplan, D. H., & Barker, J. (2009). Psoriasis.
6. Elder, J. T., & Nair, R. P. (2010). The genetics of psoriasis. In *Psoriasis* (pp. 109-121).
7. Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445(7130), 866-873.
8. Bayarri S., Carbonell I., Barrios E. X., Costell E. Impact of sensory differences on consumer acceptability of yoghurt and yoghurt-like products. *International Dairy Journal*. 2011. Vol. 21, № 2. P. 111–118., Drug delivery through nail – a review
9. Pravin D. et al. *Pharmac. Rev.* 2006. Vol. 4, № 1. URL: [http:// www.pharmainfo.net/reviews/drug-deliverythrough](http://www.pharmainfo.net/reviews/drug-deliverythrough) <http://www.pharmainfo.net/reviews/drug-delivery-through-nail-review> (Date of access: 20.03.2023).
10. Lalor C. B., Flynn G. L., Weiner N. Formulation factors affecting release of drug from topical formulations. 1. Effect of emulsion type upon in Vitro delivery of ethyl p-aminobenzoate. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1994. Vol. 83, № 11. P. 1525-1528.
11. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2012.
12. Половко Н. П., Зуйкіна Є. В., Егорова Д. Перспективи використання в технології екстемпоральних м'яких лікарських форм емульсійних основ 2

- роду. Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів : зб. наук. пр. Харків, 2019. Вип. 3. С. 181–185.
13. Eshtiaghi M. N., Kuldiloke J. Formulation of anti acne cream containing natural antimicrobials. *International Research Journal of Pharmacy*. 2013. Vol. 4, № 11. P. 20–25.
  14. Vedamurthy M. Salicylic acid peels. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2004. Vol. 70, № 2. P. 136–138.
  15. Lalor C. B., Flynn G. L., Weiner N. Formulation factors affecting release of drug from topical formulations. Effect of emulsion type upon in Vitro delivery of ethyl p-aminobenzoate. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1994. Vol. 83, № 11. P. 1525-1528.
  16. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009 Jul 30;361(5):496-509.
  17. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227-255.
  18. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, Figueiredo A, Teixeira F. Cytokine and chemokine levels in scalp psoriasis and seborrheic dermatitis. *Rev Port Dermatol Venereol*. 2011 May-Jun;69(3):237-44.
  19. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. 2007 Mar-Apr;25(2):535-46.
  20. Buhse L., Kolinski R., Westenberger B., Wokovich A. Topical drug classification. *Int J Pharm*. 2005. Vol. 295. P. 101–112
  21. Chang J. Y., Oh Y. K., Choi H. G. Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginal gels in physiological conditions. *International journal of pharmaceuticals*. 2002. Vol. 241, № 1. P. 155-163.
  22. Shah V. P., Williams R. L. Importance of In Vitro Drug Release. In *Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration*. New York, 2014. P. 61–67.

23. Zhou X., Li Z., Fan M., Chen H. Rheology of semi-solid fresh cement pastes and mortars in orifice extrusion. *Cement and Concrete Composites*. 2013. Vol. 37. P. 304–311.
24. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):272-284.
25. Gladman, D. D., & Schentag, C. T. (2019). Psoriasis. In Kelley and Firestein's *Textbook of Rheumatology* (Tenth Edition) (pp. 1348-1360).
26. "Psoriasis: An overview and update." National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health. <https://www.niams.nih.gov/health-topics/psoriasis> (Date of access: 20.03.2023)
27. Dogra S, Yadav S. Psoriasis in India: prevalence and pattern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Sep-Oct;76(5):595-601.
28. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013 Mar;133(2):377-85.
29. Кутасевич Я. Ф. Современные возможности совершенствования наружного лечения дерматологических больных / Я. Ф. Кутасевич // Украинський журнал дерматології, венерології, косметології. - 2007. - № 4. - С.7-10.
30. Menter, A., Strober, B. E., et al (2019). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 1073-1113.
31. American Academy of Dermatology. (2022). Psoriasis treatment: Overview. Retrieved from <https://www.aad.org/public/diseases/psoriasis/treatment>. (Date of access: 25.03.2023).
32. National Psoriasis Foundation. (2022). Treatments. Retrieved from <https://www.psoriasis.org/treatments>. (Date of access: 25.03.2023).
33. Smith C. H. et al.; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. British Association of Dermatologists guidelines for use of

- biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol.* 2005 Oct;153(4):486-97.
- 34.Компендиум 2019 – лекарственные препараты / под ред. В.М. Коваленко. Київ : Морион, 2019. 2480 с / Руденко В. В. Методологічні підходи до розробки дерматологічних м'яких лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал.* 2012. № 2. С. 65–68.
- 35.Strober BE, Sobell JM, Duffin KC, et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):77-82.e7.
- 36.Correa-Fissmer M. Prevalence of self-medication for skin diseases: A systematic review / M. Correa-Fissmer, A. H. Martins, M. G. Mendonca, D. Galato // *Anais Brasileiros de Dermatologia.* - 2014. - Vol. 89, N 4. - P. 625-630.
- 37.Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019;60(4):643-659.
- 38.Lebwohl MG. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361(9364):1197-1204.
- 39.Kim, W. B., & Jerome, D. (2003). Topical tazarotene in the treatment of psoriasis. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 2(3), 313-316.
- 40.Bagel, J., & Lynde, C. (2007). Topical therapy for psoriasis: a systematic review. *American journal of clinical dermatology*, 8(4), 251-269.
- 41.Al-Dabagh, A., & Davis, S. A. (2013). Topical therapies for psoriasis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 14(15), 2059-2069.
- 42.Tsankov, N., Kazandjieva, J., Drenovska, K. (2005). Efficacy and safety of a combined salicylic acid and corticosteroid preparation in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology and Therapy*, 18(1), 27-33.
- 43.Treatment of psoriasis with crude coal tar: A 10-year clinical experience. *The British Journal of Dermatology.* 1982 Sep;107(3):363-72.
- 44.Birch tar ointment in the treatment of psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 1982; (11):57-9.



45. Racz E, Prens EP. Effective treatment of psoriasis with narrow-band ultraviolet B phototherapy is linked to suppression of the IFN and Th17 pathways. *J Invest Dermatol.* 2011 Dec;131(12):2409-18.
46. Callen JP. The safety and efficacy of low-dose corticosteroids for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1994 Jul;130(7):944-50.
47. Da Silva T. L. T., Chaves K. F., Fernandes G. D., Rodrigues J. B. Sensory and Technological Evaluation of Margarines With Reduced Saturated Fatty Acid Contents Using Oleogel Technology. *Journal of the American Oil Chemists Society.* 2018. Vol. 95, № 6. P. 673–685.
48. Shah V. P., Williams R. L. Importance of In Vitro Drug Release. In *Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration.* New York, 2014. P. 61–67.
49. Руденко В. В. Методологічні підходи до розробки дерматологічних м'яких лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал.* 2012. № 2. С. 65–68.
50. Wirén K., Frithiof H., Sjöqvist C., Lodén M., Enhancement of bioavailability by lowering of fat content in topical formulations. *British Journal of Dermatology.* 2009. Vol. 160, № 3. P. 552–556.
51. Жогло Ф. А. Неводні розчинники. Характеристика, властивості та застосування в технології готових лікарських форм. Львів : Афіша, 2002. 80 с.
52. Buhse L., Kolinski R., Westenberger B., Wokovich A. Topical drug classification. *Int J Pharm.* 2005. Vol. 295. P. 101–112.
53. Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П. Методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов в Украине. *Фармация.* 2013. № 7. С. 44–49.
54. Lalor C. B., Flynn G. L., Weiner N. Formulation factors affecting release of drug from topical formulations. Effect of emulsion type upon in Vitro delivery of ethyl p-aminobenzoate. *Journal of pharmaceutical sciences.* 1994. Vol. 83, № 11. P. 1525-1528.
55. Desmedt B., Courselle P., De Beer J. O., Rogiers V. In vitro Dermal Absorption: Sample Application and Seal Quality in a Franz Diffusion Cell System. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2015. Vol. 28, № 5. P. 245–9.

