

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

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕСТНОЙ
АНЕСТЕЗИИ В ФОРМЕ КРЕМА»**

Выполнил: соискатель высшего образования группы Фм18(5,0д)і-08
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Ижжа Хансаа НАИТ

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

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

АННОТАЦИЯ

Проведены экспериментальные исследования по обоснованию состава эмульсионного крема с пиромекаином. Экспериментально обоснован состав основы крема местноанестезирующего и противомикробного действия. Микробиологическими исследованиями обоснована концентрация антибактериального компонента 0,05% бензалкония хлорида. Составлена технологическая схема производства эмульсионного крема.

Квалификационная работа изложена на 50 страницах и включает введение, главу обзора литературы, 2 главы экспериментальной части, содержит общие выводы, список использованных литературных источников и приложений. Библиография включает 45 источников литературы. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 7 рисунками.

Ключевые слова: местные анестетики, технология, крем, пиромекаин

ANNOTATION

Experimental research has been conducted to justify the composition of an emulsion cream with pyromecain. The composition of the cream base with local anesthetic and antimicrobial properties has been experimentally substantiated. Microbiological studies have justified the concentration of the antibacterial component, 0.05% benzalkonium chloride. A technological scheme for the production of the emulsion cream has been developed.

The thesis consists of 50 pages and includes an introduction, a literature review section, 2 sections of the experimental part, general conclusions, a list of references, and appendices. The bibliography contains 45 literature sources. The work is illustrated with 7 tables and 7 figures.

Keywords: local anesthetics, technology, cream, pyromecain.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ СРЕДСТВА ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ	8
1.1. История применения и краткая характеристика местных анестетиков	8
1.2 Свойства местных анестетиков	9
1.3 Применение местноанестезирующих средств	13
Выводы к главе 1	18
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	19
2.1. Объекты исследования	19
2.1.1. Активные фармацевтические ингредиенты	19
2.1.1. Вспомогательные вещества	22
2.2. Методы исследования	24
Выводы к главе 2	26
ГЛАВА 3. ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С МЕСТНЫМ АНЕСТЕТИКОМ И АНТИСЕПТИКОМ	27
3.1. Анализ состава лекарственных средств для наружного применения, содержащих анестетики	27
3.2. Обоснование состава мягкой лекарственной формы	33
3.2.1 Фармакотехнологические исследования свойств мягкой лекарственной формы в зависимости от состава основания	34
3.2.2 Биофармацевтические исследования свойств мягкой лекарственной формы в зависимости от состава	38
3.3. Технологический процесс производства МЛФ	43
Выводы к главе 3	44
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	45

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

46

ПРИЛОЖЕНИЯ

51

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

ДФУ – Государственная фармакопея Украины

ЕФ – Европейская фармакопея

ЛФ – лекарственная форма

ЛВ – лекарственное вещество

ЛП – лекарственный препарат

МА – местный анестетик

МНН – международное непатентованное название

ТН – торговое название

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Актуальной проблемой современной медицины является поиск новых и использование местных анестетиков (МА). МА широко используются при проведении диагностических манипуляций, хирургических операций и многих других медицинских вмешательств. На сегодняшний день МА нашли широкое использование в эстетической медицине с целью обезболивания при проведении различных манипуляций и оперативном вмешательстве. Они широко используются в составе комбинированных лекарственных средств для облегчения боли при многих заболеваниях (стоматологических, дерматологических, в проктологии, травматологии, офтальмологии и тд.).

Для наружного применения местные анестетики используются в различных лекарственных формах, а именно в виде аэрозолей, растворов, кремов, мазей, гелей, суппозиториев и глазных капель.

Следует отметить, что несмотря на наличие на фармацевтическом рынке лекарственных средств с местными анестетиками, как моно, так и комбинированных препаратов, создание новых местных анестезирующих лекарственных препаратов для использования в эстетической медицине, косметологии при проведении различных манипуляций, а также для терапии ряда заболеваний кожи, мягких тканей и слизистых оболочек является актуальным.

Цели и задачи работы. Цель квалификационной работы – исследования по обоснованию состава лекарственного средства в форме крема с местным анестетиком и антисептиком.

Для реализации поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Проанализировать и систематизировать литературные данные об опыте использования местных анестетиков в разных областях меди-

цины. Проанализировать номенклатуру и классификацию местных анестетиков.

2. Проанализировать наличие на фармацевтическом рынке лекарственных средств для наружного применения, содержащих местные анестетики.
3. Провести комплекс физико-химических, биофармацевтических, реологических и микробиологических исследований по обоснованию состава крема местноанестезирующего и антисептического действия

Объект исследования – эмульсионные основы и кремы с броманилид-диэтиламинопропановой кислотой (пиромекаином), цетилпиридиния хлоридом, триклозаном, вспомогательные вещества, допустимые к использованию в фармацевтической технологии.

Предмет исследования – теоретическое и экспериментальное обоснование состава и мягкой лекарственной формы местноанестезирующего и антибактериального действия. Физико-химическое, биофармацевтическое, реологическое и микробиологическое обоснование состава мягкой лекарственной формы.

Методы исследования. При выполнении квалификационной работы использовали разные методы органолептических, биофармацевтических, фармакотехнологических, микробиологических и математических (статистическая обработка результатов) исследований, которые дают возможность оценить показатели качества экспериментальных образцов и обосновать рациональный состав лекарственных средств.

Объем и структура работы. Квалификационная работа изложена на 50 страницах и содержит введение, главу, посвященную обзору литературы, 2 глав экспериментальной работы, содержит выводы, список использованных литературных источников и приложений. Библиография включает 45 источников литературы. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 7 рисунками.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ СРЕДСТВА ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

1.1 История применения и краткая характеристика местных анестетиков

Местные анестетики – одна из многочисленных групп лекарственных препаратов, имеющая важное значение для медицины и фармации. Они широко используются при проведении хирургических операций и других медицинских вмешательств и манипуляций для обезболивания, а также в составе комбинированных лекарственных средств для облегчения боли при офтальмологических, дерматологических, проктологических и других заболеваниях [17, 27, 39].

Местные анестетики выпускаются и применяются в форме аэрозолей, растворов, глазных капель, мазей, кремов, гелей и суппозиториев.

В терапии болевого синдрома различной локализации значительного интереса заслуживает транскутанный путь введения активных фармацевтических ингредиентов, который имеет целый ряд преимуществ:

1. позволяет свести к минимуму вариабельность терапевтического эффекта, снизить эффект пресистемного метаболизма в печени;
2. дает возможность применять лекарственные препараты с узким терапевтическим индексом, коротким периодом полувыведения, а также исключить возможность передозировки в начальном периоде терапии и связанную с этим частоту побочного действия;
3. при указанном пути введения вся доза вещества находится вне организма, только контактируя с поверхностью кожи, и следовательно, эту лекарственную форму можно рассматривать как одну из наиболее безопасных [17, 27, 35, 39].

Создание новых препаратов для местной анестезии в хирургии, косметологии и для применения в различных областях медицины. Актуальность применения препаратов для местной анестезии обусловлено ростом угрозы для качества жизни человека со стороны болевого синдрома, вносящего большой вклад в число прожитых лет [25, 27, 41].

История применения местных анестетиков насчитывает около 150 лет.

Первым препаратом для местной анестезии, который описал Неман А. (1860) на практике применялся врачами Коллером и Анрепом в 70 годах прошлого века, был кокаин. Однако, несмотря на широкое применение, кокаин обладал большим количеством побочных эффектов и недостатков, таких как короткий период действия, привыкание, и высокая токсичность, которая приводила к большому количеству тяжелых отравлений и даже летальных случаев. Уменьшить токсичность кокаина в качестве анестетиков дало возможность использование низкой концентрацией и введением адреналина (1892), который способствовал более медленному всасыванию в связи с его сосудосуживающим действием.

Анестезирующее действие кокаина обусловлено наличием в его молекуле азотсодержащей группы, эггоина и бензоильной группы. На этой основе синтезированы анестезин, новокаин и большое количество эфиров, бензойной амидов, ПАБК и других кислот.

Новую эру в местной анестезии открыло изобретение новокаина в 1904 году немецким химиком А. Айхорном. Аппликации раствора новокаина оказывали слабый обезболивающий эффект для манипуляций на коже. В 1943 г. шведский ученый Н. Лофгрену синтезировал лидокаин, который стал новым классом местно-анестезирующих веществ. Препарат стал «анестетиком выбора», заменив новокаин как «золотой стандарт» [17, 27, 39, 41].

1.2 Свойства местных анестетиков

Местные анестетики состоят из гидрофильной (обычно вторичный или третичный амин) и липофильной (часто ароматическое кольцо) частей, со-

единяемых амидной или эфирной связью. Большинство местных анестетиков являются слабыми основаниями и при рН 7,4 находятся в ионизированной форме.

Анестезирующие препараты классифицируются по химическому строению. По химическому строению они делятся на две группы:

1. Первая группа содержит сложные эфиры парааминобензойной кислоты ПАБК – новокаин (прокаин), анестезин (бензокаин), дикаин (тетракаина гидрохлорид), а также бензофуурокаин – бензофуурокарбона кислота.

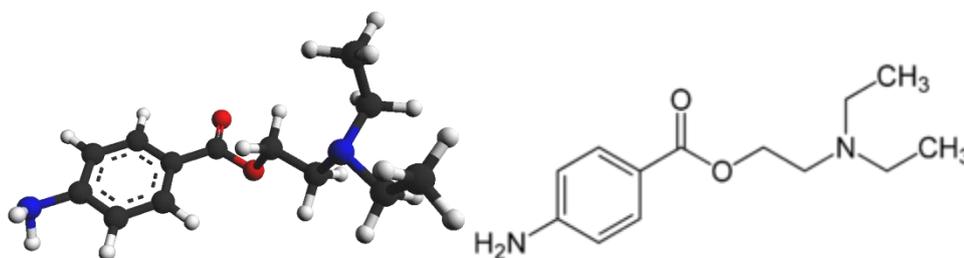
2. Вторая группа – это замещенные амиды ацетанилида – лидокаин, бупивакаин, артикаин.

На фармацевтическом рынке есть комбинированные лекарственные препараты, например, тримекаина гидрохлорид в комбинации с бумекаина гидрохлоридом (пиромекаином) и ультракаин Д-С, в состав которого входит артикаин и эпинефрин.

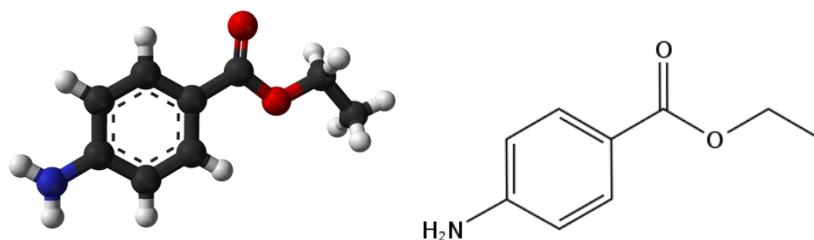
Все местные анестетики имеют схожее химическое строение. Они состоят из гидрофобной (липофильной) ароматической группы, гидрофильной (вторичной или третичной) аминогруппы и промежуточной эфирной или амидной цепи.

В зависимости от типа промежуточной цепи местные анестетики делят на амиды и эфиры.

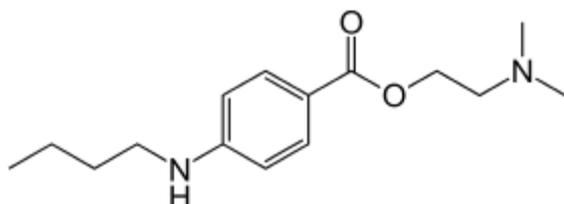
К местным анестетикам, которые принадлежат к группе эфиров, относят бензокаин (анестезин), новокаин (прокаин), тетракаин (аметокаин) и некоторые другие.



Прокаин (новокаин)

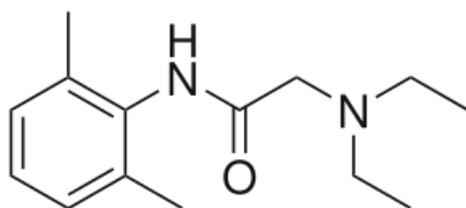


Бензокаин (анестезин)

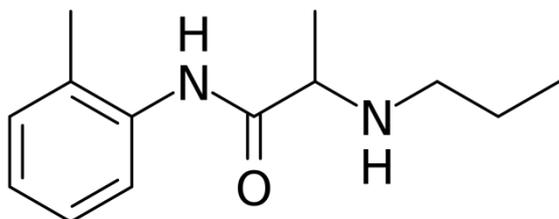


Тетракаин (аметокаин)

К амидным анестетикам относятся лидокаин (ксилокаин), прилокаин, мепивакаин, бупивакаин, ропивакаин и т.д.



Лидокаин (ксилокаин)



Прилокаин

Между двумя группами местных анестетиков существуют определенные и важные отличия. Эфиры быстро гидролизуются в организме холинэстеразой и некоторыми другими эстеразами. Эфиры относительно нестабильны в растворах, они подлежат гидролизу [22].

Системное действие местных анестетиков

Человек испытывает боль при повреждении (нарушении целостности) тканей. При этом активизируются механизмы периферической и центральной

сенситизации, что становится причиной воспаления и приводит к выбросу нейрогенных и плазменных медиаторов в области повреждения. Местные анестетики блокируют механизмы периферической сенситизации, что способствует уменьшению катаболических реакций, уменьшает/ предотвращает отек, покраснение и воспаление [22, 46].

Местные анестетики обладают и другими фармакологическими эффектами. Экспериментальные исследования показали наличие ингибирующей активности местных анестетиков в терапевтических концентрациях (лидокаин и тетракаин – 0,25-4%) по отношению к патогенным микроорганизмам (бактерий, вируса герпеса и грибов).

Местные анестетики могут оказывать системные токсические эффекты. Это связано с тем, что блокада натриевых каналов оказывает влияние на распространение потенциала действия на весь организм. Кроме общих побочных эффектов, характерных для всех местных анестетиков, существуют и индивидуальные побочные эффекты конкретных препаратов.

Местные анестетики проявляют двухфазное влияние на ЦНС. При постепенном медленном введении, вначале появляются ранние симптомы, затем более тяжелые и поздние.

В качестве изменения токсичности от способа введения и дозы можно привести несколько примеров. При введении лидокаина в дозах 2-4 мг/кг оказывают противосудорожный эффект и используются в терапии эпилепсии, однако при введении больших доз происходит возбуждение ЦНС.

При повышении концентрации анестетика как побочный эффект развивается онемение языка и полости рта, нарушение зрения, невнятная речь, беспокойство, головокружение, мышечные подергивания, тремор и спутанность речи. В том случае, когда концентрация местного анестетика в плазме крови превышает критический уровень, может развиваться судорожный припадок. Для разных анестетиков эта доза разная, для лидокаина – 9 мкг/мл.

Сердечно-сосудистые осложнения развиваются после появления неврологических синдромов. При воздействии на сердечно-сосудистую си-

стему проявляется двойное действие местных анестетиков. Передозировка местных анестетиков может вызвать артериальную гипотензию, аритмию, брадикардию и даже спровоцировать остановку сердца, а низкие дозы лидокаина устраняют желудочковую аритмию.

В больших дозах они вызывают некие нарушения зрения; в токсических — судороги, могут угнетать дыхание и сердечную деятельность.

Аллергические реакции на современные местные анестетики появляются редко. Чаще наблюдаются кожные реакции при повторном использовании анестетиков. Чаще всего индуцирует иммунологическую реакцию метаболит МА – парааминобензойная кислота. По разному влияют на гладкие мышцы сосудов: новокаин расширяет сосуды, а замещенные амиды в них сужают. Кокаин оказывает стимулирующее действие на ЦНС, однако высокие дозы ингибируют ЦНС.

Анализ литературы показал, что местные анестетики проявляют местный противовоспалительный эффект. И благодаря антибактериальному, противовоспалительному и обезболивающему эффектам применение местных анестетиков сокращает период выздоровления пациента [47].

1.3 Применение местноанестезирующих средств

Нами проведен ретроспективный обзор истории применения местных топических анестетиков для анестезии кожи при лечении ряда заболеваний и при проведении определенных манипуляций. В литературных источниках есть информация о том, что S. Monash в 1957 г., H. Dalili и J. Adriani в 1971 г., при анализе действия препаратов для местной анестезии кожи установили, что ни один из предложенных препаратов местных анестетиков хотя и обладает анестезирующим действием на кожу, но не обладает необходимой клинической эффективностью. Спустя десятилетие начал использоваться 5 или 10% раствор тетракаина в диметилсульфоксиде (ДМСО). ДМСО способствует проникновению МА через кожу, однако ДМСО вызывал различные пато-

логические реакции кожи, поэтому эти растворы не нашли широкого применения в клинической практике.

В 60-е годы XX века для местной анестезии при накожных манипуляциях начал использоваться 30% лидокаин. Но высокая концентрация лидокаина провоцирует побочные эффекты без необходимой анестезии.

В конце 70-х годов был синтезирован и введен на фармацевтический рынок местный анестетик с высокой липофильностью – кетокаин (L. Ohlsen). Он показал высокую эффективность для анестезии кожных покровов, но при этом провоцировал аллергические и местные реакции кожи.

Анестетик, представляющий собой эвтектическую смесь 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина, обладающий проникающей способностью через интактную кожу и обеспечивающей местную анестезию [10,11]. Этот анестетик имеет ряд преимуществ, обладает высокой липофильностью, благодаря чему легко проникает через кератиновые структуры кожи. И при этом содержит необходимое количество воды, увлажняет кожу и улучшает абсорбцию лекарственных веществ через неповрежденные участки кожи [22]. Низкая концентрация анестетика в целом уменьшает токсичность препарата при использовании в эстетической медицине и соблюдении дозы не более 60 г на площади не более 600 см² [22].

Топические местные анестетики используются при терапии келоидов.

К местным анестетикам более чувствительны малые нервные волокна. В нервные окончания они проникают в неионизированной (липофильной) форме, но внутри аксона могут превращаться в ионизированные молекулы. В аксоне блокируют Na⁺-каналы и тем самым препятствуют генерации действия потенциала. Ионизированные местные анестетики, например новокаин, действуют внутри нервного волокна, а неионизированные растворяются в мембране (например, анестезин). При этом они полностью или частично блокируют Na⁺ каналы. При различных химических процессах в мембране образуются комплексы МА с разными биохимическими системами мембраны. Действие МА на метаболизм мембраны приводит к дефициту энергии, это в

свою очередь приводит к понижению электрической активности мембраны и к нарушению передачи нервного импульса [22] .

Фармакологическое действие зависит от строения и таких физико-химических свойств, как поверхностной и межфазной активности, липофильности, растворимости, полярности, константы ионизации и других. Сила и длительность действия местных анестетиков зависят от степени их липофильности, поскольку липофильные соединения легко проникают в клетки.

МА влияют на разные виды чувствительности тканей: в первую очередь они блокируют болевую чувствительность, затем – температурную, и в конце – тактильную. Некоторые местные анестетики оказывают резорбтивные эффекты и могут оказывать кардиодепрессивное и седативное действие [22].

Нами проанализированы показания к применению местных анестетиков, которые приведены в таблице 1.1 [10,11,43,44].

Таблица 1.1

Показания к применению местных анестетиков

Лекарственное вещество	Показания к применению местных анестетиков	Дополнительные показания к применению в качестве МА
Артикаин	1 и 2% раствор – инфильтрационная, проводниковая, спинномозговая и люмбальная анестезия	–
Бензокаин	Поверхностная анестезия (невоспаленных тканей, 5–20% масляный р-н); в дерматологии	При обычной рвоте, рвоте беременных, морской и горной болезнях, при спазмах и боли в желудке.
Бензофурокаин	1% раствор – инфильтрационная анестезия в стоматологии	Как анальгетическое средство при печеночной и почечной коликах, панкреатите, остром плеврите
Бупивакаин	Инфильтрационная анестезия (0,25% раствор); эпидуральная анестезия (0,75% раствор); ка-	–

Лекарственное вещество	Показания к применению местных анестетиков	Дополнительные показания к применению в качестве МА
	удальная анестезия (0,25–0,5% раствор); ретробульбарная блокада (0,75% раствор); блокада периферических нервов (0,25–0,5% раствор)	
Лидокаин	Инфильтрационная анестезия при аппендэктомии и других хирургических вмешательствах (0,5% раствор); терминальная анестезия слизистых в урологии, офтальмологии, стоматологии (1–2, реже — 5% раствор); проводниковая анестезия в стоматологии и хирургии конечностей (0,5–1% раствор); эпидуральная и спинальная анестезия при операциях на органах малого таза и нижних конечностях (1–2% раствор)	Желудочковая экстрасистолия и тахикардия, в т.ч. в острой фазе инфаркта миокарда; профилактика фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда
Пиромекаин	Поверхностная анестезия в офтальмологии (0,5% раствор), оториноларингологии (1–2% раствор), стоматологии (1–2% раствор)	Терапия желудочковых аритмий при инфаркте миокарда и интоксикации сердечными гликозидами
Прокаин	Инфильтрационная анестезия (0,25 и 0,5% раствор); проводниковая анестезия (1; 2% раствор); перидуральная анестезия (2% раствор); спинномозговая анестезия (5% раствор); внутривенная анестезия (0,25 и 0,5% раствор)	Лечение гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, глаукомы
Тетракаин	Поверхностная анестезия в офтальмологии (0,25; 0,5; 1; 2% раствор), оториноларингологии (0,5; 1; 2% раствор)	

Лекарственное вещество	Показания к применению местных анестетиков	Дополнительные показания к применению в качестве МА
Тримекаин	Инфильтрационная анестезия (0; 125; 0,25; 0,5% раствор); проводниковая анестезия (1; 2% раствор); перидуральная анестезия (1; 1,5 или 2% раствор); поверхностная анестезия (2–5% раствор); спинномозговая анестезия (5% раствор)	Терапия сердечных аритмий

Далее нами наведена обобщенная информация по индексу действия некоторых местных анестетиков (табл. 1.2.)