56. Garg, T., Rath, G., Goyal, A.K., 2018. Comprehensive review on additives of topical dosage forms for drug delivery. *Drug Delivery*, 25, 359-373.
57. Коляденко В. Г. До проблеми лікування псоріазу. Сучасні лікарські засоби та їхня ефективність. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2008. № 4. С. 11–13.
58. Ляпунов Н. А. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии. *Фармацевтическая отрасль*. 2014. Октябрь № 5 (46). С. 22–31.
59. S. S. Semalty et al. "Different types of bases for preparation of homoeopathic topical formulations (ointments/creams/gels): A review". *Indian Journal of Research in Homoeopathy*. 2017; 11(2): 65–72.
60. Pople PV, Singh KK. Basics of dermatological formulations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76:503-11.
61. Raza K, Singh B, Lather V. Hydrophilic Bases for Topical Formulations. *J Crit Rev*. 2016;3(3):9-13.
62. Walters, K.A., Brain, K.R., & Dressler, W.E. (Eds.). (2016). *Topical and Transdermal Drug Delivery: Principles and Practice*. John Wiley & Sons.
63. Rawlings, A.V., & Lombard, K.J. (2012). A review on the extensive skin benefits of mineral oil. *International Journal of Cosmetic Science*, 34(6), 511-518.
64. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / за ред. І.М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
65. Hung C. F. The effect of oil components on the physicochemical properties and drug delivery of emulsions: tocol emulsion versus lipid emulsion / C. F. Hung // *Int. J. Pharm.* 2007. Vol. 35, № 1-2. - P. 193-202.
66. Khajuria V. Self medication in dermatological conditions - A Northern Indian Tertiary Hospital experience / V. Khajuria, S. Gupta, S. Arora [et al.] // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. - 2013. - Vol. 4, N 1. - P. 247-252.

- 67.H. Narayana, D. Nagesha, "Biodegradable Polycarbonate and Polyester Polymers and their Potential Use in Drug Delivery Systems", *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Volume 53, October 2019, 101181, ISSN 1773-2247.
- 68.Dinarvand, R., & Sepehri, N. (2013). Biodegradable poly(anhydride ester) polymers for drug delivery. *Biomedical materials (Bristol, England)*, 8(1), 014110.
- 69.Chang R., Raw A., Lionberger R., Yu L. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. *AAPS J.* 2013. Vol. 15, № 1. P. 41–52.
- 70.Zhang, J., & Wei, Y. (2016). Advances in chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. *Biotechnology letters*, 38(6), 849-859.
- 71.Bariya, S. H., Gohel, M. C., & Mehta, T. A. (2012). Formulation and optimization of hydrogel of carvedilol using factorial design. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 3(3), 171-176.
- 72.L. Bhardwaj, A. Sharma, "Micronization of drugs for dry powder inhalation — a review," *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, vol. 14, no. 12, pp. 890-903, 2014.
- 73.S. A. Wairkar, S. M. Dhawale, "Microcrystalline cellulose: a versatile excipient in pharmaceutical industry — a review," *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, vol. 10, no. 2, pp. 17-24, 2017.
- 74.Jin, R., et al. "Acrylic-based hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications." *Journal of Controlled Release* (2016).
- 75.Kulkarni, P., et al. "Hydrogels in Drug Delivery: Progress and Challenges." In *Hydrogels*, Springer (2018).
- 76.European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care; 2019.
- 77.Bhavsar J. D., Brhambhatt V. G., Patel M. R., Patel K. R. Novel approaches in semisolids. *Int J Pharm World Res.* 2011. Vol. 2. P. 1–22