Таблица 1.2

Активность местных анестетиков

Лекарственное средство	Активность при анестезии			Токсичность
	Поверхностная	Инфильтрационная	Проводниковая	
Дикаин	10-20	10-20	10-20	10-15
Кокаин	1	3,5	1,9	3,5
Лидокаин	0,5	2-4	2-3	1,5-2
Новокаин	0,1	1	1	1
Тримекаин	0,4	3-3,5	2,5-3,5	1,2-1,4

На основании анализа литературы можно сделать вывод, что актуальной задачей современной медицины и косметологии является выбор оптимальных методов и средств анестезии для проведения инвазивных медицинских и косметических манипуляций.

Анализ показал, что в настоящее время лучшим средством уменьшения болезненности процедур является применение местных топических анестетиков с минимальной концентрацией активного фармацевтического ингредиента.

Выводы к главе 1

1. Проведен анализ литературных источников, посвященных общей характеристике и ретроспективе использования местных анестетиков. Проанализирован ассортимент, механизм действия, применение и номенклатура местных анестетиков.

2. Показано, что лучшим средством уменьшения болезненности диагностических и косметологических процедур являются местные топические анестетики с минимальным содержанием действующей анестетика.

ГЛАВА 2

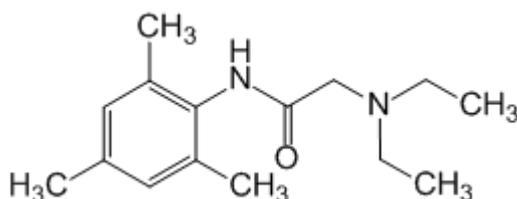
ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика объектов исследований

2.1.1 Активные фармацевтические ингредиенты

Местный анестетик

Пиромекаина гидрохлорид – местноанестезирующее средство.



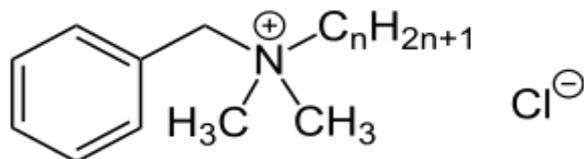
Анализ ассортимента лекарственных препаратов, которые содержат пиромекаина гидрохлорид, показал, что для:

- внутривенных инъекций выпускаются и используются в виде 0,5%, 1% и 2% растворов в ампулах по 10 мл и 1% раствора в 5% растворе глюкозы в ампулах по 10 мл;
- поверхностной анестезии в оториноларингологии в виде 1-2% раствора по 1–5 мл;
- офтальмологии – 0,5% растворы;
- эндоскопических диагностических исследований и лечебных процедур – 2% раствор 2–5 мл;
- бронхографии (рентгенографические исследования бронхов) 10–15 мл; при интубации бронхов 20 мл.

В стоматологии пиромекаин применяют в виде 1-2% растворов по 1-5 мл и 5% пиромекаиновой мази по 0,1–1 г в зависимости от объема вмешательства. Мазь наносят на марлевом или ватном тампоне или непосредственно шпателем на место обезболивания. Через 2–5 минут можно приступить к манипуляции. Может использоваться для лечения воспалительных заболеваний полости рта [42].

Антисептик

Бензалкония хлорид – алкилбензилдиметиламмония хлорид



$$n = 8, 10, 12, 14, 16, 18$$

Физико-химические свойства: белый, с небольшой желтизной, аморфный порошок. Растворимость. Очень хорошо растворим в воде, спирте, ацетоне; незначительно растворим в бензоле; почти нерастворим в эфире.

Антисептическое и дезинфицирующее средство. Бензалкония хлорид (БХ) синтезирован Домагком в 1935 году. БХ это смесь разных хлористых соединений бензалкония, представляющих бензольное ароматическое кольцо и боковую цепь от C_8 до C_{18} . При этом наиболее выраженными бактерицидными свойствами обладает соединение с цепью C_{14} .

Оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям. Механизм действия зависит от концентрации – бактериостатическое действие проявляется при концентрации менее 0,01 %, бактерицидное – более 0,01 %. Противовирусное действие проявляется в концентрации от 0,01 до 1%; фунгицидное – в концентрации от 0,05% [13,14].

БХ — антисептическое лекарственное вещество, которое также обладает противогрибковым, вирулицидным, антипротозойным и противовирусным действием (инактивирует вирусы, вызывающие простой герпес (Herpes simplex)). БХ активен в отношении грамм положительных и грамм отрицательных бактерий. Проявляет бактерицидную активность по отношению к стафилококкам, стрептококком, грамотрицательным бактериям (кишечной и синегнойной палочки, клебсиеллы, протей и др.), анаэробных бактерий и грибов. Активен по отношению к штаммам бактерий, устой-

чивых к антибиотикам и др. химиотерапевтическим ЛС. БХ проявляет местное контрацептивное (спермацидное) действие. Сперматоцидное действие объясняется способностью повреждать мембраны сперматозоидов, что делает невозможным оплодотворение поврежденным сперматозоидом. Активен в концентрации от 0,003 % и до 0,005 % в течение 20 секунд [13,14].

Предупреждает вторичное инфицирование ран госпитальными штаммами микроорганизмов. Экспериментально подтверждена активность *in vitro* в отношении *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia spp.*, *Human herpesvirus 2*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. Подтверждено отсутствие активности на *Mycoplasma spp.* и слабая активность на *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi* и *Treponema pallidum*. Подтверждена активность в профилактике некоторых заболеваний, передающихся половым путём. Установлено, что БХ убивает лактобактерии, естественной микрофлоры влагалища. В концентрации 0,01 % бензалкония хлорид угнетает рост разных видов лактобактерий (*L. jensenii*, *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. Plantarum*). Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) БХ к лактобактериям (*L. Jensenii*, *L. crispatus* и *L. Gasseri*) составляют 0,07 мг/мл, что ниже, чем МИК многих антибиотиков по отношению к лактобактериям.

Препараты БХ применяются при бактериальных заболеваниях кожи и слизистых, потертостях, трещинах, гнойных ранах, инфицированных ожогах. Применяется при стоматологических и ЛОР заболеваниях (стоматит, пародонтит, афты, альвеолит, ларингит, тонзиллит, гингивит). Используется при инфекциях в урологии, хирургии, акушерстве и гинекологии, а также для профилактики инфекций, передающихся половым путем.

Лекарственные средства БХ выпускаются в форме капсул, крема, суппозиторий, таблеток и тампонов вагинальных, пасты для наружного применения, таблеток для рассасывания, спрея для наружного применения. Препараты выпускаются под торговыми названиями «Бенатекс», «Гинекотекс»,

«Контратекс», «Фарматекс», «Эротекс», «Катамин», «Приматекс», «Деттол» и др. [10,11].

При наружном применении препарат не проникает через кожный липидный барьер и не проявляется в плазме крови.

Цетилпиридиния хлорид – катионным ПАВ, соединением четвертичного аммония.

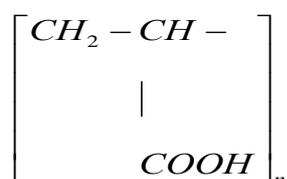
Используется в составе некоторых растворов (эликсиров) для полоскания рта, зубных паст, пастилок, спреев для горла и назальных спреев. Является антисептиком, который убивает бактерии, грибки и другие микроорганизмы. Эффективен при лечении воспалительных заболеваний полости рта и горла, а также для снижения уровня гингивита [16, 61]. Препараты выпускаются под торговыми названиями «Септолете».

2.1.2 Вспомогательные вещества

Вспомогательные вещества, которые использовались в модельных основах при исследованиях МЛФ

Карбопол (карбомер) марки Ultrez 21. Этиловый эфир 4-(8-хлор-5,6-дигидро-1H-бензо-[5,6] циклогептана-[1,2-в]-пиридин-11-имиден-1- пиперидин-карбоновой кислоты (USP 30 изд. , NF 25 и ЕФ 6 изд. , монография Carbowomers, с. 1416) – белый, рыхлый, гигроскопичный, редкосшитый сополимер акриловой кислоты, содержит от 56 до 68% карбоксильных групп (COOH) в пересчете на сухое вещество). Теоретически рассчитанная молекулярная масса находится в пределах от 700 000 до 3-4 миллиардов. Повторяющийся фрагмент РАП имеет молекулярную массу около 74-78.

Структурная формула карбомеров состоит из следующих мономерных единиц [13, 14, 33]:



Карбопол растворяется в воде, метиловом спирте, формамиде, диметилформамиде, не растворяется в хлороформе, ароматических углеводах, кетонах. Растворимость снижается, а вязкость растворов увеличивается при увеличении молекулярной массы полимера. Карбомеры образуют прозрачные, светостойкие и стабильные в процессе хранения гели. Они применяются в составе лекарственных и косметических средств для наружного и внутреннего применения, продуктов, попадающих в контакт со слизистой. В зависимости от назначения концентрация карбомеров может варьировать от 0,05 до 5%.

Ксантановая камедь (ксантановая смола, ксантановый воск), (ЕФ 4 изд., 2002 г., с. 1323-1325, монография Xanthan Gum). При использовании в пищевых продуктах обозначается по классификации пищевых добавок : Е 415. Главная цепь состоит из звена β (1 \rightarrow 4) D-глюкозы соединенной с трисахаридами, глюкуроновой кислотой, находящейся между двумя единицами маннозы. Представляет собой природный полисахарид микробиологического происхождения, полученный ферментацией углеводорода с помощью культуры *Xanthomonas Campestris*.

Порошок от белого до коричневого цвета растворяется в холодной и горячей воде, практически не растворяется в этаноле и эфире. Устойчив к высоким температурам, высоким концентрациям солей (введение электролитов в меньшей степени разжижает гели КК), изменения рН [1]. Структурная вязкость 0,5 % р-на при 25 °С – 600 мПа·с, рН 1 % р- на 6 – 8. Рекомендованная концентрация ксантановой камеди – от 0,5 до 2 % [1, 13, 14].

ПЭО- 400 – ГФУ 1 изд., доп.1, ст. 393; ЕФ изд. 7. ст. 2402 является продуктом полимеризации окиси этилена или продуктом поликонденсации этиленгликоля [33, 34].

Бесцветная, прозрачная вязкая жидкость со слабым характерным запахом, гигроскопичная, смешивается с водой, глицерином, хлороформом, ацетоном, 95% этанолом в любых соотношениях с другими полиэтиленоксидами во всех соотношениях (в расплаве), не смешивается с эфиром. Плотность

1,11-1,14 г/см³ при 25°C, рН 5,0-7,5 (5% водный раствор). Применяется как один из компонентов основания для мазей и суппозиториев [13,14].

2.2 Методы исследований

Реологические исследования. Реологические (структурно-механические) свойства образцов определяли с помощью ротационного вискозиметра Rheolab QC (Anton Paar, Австрия) с коаксиальными цилиндрами C-CC27/SS. С помощью прибора можно измерить касательное напряжение сдвига (τ) в интервале $0,01-3,0 \times 10^4$ Па, градиент скорости сдвига ($D\dot{\gamma}$ с⁻¹) от 0,1 до 4000 с⁻¹, вязкость (η) – $0,01-10^6$ Па · с [9].

Исследования проводили следующим образом: навеску около $17,0 \pm 0,3$ г помещали в емкость внешнего неподвижного цилиндра, с помощью программного обеспечения, которым оснащен прибор, устанавливались условия исследования: (градиент скорости сдвига внутреннего цилиндра (в диапазоне от 13 до 93 с⁻¹) Изучение реологических параметров осуществляли при температуре 20 °С [9].

Определение кислотно-щелочного баланса (рН) опытных образцов проводили потенциометрическим методом согласно методике ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.2.3, ст. 51–53 на приборе рН-150 МИ со стеклянным комбинированным электродом «ЭСК-1063». В качестве буферных растворов использовали 0,05 М раствор калия гидрофталата (рН = 4.00–4.02) и смесь растворов 0,0087 М раствор калия дигидрофосфата и 0,0303 М раствор гидрофосфата натрия (рН = 7,39–7,45). рН измеряли при температуре от 20 до 25 С. Для исследования готовили 10% водный раствор крема [9].

Исследование осмотической активности образцов проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве мембраны использовали целлюлозный материал Cuprophan, Type 150 pm, шириной ($11 \pm 0,5$) мкм. Навеску образца (около 10,0 г) равномерным слоем наносили на поверхность мембраны, площадь которой составляла около 2000 мм². Периодически объем воды очищенной в диализной камере доводили до перво-

начального уровня (рис. 2.1). Количество поглощающей носителя жидкости выражали в процентах к начальной массе опытного образца [2].

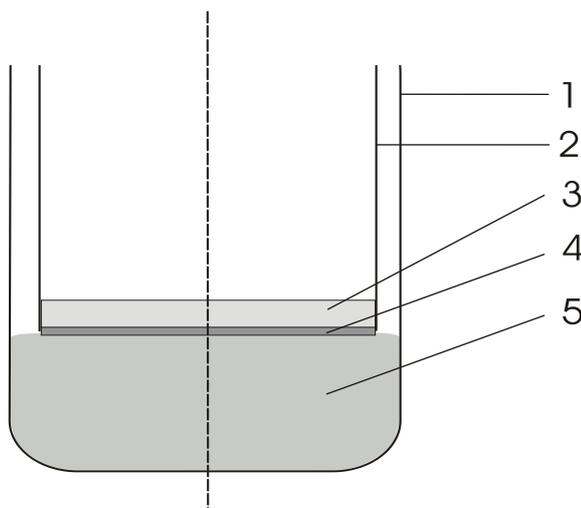


Рис. 2.1. Схема диализной камеры: 1 – диализная камера, 2 – внутренний цилиндр, 3 – навеска образца, 4 – полупроницаемая мембрана, 5 – модельная диализная среда.

Определение коллоидной и термостабильности стабильности крема. Определение проводили по методике, ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Способ определения стабильности эмульсии».

Исследование кинетики высвобождения действующих веществ через полупроницаемую мембрану. Высвобождение АФИ из модельных образцов кремов определяли по степени диффузии через полупроницаемую мембрану. Диализатор состоит из диализной камеры и внутреннего цилиндра, дном которого является полупроницаемая мембрана (инертный целлюлозный материал – «Cuprophan, Type 150 pm», толщина $11 \pm 0,5$ мкм) (рис.2.1).

В диализную камеру помещали 70 мл модельной среды и внутренний цилиндр с изучаемым образцом. Пробы диализата объемом 10 мл отбирали с пипеткой через равные промежутки времени (30 мин), добавляя в камеру такой же объем диализной жидкости. Концентрацию действующих веществ в пробах диализата определяли соответствующими аналитическими методиками [2-5, 7,8].

Выводы к главе 2

1. Приведена характеристика активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ, которые использовались в разработке мягкой лекарственной формы.

2. Приведены методы исследований, которые используются при разработке и исследовании МЛФ в форме эмульсионного крема.

ГЛАВА 3. ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С МЕСТНЫМ АНЕСТЕТИКОМ И АНТИСЕПТИКОМ

3.1 Анализ состава лекарственных средств для наружного применения, содержащих анестетики

Как было сказано выше, существует несколько местных анестетиков в форме крема, спрея и геля, которые используются для поверхностной анестезии. Наиболее часто применяются такие активные фармацевтические ингредиенты, как тетракаин, лидокаин, дибукаин и бензокаин. Эти ЛС обеспечивают адекватную, но кратковременную анальгезию при нанесении на поврежденную кожу и слизистые [25, 36].

Одним из известным в анестезиологии препаратом есть «Катеджель», это гель с лидокаином, который применяется во время катетеризации мочевого пузыря, интубации трахеи и для постановки желудочного зонда.

Спреи с тетракаином или лидокаином широко используются для анестезии слизистой перед процедурой бронхоскопии или гастроскопии.

Существует несколько комбинированных местных анестетиков, разработанных для анестезии интактной кожи, например, крем «Эмла», который содержит по 2,5% лидокаина и прилокаина, который используется для анестезии кожи при катетизации периферических вен. Для обеспечения анестезии средство необходимо наносить на кожу под окклюзивную повязку и выдерживать в течение 45-60 мин. Удлинение срока экспозиции на более длительный период времени увеличивает глубину и эффективность анестезии кожи.

Для определения перспектив создания лекарственных средств был проведен анализ наличия на фармацевтическом рынке Украины и состав топических лекарственных средств, которые содержат местные анестетики и используются в стоматологии, дерматологии, косметологии и проктологии [10,11]. Результаты наведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Состав лекарственных средств, содержащих анестетики

Препарат, производитель	Форма	Состав	Показания к применению
1	2	3	4
Анестезол Частное акционерное общество «Лекхим-Харьков», Украина	Суппозитории	Бензокаин 0,1 г Висмута субгалат 0,04г Ментол 0,004 г Цинка оксид 0,02 г	Симптоматическая терапия геморроя и трещины заднего прохода
Гемопрокт ООО «ФАРМЕКС ГРУПП», Украина	Суппозитории	Бензокаин 100 мг Висмута субгалат 40 мг Цинка оксид 20 мг Ментол 4 мг	Симптоматическая терапия геморроя и трещин заднего прохода
Проктоседил «Энкьюб Этикалз Прайвит Лимитед», Индия	Мазь	Гидрокортизон ацетат 5,58 мг/1 г Фрамицетина сульфат 10 мг/1 г Гепарин натрий 100 ЕД/ч Эскулозид 10 мг/1 г Этиламинобензоат (бензокаин) 10 мг/1 г Бутиламинобензоат (бутаамбен) 10 мг/1 г	Наружный и внутренний геморрой; перианальная экзема, проктит
Проктогливенол «Дельфарм Юнинг С.А.С.», Франция	Крем	Трибенозид 5 г/100г Лидокаина гидрохлорид 2 г/100 г	Местное лечение наружного и внутреннего геморроя
	Суппозитории	Трибенозид 400 мг Лидокаин 40 мг	
Релиф О, «Bayer Consumer Care AG.», Италия	Крем	Флуокортолон пивалат 1 мг/г Лидокаина гидрохлорид (безводный) 20 мг/г	Для симптоматического лечения боли и воспаления в случае: геморроя; проктитов; экземы в участке заднего прохода
	Суппозитории	Флуокортолон пивалат 1 мг Лидокаина гидрохлорид (безводный) 40 мг	Для симптоматического лечения боли и воспаления в случае: геморроя и проктитов

1	2	3	4
Ауробин «Gedeon Richter», Венгрия	Мазь	Преднизолон капронат 2 мг/г Лидокаин 20 мг/г Пантенол 20 мг/г	Процессы, сопровождающиеся воспалением перианального участка: зуд, экзема и дерматит перианального участка, геморрой, трещины заднего прохода
Меновазан ООО «ГКП «Фармацевтическая фабрика», Украина	Мазь	Ментол рацемический 25 мг/г Новокаин (прокаина гидрохлорид) 10 мг/г Анестезин (бензокаин) 10 мг/г	Невралгии, миалгии, артралгии; дерматозы, сопровождающиеся зудом
Меновазин Различные производители ООО «Тернофарм» и т.д. Украина	Мазь, гель	Ментол Прокаин Бензокаин	Миалгии (боль в мышцах), артралгии (боль в суставах), невралгии (боль нейрогенного характера), а также зудящие дерматозы, зудящие укусы насекомых. Хороший обезболивающий эффект после эпиляции в домашних условиях
Дентинокс-гель Н «Dentinox», Германия	Гель для десен	Настой ромашки 150 мг/1 г Лидокаина гидрохлорид 3,4 мг/1 г Полидоканол 600 3,2 мг/1 г	Для облегчения прорезывания молочных зубов (раздражение десен, воспаления и боли)
Лидокаин «Egis», Венгрия	Спрей	Лидокаина гидрохлорид 10 мг/1 г	Местная анестезия (терминальная, инфильтрационная, проводниковая)
Лидокаин «Здоровья», Украина	Спрей	Лидокаина гидрохлорид 10 мг/1 г	в хирургии, офтальмологии, стоматологии, оториноларингологии; блокада периферических нервов и нервных сплетений при различных болевых синдромах
Комистад-гель Н СТАДА Арцнаймиттель АГ,	Гель	Лидокаина гидрохлорид 20 мг/г Экстракт цветов ромашки (1:4-5)	Лечение легких воспалительных поражений десен и слизистой полости рта