78. Ojijo N. K. O., Kesselman E., Shuster V., Eichler S. Changes in microstructural, thermal, and rheological properties of olive oil / monoglyceride networks during storage. *Food Research International*. 2004. Vol. 37, № 4. P. 385-393.
79. Vedamurthy M. Salicylic acid peels. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2004. Vol. 70, № 2. P. 136–138.
80. Babu RJ, Pandit JK. Formation of nanoemulsions: recent developments. *J Biomed Nanotechnol*. 2010;6(5):408-422.
81. Yilmaz E., Ogutcu, M. Oleogels as spreadable fat and butter alternatives: Sensory description and consumer perception. *The Royal Society of Chemistry*. 2015. Vol. 5. P. 50259–50267.
82. Zhou X., Li Z., Fan M., Chen H. Rheology of semi-solid fresh cement pastes and mortars in orifice extrusion. *Cement and Concrete Composites*. 2013. Vol. 37. P. 304–311.
83. Desmedt B., Courselle P., De Beer J. O., Rogiers V. In vitro Dermal Absorption: Sample Application and Seal Quality in a Franz Diffusion Cell System. *Skin Pharmacol. Physiol*. 2015. Vol. 28, № 5. P. 245–9.
84. Zheng, Y., Wang, X., Ji, S., & Qiao, S. (2019). Recent advances in topical delivery of proteins and peptides mediated by soft matter nanocarriers. *Advanced drug delivery reviews*, 151, 72-91.
85. Gelfuso, G. M., Gratieri, T., & Lopez, R. F. (2014). Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of psoriasis: a review. *International journal of nanomedicine*, 9, 4387-4398.
86. Hosmer, J., Dwivedi, C., & Wiederhold, M. D. (2019). Topical delivery of gene therapies for skin diseases. *Journal of controlled release*, 304, 165-173.
87. Statista. "Sales of Topical Pharmaceuticals in the United States from 2014 to 2020" [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.statista.com/statistics/825401/topical-pharmaceutical-sales-in-the-us/> Дата обращения: 03.04.2022).

- 88.Schmitt J, Apfelbacher C, Zink A. "The efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis". *Br J Dermatol.* 2007 Aug;157(2):203-15.
- 89.National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/chapter/Recommendations#emollients-and-topical-corticosteroids>.
- 90.Proxima Research. Лекарственный рынок Украины. Аналитический обзор 2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://proximaresearch.com/ua/ua/novini/trendi-farmrinku-ukra%20%D1%97ni-v-2021-roczi/>  
Дата обращения:03.04.2022.
- 91.Tsoureli-Nikita, E., Watson, R. E., Griffiths, C. E., & Gawkrödger, D. J. (2003). Apoptosis in normal skin and psoriasis: a review. *Archives of dermatological research*, 295(4), 111-119.
- 92.Seth, A. K., Misra, A., Umamaheshwari, R. B., & Mohanty, B. (2010). Recent patents on topical application of tazarotene in psoriasis. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 4(2), 141-149.
- 93.Jha, A., Singh, A., & Sinha, N. (2013). Topical drug delivery: a review. *Journal of applied pharmaceutical science*, 3(7), S129-S138.
- 94.Prausnitz, M. R., & Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature biotechnology*, 26(11), 1261-1268.
- 95.Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. Т. 2.
- 96.Башура А. Г., Губенко Т. Д., Андреева С. В. Косметические средства для ухода за кожей: биологически активные и вспомогательные вещества в их составе. *Провизор.* 2004. № 12. С. 18–21.
- 97.Rawlins EA. Preparing for the twenty-first century: integration and the pharmaceutical industry. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45(2):97-101.