Стадаштрассе, 2–18, D-61118 Бад Фильбель, Германия		185 мг/ч	
Элма «Aspen Pharma Trading», Ирландия	крем	Лидокаин 25 мг/г Прилокаин 25 мг/г	Поверхностная анестезия кожи при проведении пункций, катетеризации сосудов и поверхностных хирургических вмешательств. Поверхностная анестезия трофических язв нижних конечностей при хирургической обработке (механическом очищении), например для удаления фибрина, гноя и некротических тканей. Поверхностная анестезия слизистой оболочки половых органов
Комидент-Здоровье ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина	Гель	Лидокаина гидрохлорид 20 мг/ч Настойка цветков ромашки 200 мг/г Тимол 1 мг/г	Лечение легких форм поражений десен и слизистой полости рта инфекционного генеза губ вместе с образованием пузырьков, гингивитов и глетчерной эритемы. Симптоматическое лечение раздражений, гиперчувствительности и/или раздражение слизистой вследствие использования зубного протеза. Предотвращение болей и дискомфорта, вызванных прорезыванием зубов.
Коттеджель с лидокаином «MONTAVIT» GmbH, Германия	Гель	Хлоргексидина дигидрохлорид 0,05 г/100 г Лидокаина гидрохлорид 2 г/100 г	Для местной анестезии слизистых и как лубрикант при: катетеризации уретры; зондировании; эндоскопических исследованиях; эндотрахеальной интубации

1	2	3	4
Инстиллагель «Альмед ГмбХ», Германия	Гель	Лидокаина гидрохлорид 117,6 мг Хлоргексидина биглюконат 15,7 мг	Для проведения местной анестезии, в т.ч. в ходе катетеризации и проведении внутриуретральных обследований, а также в процессе хирургического вмешательства, при проведении любого вида эндоскопии, замене катетеров фистулы, интубациях, проведении искусственного дыхания и для предотвращения ятрогенных повреждений толстого кишечника и прямой кишки

Анализ показал, что на фармацевтическом рынке Украины препараты для наружного применения представлены комбинированными средствами, применяемыми в стоматологии, проктологии и дерматологии. Средства используются в форме спрея, гелей, кремов, мазей и суппозиториев [10, 11, 43]. Распределение лекарственных средств по форме выпуска, области использования и стране производителем приведены на рис. 1.1 – 1.3.

Украинские производители препаратов, содержащих местные анестетики представляют суппозитории комплексного состава, содержащие бензокаин: «Анестезол», ЧАО «Лекхим-Харьков» и «Гемопрокт», ООО «ФАРМЭКС ГРУПП». Мазь «Меновазан», производства ООО «ГКП Фармацевтическая фабрика «Vishpha®»» и ООО «Тернофарм». Среди зарубежных стран большинство препаратов производства Германии – это 5 препаратов и по два препарата производства Италии, Франции и Венгрии (рис. 3.3.) [10, 11, 43].



Рис. 3.1 Распределение лекарственных средств, содержащих местные анестетики по лекарственным формам

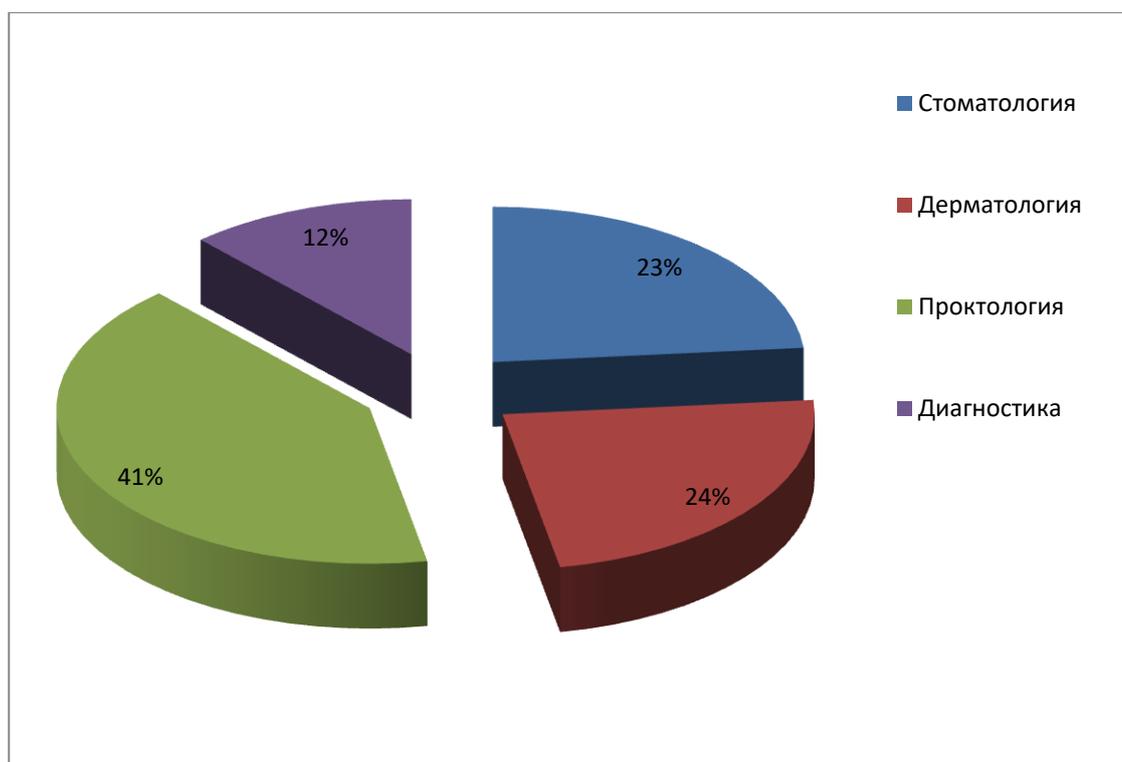


Рис. 3.2 Распределение ЛС, содержащих местные анестетики по области применения



Рис. 3.3 Распределение ЛС, содержащих местные анестетики по странам-производителям

3.2 Обоснование состава мягкой лекарственной формы

Средства на основе местных анестетиков, преимущественно в форме гелей, широко используются в эстетической медицине и косметологии для обезболивания при проведении манипуляций, инъекций или татуировки. Так как эти средства контактируют с кожей пациента, могут попадать в зону нарушения целостности кожных покровов, их качество должно тщательно исследоваться и отвечать требованиям действующих нормативных документов [5, 6, 8].

К топическим анестетикам предъявляются следующие требования:

- высокая эффективность при различных видах анестезии;
- селективность действия;
- продолжительность действия;
- короткий латентный период;

- низкая токсичность и минимальные побочные эффекты, в том числе отсутствие местнораздражающего эффекта на нервные окончания и окружающие ткани;
- стабильность [25].

3.2.1 Фармакотехнологические исследования свойств мягкой лекарственной формы в зависимости от состава основания

Учитывая тот факт, что оптимальной формой лекарственных средств предназначенных для нанесения на кожу и раневые поверхности являются гели, кремы и мази, для исследований зависимости высвобождения лекарственных веществ от природы основы была выбрана эмульсионная (дифильная) и гидрофильная (гелевая) основа, в состав которой вводились широко используемые гелеобразователи, которые отличаются по природе происхождения и эмульсионные основы 1 и 2 рода [3, 5, 39].

Раннее оперативное закрытие раны невозможно без ее медикаментозного лечения с учетом фазы раневого процесса. В подобных ситуациях важен выбор препарата, который обладает обезболивающим действием, длительной осмотической активностью или свойствами, направленными на предупреждение высыхания раневой поверхности, на стимуляцию роста грануляций, способствующих формированию эпителия [37, 38, 44]. Оптимальный носитель для лекарственной формы должен обеспечить нетравматичное нанесение на поврежденные участки, равномерное распределение, обладать длительной и достаточно высокой осмотической активностью для препаратов, предназначенных для использования в I фазе раневого процесса, также они должны создавать благоприятные условия для регенерации ран во II фазе, и, главное, обладать высокой биологической доступностью [27].

При выборе, как лекарственной формы, так и основы, учитывали преимущества гидрофильных основ перед гидрофобными основами [21, 60].

При разработке состава и технологии лекарственного средства ориентировались на современные требования комплексного (обезболивающего, антимикробного, противовоспалительного и ранозаживляющего) воздействия на рану при малокомпонентном составе лекарственного средства [7, 8].

В качестве АФИ с обезболивающим действием использовали пиромекаин. Согласно литературным данным и концентрации в МЛФ, эффективная концентрация пиромекаина составляет 5 %. С целью обоснования состава основы предложено 9 композиций гидрофильного (2 основы) и дифильного характера (эмульсионные основы 1 и 2 рода) (табл. 3. 2).

Таблица 3.2

Состав модельных образцов основ мягких лекарственных средств

Наименование	Концентрация ингредиентов,%/номер образцов					
	1	2	3	4	5	6
Карбопол	1,0	-	-	-	-	-
Трометамол	0,6	-	-	-	-	-
ГЭЦ	-	2,0	-	-	-	-
Масло кукурузное	-	-	15	15	40	-
Масло вазелиновое	-	-	-	-	-	40
Вазелин	-	-	-	-	-	10
Воск эмульсионный	-	-	-	6	-	-
Оливем 1000	-	-	6		-	-
Оливем 900	-	-	-	-	10	-
Эмульгатор Т-2	-	-	-	-	-	10
Цетилстеариловый спирт	-	-	-	-	5	-
ПЭО-400	5,0				-	-
Вода очищенная	До 100,0					

В состав отдельных образцов (гелей и кремов на основе эмульсий 1 рода) вводили ПЭО-400 в концентрации 5 %.

Критериями, по которым оценивали свойства основ, были органолептические свойства, термостабильность и коллоидная стабильность, а также следующие показатели: структурно-механические свойства, степень высвобождения АФИ и осмотическую активность [40].

Результаты исследования органолептических, физико-химических и фармакотехнологических свойств представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Свойства модельных образцов основ

Результаты исследования	Норма, согласно ДСТУ	Результаты исследования/образцы					
		1	2	3	4	5	6
Органолептические свойства	Однородная гелеобразная/кремообразная масса	Однородная гелеобразная масса	Масса кремообразной консистенции		Густая кремообразная масса		
Сенсорные свойства	-	Легко наносится и распределяется, поглощается, оставляя липкий след	Легко наносится, распределяется и поглощается		Трудно наносится и распределяется, оставляя белый след		
рН	5,0-9,0	5,8	6,2	6,5	7,0	6,5	6,7
Термостабильность	Стабильный	Стабильный					
Коллоидная стабильность	Стабильный	Стабильный					
Структурная вязкость, мПа·с	-	3020	3580	3890	4250	8200	10250

Как известно, структурно-механические свойства основ существенно влияют на процессы высвобождения АФИ из МЛФ, а также на их потребительские свойства: степень намазывания и адгезии, способность выдавливаться из тубы и тд. [14, 28]. Используя вискозиметр с коаксиальными цилиндрами типа Брукфильда, рассчитывали напряжение сдвига и по полученным результатам строили графики зависимости напряжения сдвига от скорости смещения.

Как показали исследования все изучаемые составы представляют собой однородную массу геле- или кремообразной консистенции и отличаются сенсорными свойствами. Образцы 1 и 2 легко наносятся и распределяются, поглощаются, оставляя липкий след, образцы на основе эмульсий 2 рода (№ 3 и 4) легко наносятся, распределяются и поглощаются кожей. Образцы 5 и 6, которые представляют собой эмульсией 2 рода, трудно наносятся и распределяются, оставляя белый след. Все образцы выдерживают тест на термо- и коллоидную стабильность, отличаются показателями вязкости. Вязкость образцов повышается в ряду гелевые основы – эмульсионные основы 1 рода – эмульсионные основы 2 рода. Для изучения тиксотропных свойств строили кривые кинетики деформации в координатах: скорость сдвига – напряжение сдвига в области изменения градиентов скорости сдвига от малых к большим и от больших к малым (рис. 3.4) [50].

Наличие восходящих и нисходящих кривых указывает на то, что все исследуемые образцы обладают тиксотропными свойствами, характеризующими способность к намазыванию и способность выдавливаться из туб [28]. Более высокими показателями вязкости обладают образцы с более высоким содержанием масляной фазы. А для гелей они более низкие, хотя и обладают незначительными тиксотропными свойствами.

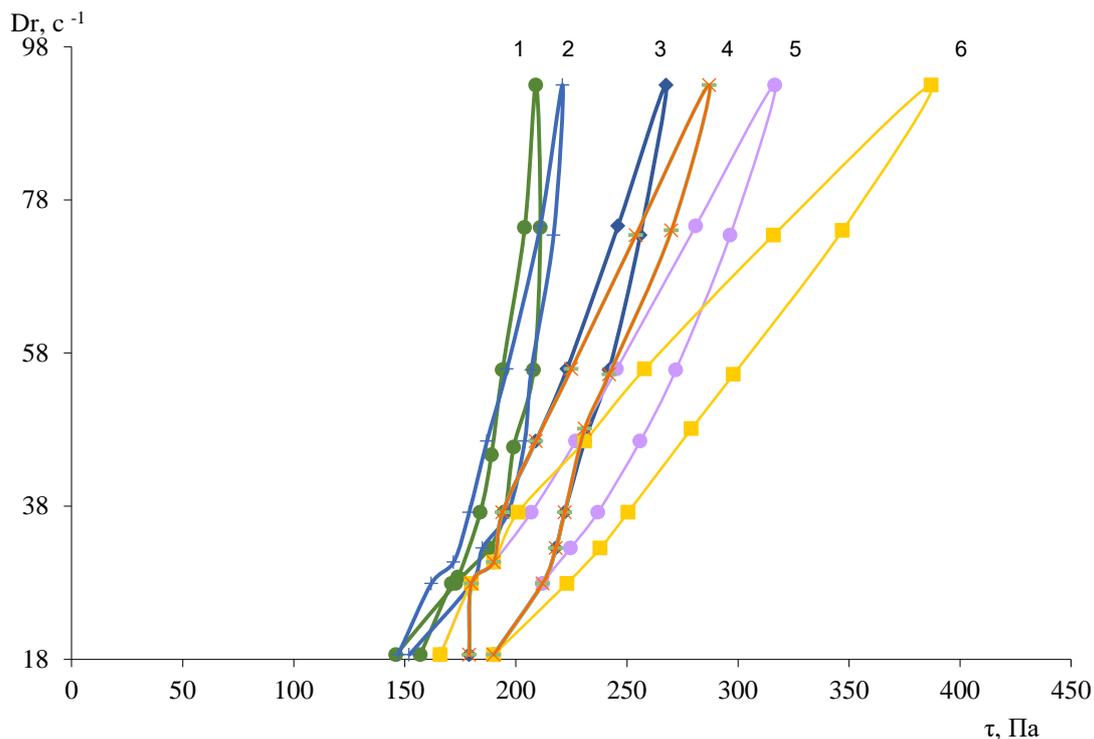


Рис. 3.4 Реограммы опытных образцов основ мягких лекарственных средств

Результаты реологических исследований дают возможность сделать вывод, что гелевые основы являются дисперсными системами с коагуляционным типом структуры, которые характеризуются упруго-вязкопластическими свойствами. Эмульсионные основы также обладают тиксотропными свойствами и для этих основ характерны упруго-вязкопластические свойства. Учитывая результаты исследования органолептических, физико-химических и реологических свойств основ все предложенные основы использовались в дальнейших исследованиях.

3.2.2 Биофармацевтические исследования свойств мягкой лекарственной формы в зависимости от состава

Биофармацевтическую оценку композиций определяли по тесту высвобождения пиромекаина через полупроницаемую мембрану [4, 14, 20]. Иссле-

дованиям подлежали образцы в состав которых вводили 5 % пиромекаина гидрохлорида (состав основ приведен в таблице 3.2).

Для изучения кинетики высвобождения пиромекаина гидрохлорида из разных основ использовали метод нитритометрического титрования [16]. За результатами полученных исследований по зависимости концентрации АФИ в диализной жидкости во времени построен график скорости высвобождения лекарственного вещества из разработанных основ (рис. 3.5).

Как видно из графика, приведенного на рисунке, их значения проходят через максимумы. Резкое повышение скорости диффузии наблюдается в начальный момент времени, снижение на протяжении времени объясняется уменьшением количества АФИ в поверхностных слоях диализной мембраны. Экспериментально установлено, что с большей высокой скоростью пиромекаина гидрохлорид высвобождается из эмульсионных основ 1 рода. Более низкая скорость высвобождения из геля можно объяснить образованием пространственной сетки, которая замедляет переход АФИ в диализную жидкость. Более медленное высвобождение из эмульсионных основ типа вода/масло объясняется тем, что водорастворимая субстанция находится в водной дисперсной фазе, и быстрому высвобождению препятствует наличие абсорбционного слоя поверхностного активного вещества (ПАВ) и масляной дисперсионной среды. Динамика высвобождения приведена на рис. 3.5.

Существенное значение при терапии раневых и воспалительных процессов имеет осмотическая активность лекарственной формы [2-4, 7, 12]. Результаты исследований абсорбирующей способности наведены на рис. 3.6 показывают, что исследуемые составы, в котором используется ПЭО-400, обладают достаточно высоким и длительным дегидратационным действием и поглощает от 130 до 150 % воды в течение 24 часов.