98. Vedamurthy M. Salicylic acid peels. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2004. Vol. 70, № 2. P. 136–138.
99. Desmedt B., Courselle P., De Beer J. O., Rogiers V. In vitro Dermal Absorption: Sample Application and Seal Quality in a Franz Diffusion Cell System. *Skin Pharmacol. Physiol*. 2015. Vol. 28, № 5. P. 245–9.
100. Guo A, Lu DR, Luo Y, et al. Selection of Topical Vehicles for Skin Diseases: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(6):1219-1231.
101. Walters KA, Brain KR. *Topical and Transdermal Drug Delivery: Principles and Practice*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2012.
102. Buhse L., Kolinski R., Westenberger B., Wokovich A. Topical drug classification. *Int J Pharm*. 2005. Vol. 295. P. 101–112.
103. Ojijo N. K. O., Kesselman E., Shuster V., Eichler S. Changes in microstructural, thermal, and rheological properties of olive oil / monoglyceride networks during storage. *Food Research International*. 2004. Vol. 37, № 4. P. 385-393.
104. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004;56(5):603-618.
105. Rawlings AV, Lombard KJ. A review on the extensive skin benefits of mineral oil. *Int J Cosmet Sci*. 2012;34(6):511-518.
106. Коляденко В. Г. До проблеми лікування псоріазу. Сучасні лікарські засоби та їхня ефективність. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2008. № 4. С. 11–13.
107. Sopkova J, et al. Hydrophilic polymer-based topical formulations for the treatment of skin infections: A review. *Journal of Controlled Release*. 2018; 279:69-82.
108. Galadari S, et al. Hydrophilic ointment as a promising vehicle for the topical delivery of antifungal drugs: Design, formulation, and in vitro evaluation. *Drug Delivery*. 2019; 26(1):456-467.
109. Keen MA, et al. The role of oils in the treatment of dry skin conditions. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2019; 32(2):111-119.

110. Draelos ZD. The science behind skin care: Moisturizers. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2018; 17(2):138-144.
111. Patel J, Kevinson H, editors. *Handbook of Industrial Surfactants*. 3rd edition. Chichester: Wiley; 2010 / Schrader K. *Emulsions and Emulsion Stability*. 3rd edition. Boca Raton: CRC Press; 2016.
112. Grice JE, Roberts MS. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Nanocarriers*. Cham: Springer; 2016.
113. Pople PV, Singh KK. *Formulation and Evaluation of Emulsion-Based Drug Delivery Systems for Topical Application*. In: Pathak Y, editor. *Handbook of Research in Trans-dermal Drug Delivery*. Boca Raton: CRC Press; 2017.
114. Cevc G, Blume G, Schätzlein A, editors. *Transdermal Drug Delivery: Concepts and Application*. 2nd edition. Berlin: Springer; 2012.
115. Dragicevic-Curic N, Gräfe S, Albrecht V, Fahr A. Development of optimized surfactant-free SLN formulations for the dermal delivery of the model drug flufenamic acid. *Int J Pharm*. 2010;390(2):275-282.
116. Chang R., Raw A., Lionberger R., Yu L. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. *AAPS J*. 2013. Vol. 15, № 1. P. 41–52.
117. Puglia C, Bonina F, Rizza L, et al. Effects of osmolarity on the in vitro percutaneous absorption of ketorolac. *Eur J Pharm Sci*. 2001;13(3):247-255.

**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**

**Тазани Шаймае**

1. Тема квалификационной работы: «Исследование по разработке основы мази с использованием фармацевтических факторов»,  
руководитель квалификационной работы: Лилия ВИШНЕВСКАЯ, 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: Работа посвящена разработке, биофармацевтическим и технологическим исследованиям эмульсионных основ для создания мягкой лекарственной формы для местной терапии псориаза.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): провести анализ данных научной литературы о современном состоянии проблемы лечения псориаза, биофармацевтические аспекты разработки и применения мягких лекарственных форм; проанализировать современную номенклатуру эмульгаторов и эмульгирующих смесей, используемых в технологии МЛФ; научно и экспериментально обосновать количественный и качественный состав масляной фазы и эмульгаторов для каждого типа эмульсионных основ; исследовать физико-химические, структурно-механические и биофармацевтические свойства разработанных эмульсионных основ для МЛФ; обосновать технологию эмульсионной основы мази для лечения псориаза.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 7, рисунков – 6.



6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
	Лилия ВИШНЕВСКАЯ, профессор заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	28.09.2022	28.09.2022
	Лилия ВИШНЕВСКАЯ, профессор заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	17.11.2022	17.11.2022
	Лилия ВИШНЕВСКАЯ, 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 р.	<b>выполнено</b>
2	Выбор объектов исследований	октябрь 2022 р.	<b>выполнено</b>
3	Разработка экспериментальных образцов	октябрь-декабрь 2022 р.	<b>выполнено</b>
4	Проведение фармакотехнологических исследований	январь-март 2023 р.	<b>выполнено</b>
5	Предоставление готовой работы в комиссию	апрель 2023 р.	<b>выполнено</b>

Соискатель высшего образования \_\_\_\_\_ Тазани ШАЙМАЕ

Руководитель квалификационной работы \_\_\_\_\_ Лилия ВИШНЕВСКАЯ

**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>			
Тазані Шаймає	Дослідження з розробки основи мазі із використанням фармацевтичних чинників	Research on the development of an ointment base using pharmaceutical factors	проф. Вишневська Л. І.
			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**

№ 113106 від «8» травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Тазані Шаймає, 5 курсу, 07 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Дослідження з розробки основи мазі із використанням фармацевтичних чинників / Research on the development of an ointment base using pharmaceutical factors», 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**

**3%**

**19%**

## ОТЗЫВ

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

**Тазани ШАЙМАЕ**

**на тему: «Исследование по разработке основы мази с использованием фармацевтических факторов».**

**Актуальность темы.** Квалификационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета и посвящена разработке, биофармацевтическим и технологическим исследованиям эмульсионных основ для создания мягкой лекарственной формы для местной терапии псориаза.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Практическая ценность работы базируется на анализе современной научной литературы, который позволил оценить текущее состояние проблемы лечения псориаза. Были выявлены основные вызовы и недостатки в существующих методах лечения, включая проблемы эффективности, безопасности и удобства применения; проведение научных и экспериментальных исследований, с целью обоснования оптимального количественного и качественного состава масляной фазы и эмульгаторов для каждого типа эмульсионной основы. Это позволило оптимизировать формулу мази, учитывая требования к стабильности, совместимости и эффективности препарата. На основе полученных результатов исследования была обоснована технология эмульсионной основы мази для лечения псориаза. Это включает рекомендации по выбору оптимального состава, метода приготовления и условий хранения мази, чтобы обеспечить ее эффективность, стабильность и безопасность при применении.

**Оценка работы.** Соискателем высшего образования выполнена цель и задачи исследований в полном объеме. Работа заслуживает положительной оценки.

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

Научный руководитель \_\_\_\_\_ Лилия ВИШНЕВСКАЯ

«12» апреля 2023 г.

## РЕЦЕНЗИЯ

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

Тазани ШАЙМАЕ

на тему: «Исследование по разработке основы мази с использованием  
фармацевтических факторов».

**Актуальность темы.** Квалификационная работа выполнена на основе анализа литературных источников и экспериментальных исследований по разработке состава и технологии оригинальной мази для лечения псориаза.

**Теоретический уровень работы.** Демонстрирует глубокое изучение литературных данных, на основе которых был написан обзор литературы, отражающий современное состояние проблемы в терапии псориаза.

**Предложения автора по теме исследования.** Проявляет глубокое понимание современного состояния проблемы лечения псориаза, основанное на тщательном изучении литературных данных и написании обзора литературы. В обзоре литературы уделено внимание актуальным исследованиям и публикациям, отражающим последние достижения и новые подходы в терапии псориаза.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Стоит в разработка состава эмульсионной основы мази для лечения псориаза на основании проведенных биофармацевтических и технологических исследований.

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

**Общий вывод и оценка работы.** Квалификационная работа может быть представлена для защиты в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистр.

Рецензент \_\_\_\_\_

проф. Елена РУБАН

«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(5,0д)-і07 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Тазані Шаймає – з доповіддю на тему «Исследование по разработке основы мази с использованием фармацевтических факторов» (науковий керівник, проф. Лілія ВИШНЕВСЬКА).

**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 Тазані Шаймає до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Дослідження щодо розробки основи мазі з використанням фармацевтичних факторів»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

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

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

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

Керівник кваліфікаційної роботи

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«12» квітня 2023

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Тазані ШАЙМАЄ 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 /