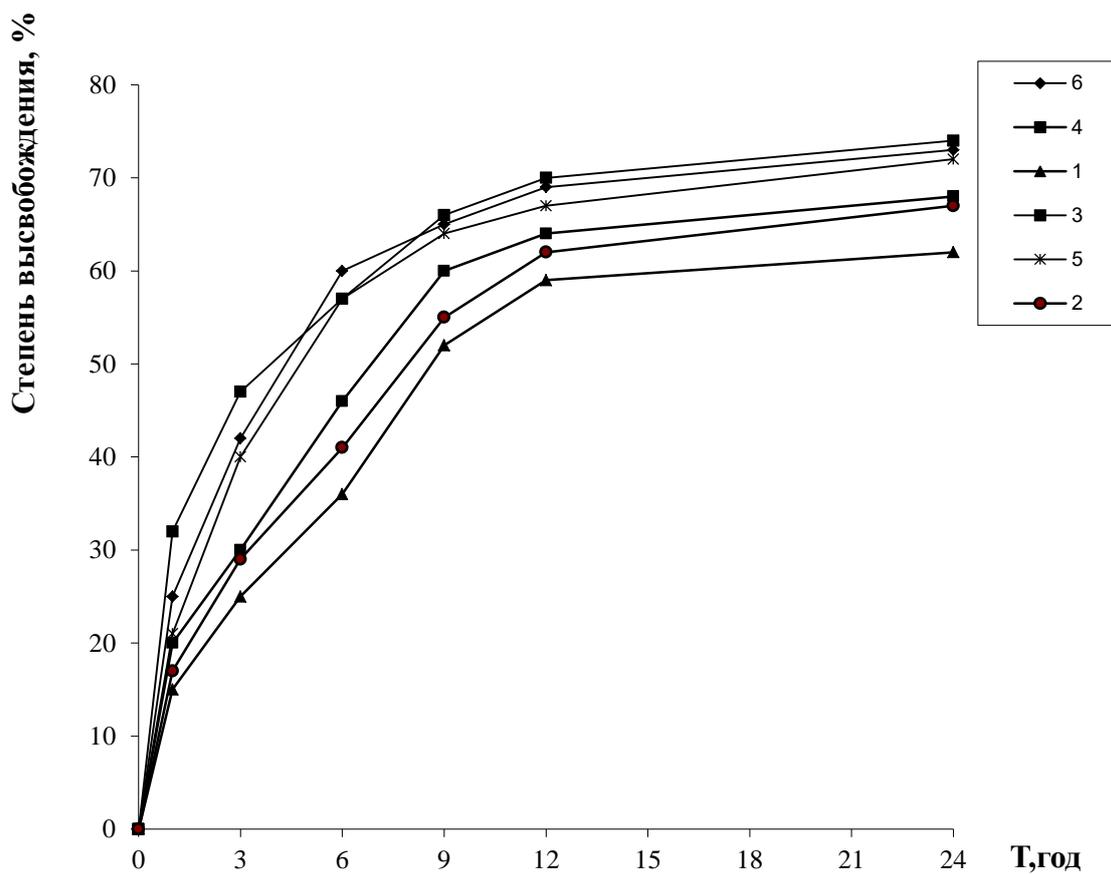


Рис. 3.5 Динамика высвобождения пиромекаина в зависимости от времени

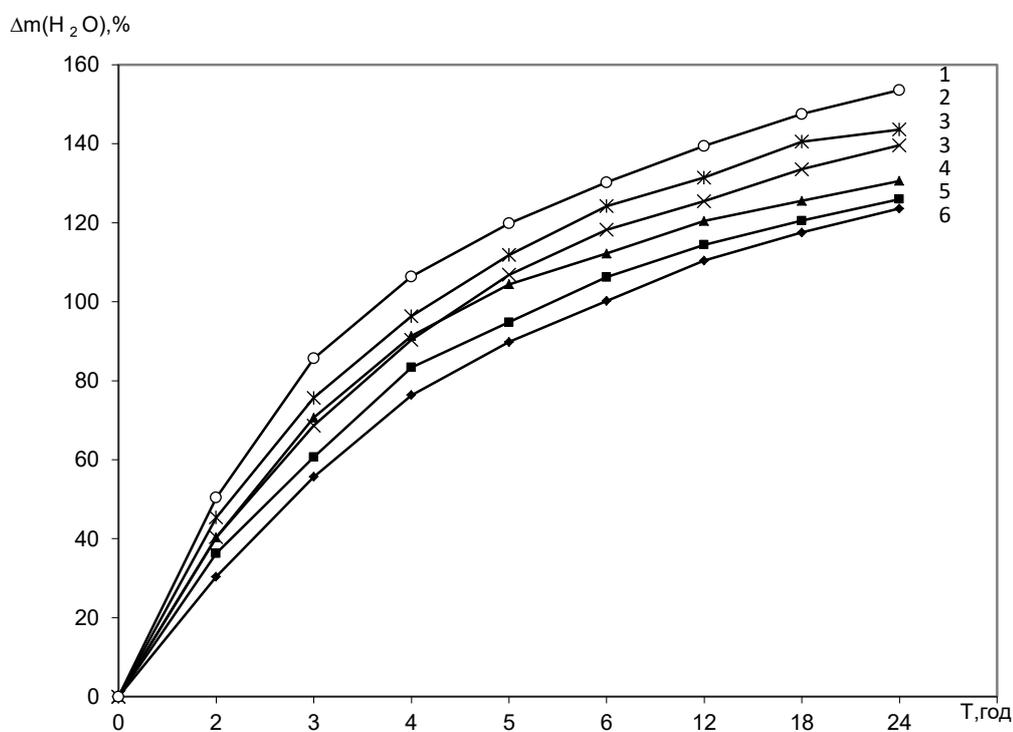


Рис. 3.6 Динамика абсорбции воды экспериментальными образцами в зависимости от времени

Таким образом, в результате определения органолептических, структурно-механических свойств, скорости высвобождения пиромекаина гидрохлорида, изучения осмотических свойств и кинетических закономерностей высвобождения АФИ выбрана эмульсионная основа № 3.

При лечении раневых и воспалительных процессов одного обезболивающего компонента недостаточно, поэтому для обеспечения необходимого терапевтического эффекта необходимо выбрать антимикробные средства. Согласно литературным данным, для этих целей нами выбрано бензалкония хлорид [13,14].

Выбор концентрации антибактериального компонента в составе крема проводили методом диффузии в агар для возбудителей патологического процесса в ране (золотистый стафилококк и грибок рода кандиды) [9].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что БХ обладает бактерицидным действием по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям. Механизм действия зависит от концентрации – бактериостатическое действие проявляется при концентрации менее 0,01 %, бактерицидное – более 0,01 %; фунгицидное – в концентрации от 0,05%.

Окончательный выбор антисептика осуществляли вышеупомянутым методом по отношению к 2 видам микроорганизмов на креме исследуемого состава, содержащего пиромекаин (табл. 3.4).

Как известно, структурно-механические свойства основ существенно влияют на процессы высвобождения АФИ из МЛФ, а также на их потребительские свойства: степень намазывания и адгезии, способность выдавливаться из тубы и тд. [14, 28]. Используя вискозиметр с коаксиальными цилиндрами типа Брукфильда, рассчитывали напряжение сдвига и по полученным результатам строили графики зависимости напряжения сдвига от скорости смещения.

Таблица 3.4

Антимикробная активность опытных образцов

Штаммы микро- организмов	Концентрация лекарственного вещества				
	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	13	15	16	20	25
<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885	-	-	-	13	20

При выборе антисептика ориентировались на концентрацию, при которой проявляется высокая антимикробная активность.

Как показали результаты микробиологических исследований, более высоким уровнем и широким спектром антибактериального действия обладает БХ в концентрации 0,05%. Установлено, что он эффективен по отношению к возбудителям раневой инфекции.

Таким образом, в результате проведенных структурно-механических, биофармацевтических, технологических и микробиологических исследований по разработке состава лекарственного средства местноанестезирующего и антибактериального действия предложен состав эмульсионного крема (табл. 3.5), который содержит:

Таблица 3.5

Состав разработанного крема

Наименование ингредиентов	Концентрация, %	Функциональное назначение
Пиромекаина гидрохлорид	5,0	Местный анестетик
Бензалкония хлорид	0,05	Антисептик
Масло кукурузное	15,0	Масляная дисперсная фаза
Оливем 1000	6,0	Комплексный эмульгатор
ПЭО-400	5,0	Гидрофильный неводный растворитель
Вода очищенная	до 100,0	Растворитель, водная дисперсионная среда

3.3 Технологический процесс производства мягких лекарственных средств

Технологическая схема производства схема наведена на рис. 3.7.

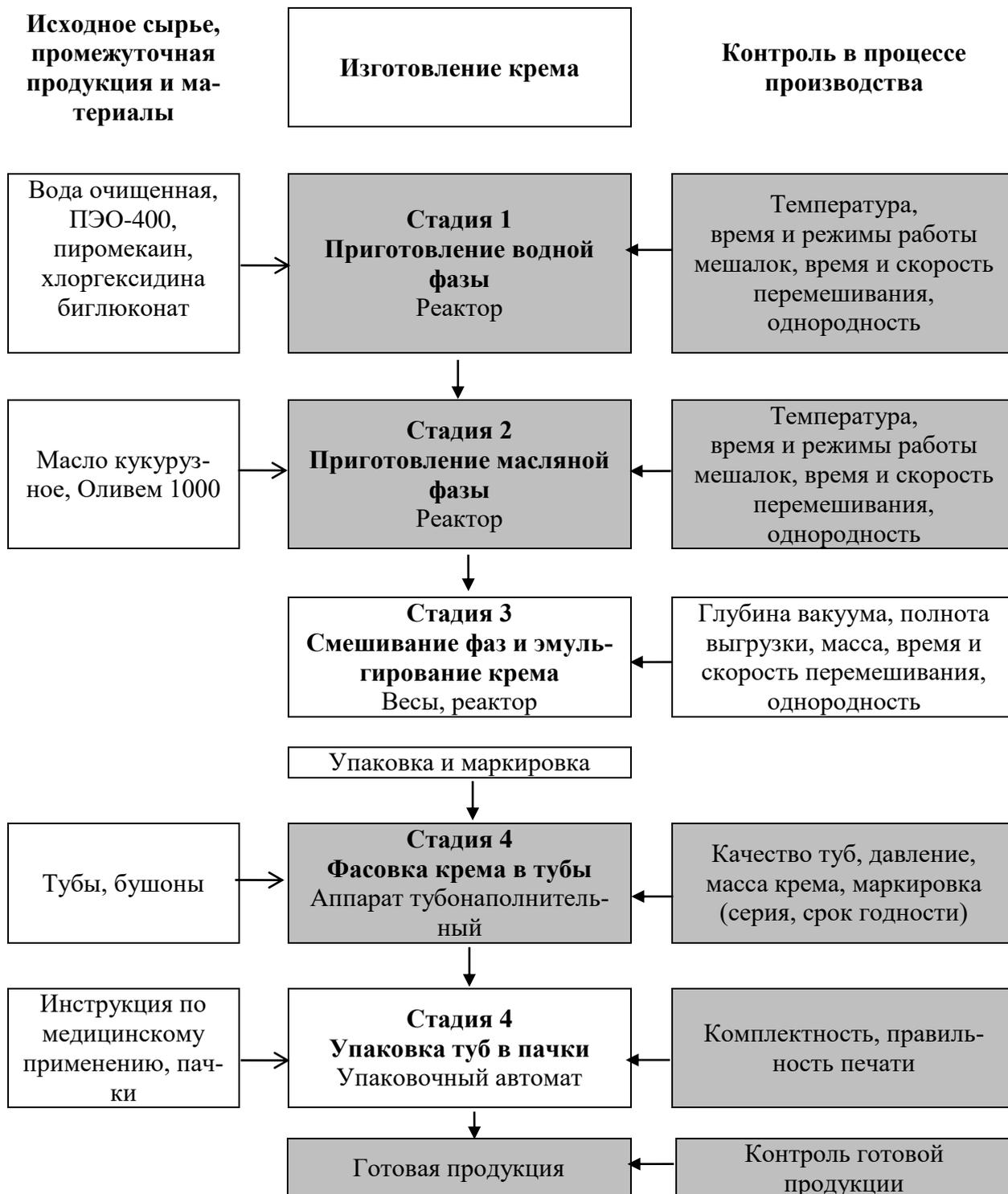


Рис. 3.7 Технологическая схема производства крема

Технология эмульсионного крема по разработанному составу разработана технологическая схема, которая включает несколько стадий технологического процесса [18,19].

На первом этапе необходимо проводить санитарную подготовку производства (которая включает операции подготовки персонала, оборудования, рабочей зоне и воздуху).

Технологический процесс производства ЛС включает операции:

- подготовка сырья (входной контроль сырья, взвешивание и отмеривание ингредиентов);
- приготовление водной фазы;
- приготовление масляной фазы;
- смешивание фаз и эмульгирование крема;
- дозировка крема в тубы;
- упаковка лекарственного средства во вторичную тару.

Учитывая физико-химические свойства крема, предложенная последовательность технологических процессов положена в основу процесса промышленного производства ЛС [18].

Выводы к главе 3

1. На основании результатов исследования органолептических, физико-химических, фармакотехнологических, в том числе реологических, и биофармацевтических исследований обоснован состав эмульсионной основы, для создания МЛФ местноанестезирующего, противомикробного и противогрибкового действия в форме эмульсионного крема.

2. Микробиологическими исследованиями в состав крема выбран бензалкония хлорид в концентрации 0,05%.

3. Составлена технологическая схема производства эмульсионного крема местноанестезирующего, противомикробного и противогрибкового действия с бензалкония хлоридом и пиромекаина гидрохлоридом.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализированы литературные источники, посвященные общей характеристике и ретроспективе использования местных анестетиков. Проанализирован ассортимент, механизм действия, применение и номенклатура местных анестетиков.

2. На основании анализа литературных источников показано, что лучшим средством уменьшения болезненности диагностических и косметологических процедур являются местные топические анестетики с минимальным содержанием действующей анестетика.

3. Проанализирован ассортимент, механизм действия, применение и номенклатура местных анестетиков. Показаны перспективы разработки МЛФ с местным анестетиком и антисептиком.

4. На основании результатов исследования органолептических, физико-химических, фармакотехнологических, в том числе реологических, и биофармацевтических исследований обоснован состав эмульсионной основы, для создания МЛФ местноанестезирующего, противомикробного и противогрибкового действия в форме эмульсионного крема.

5. Микробиологическими исследованиями в состав крема выбран бензалкония хлорид в концентрации 0,05%.

6. Составлена технологическая схема производства эмульсионного крема местноанестезирующего, противомикробного и противогрибкового действия с бензалкония хлоридом и пиромекаина гидрохлоридом.

7. По результатам исследования опубликованы тезисы: Наїт Іжжа Ханса, Половко Н.П. Аналіз фармацевтичного ринку і складу місцевих анестетиків. Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали III міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (24 березня 2023 р., м. Харків). Електрон. дані. Х. : НФаУ, 2023. С. 280. – Назва з тит. екрана.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранова І. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів : дис. ...докт. фармацевт. наук :15.00.01. Х., 2011. 388 с.
2. Біофармація: підруч. для студ. фармацевт. вузів і фак. / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець та ін.; під ред. О.І. Тихонова. Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2019. 240 с.
3. Бурлака Б.С. Фармакотехнологічні дослідження композиційних м'яких лікарських засобів з бішофітом. *Запорозький медичинський журнал*. 2006. №5. С.151–154.
4. Бурлака Б.С., Гладишев В.В. Дослідження впливу змінних факторів на фармацевтичну доступність комбінованого гелю на основі бішофіту для догляду за волоссям. *Запорозький медичинський журнал*. 2007. №4. С.161–164.
5. Вишневська Л.І., Косяченко Н.М., Набока О.І. Обґрунтування складу комплексного гелю протизапальної дії. *Вісник фармації*. 2011. №3. С.8–12.
6. Горлачова В.І., Вишневська Л.І. Розробка технології крему з ліпофільним екстрактом насіння моркви дикої для лікування опікових ран. *Journal «ScienceRise»*. 2016. № 2/4 (19). С.51–57.
7. Гриценко В.І., Грудько В.О., Рубан О.А. Біофармацевтичні дослідження вибору маzewої основи мазі «Профепарин». *Вісник фармації*. 2007. №.1. С. 24–26.
8. Давтян Л. Л. Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських форм для стоматології : дис. ... д-ра. фармацевт. наук : 15.00.01. К., 2006. 396 с.
9. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний

центр якості лікарських засобів», 2015. Т.1. 1128 с.

10. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument> (дата звернення 22.10.2022).

11. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск шостий [Електронний ресурс] / ДП «Державний експертний центр МОЗ України» ; ред. Аряєв М.Л., Баранько О.В., Бебешко В.Г. [та ін.] – Київ, 2014. – 1 електрон. опт. диск (DVD-ROM): кольор.; 12 см. - С. 198, 399, 614.

12. Довга І.М. Дослідження впливу фармацевтичних факторів на вивільнення парацетамолу із супозиторіїв. *Фармаком.* 2004. №3. С. 61–66.

13. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм : довід. посіб. /Жогло Ф., Возняк В., Попович В., Богдан Я. Львів, 1996. С. 20 – 51.

14. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2016. 720 с.

15. Зубченко Т.М. Дослідження гідрофільних основ для розробки гелю ібупрофену. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шурика.* 2016. Т.26. С.179-182.

16. Кашапут О. І., Гурєєва С. М. Основні підходи до формуляції парентеральної суспензії на основі субстанції гідрокортизону ацетат у комбінації із лідокаїну гідрохлориду. *Фармацевтичний часопис.* 2017. 3. С. 52-59.

17. Нейротропні засоби, що впливають на функцію периферичної нервової системи. Лікарські засоби, що впливають на аферентну іннервацію. Лікарські засоби, що впливають на еферентну іннервацію: метод. вказ. для самост. роботи студентів 3-го курсу мед. та 2-го курсу стомат. фак-тів з дисципліни «Фармакологія» / уклад.: Т. І. Єрмоленко, Л.Т. Киричок, Е.В. Карнаух, А.В.Александрова, О.В. Кривошاپка, Д.О. Гордійчук, Ю.М. Онашко. Харків: ХНМУ, 2016. 84 с.

18. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для

студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко та ін. Х.: НФаУ; Оригінал, 2016. 632 с.

19. Рубан О.А., Гладух Є.В. Розробка технології мазі з глюкокортикоїдом. *Фітотерапія. Часопис*. 2009. №1. С.71–74.

20. Стоматологічний гель, лідокаїну гідрохлорид, місцевоанестезуюча активність/ Маслій Ю. С., Грудницька О. О., Рубан О. А., Зайченко, Г. В. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 49–55.

21. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків: підручник для фармацевтичних вузів і факультетів. Вінниця: Вид-во Нова Книга, 2007. 640 с.

22. Фармакологія: Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін./ Видання 3-е. Вінниця: Нова Книга, 2016. С. 119 - 122.

23. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: навч. посіб. для студ., магістрів, аспірантів, викладачів, наук. співробітників та спеціалістів фармації / І. В. Перцев [та ін.]; за ред. І. М. Перцева. Вид. 2-ге, перероб. та доп. Вінниця: Нова Книга, 2007. 641 с.

24. Федоровська М.І., Ярема І.О. Біофармацевтичні дослідження дерматологічних засобів, призначених для застосування при андрогенній алопеції. *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.:* матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 17-18 квітня 2015 р. Одеса, 2015. С.35–38.

25. Шпичак О. С., Тихонов О. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу гелю протизапальної та місцевоанестезуючої дії для застосування в спортивній медицині. *Фармац. журн*. 2014. № 2. С. 54–63.

26. A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial of EMLA Cream (Eutectic Lidocaine/Prilocaine Cream) for Analgesia Prior to Cryotherapy of Plantar Warts in Adults/ Lee S.H., Pakdeethai J., Toh M.P., Aw D.C. *Ann Acad Med Singapore*. 2014 Oct. №.43(10). P.511-514.

27. Boyce R. A., Kirpalani T., Mohan N. Updates of Topical and Local Anesthesia Agents. *Dent. Clin. North. Am.* 2016. V. 60. P. 445–471.

<https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.12.001>.

28. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006. № 50. P. 265–282. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.00936.x>

29. Colloidal microstructure of binary systems and model creams stabilized with an alkylpolyglucoside non-ionic emulsifier/ Savic S., Vuleta G., Daniels R., Muller-Goymann C.C. *Colloid Polym. Sci.* 2005. Vol.283. P.439-451.

30. Comparison of lidocaine/tetracaine cream and lidocaine/prilocaine cream for local anaesthesia during laser treatment of acne keloidalis nuchae and tattoo removal: results of two randomized controlled trials. /Greveling K, Prens EP, Ten Bosch N, van Doorn MB. *Br J Dermatol*. 2016 Jul 5. <https://doi.org/10.1111/bjd.14848>. Epub 2016 Dec10.

31. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union. 2010. P. 33–79.

32. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Ed. By J. Swarbrick. 3-rd ed. N.Y: In-forma Halthcare USA, Inc., 2007. 4372 p.

33. European Pharmacopoeia. 7thed. Strasbourg : European Department for the Quality of Medicines, 2011. 3308 p.

34. European Pharmacopoeia. 6-th edition. Strasbourg. 2007. Vol.1. 1084 p.; Vol. 2. 2176 p.

35. Hernandez E, Gonzalez S. Evaluation of Topical Anesthetics by Laser-Induced Sensation. *Lasers in Surgery and Medicine*. № 23. P. 167-171.

36. Hyo-Seol Lee. Recent advances in topical anesthesia. *J. Dent. Anesth. Pain. Med.* 2016. V. 16 (4). P. 237–244. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2016.16.4.237>

37. Koppel RA, Coleman KM, Coleman WP. The efficacy of EMLA versus ELA-Max for pain relief in medium-depth chemical peeling: a clinical and histopathologic evaluation. *Dermatol Surg*. 2000 Jan; 26(1). P. 61-64.

38. Life cycle assessment of surfactants: the case of an alkyl polyglucoside used as a self-emulsifier in cosmetics / J. Guilbot, S. Kerverdo, A. Milius et al. *Green Chemistry*. 2013. Vol.15. P.3337-3354.
39. Ohlsen L, et al. Topical anaesthesia of the skin. *Paediatric Anaesthesia*. 1993. № 3. C.129-138.
40. Ofner C. M., Klech–Gelotte C. M. Gels and jellies. Encyclopedia of Pharmaceutical Tehnology, 2–nd ed. New York; Basel: Marsel Dekker, 2002. Iss.2. P.1327-1344.
41. Opposite effects of the same drug: reversal of topical analgesia by nocebo information/ Aslaksen P.M., Zwarg M.L., Eilertsen H.I., Gorecka M.M., Bjørkedal E. *Pain*. 2015 Jan; 156(1). P.39–46. <https://doi.org/10.1016/j.pain.0000000000000004>
42. The United States Pharmacopoeia. Rockville: The United States Pharmacopoeia Convention, Inc. 2007.
43. <https://compendium.com.ua/>
44. <https://www.morion.ua/>
45. <https://www.apteka.ua/>

ПРИЛОЖЕНИЯ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

нагороджується

Наїт Іжжа Хансаа

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
аптечної технології ліків

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

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р.
м. Харків









МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

СЕРТИФІКАТ

учасника
№318

Цим засвідчується, що

Наїт Іжжа Ханса

брав(ла) участь у роботі III Міжнародної
науково-практичної інтернет-конференції
**«ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ»**
(тривалість - 8 год)
24 березня 2023 р., м. Харків, Україна

В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. н., проф. 

Проректор з НГР,
д. фарм. н., проф. 

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

Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Наталя ХОХЛЕНКОВА



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

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

**ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ**

**PROBLEMS AND ACHIEVEMENTS
OF MODERN BIOTECHNOLOGY**

Матеріали

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

Materials

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

**ХАРКІВ
KHARKIV
2023**

Аналіз фармацевтичного ринку і складу місцевих анестетиків**Нагіт Іжжа Ханса, Половко Н.П.**Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
polovko.np@gmail.com

Місцеві анестетики, які випускаються у формі крему, спрею гелю і супозиторіїв, Найчастіше містять такі активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), як лідокаїн, тетракаїн, дибукаїн та бензокаїн. Ці АФІ забезпечують адекватну, короточасну анестезію при нанесенні на шкіру та слизові. Для визначення перспективи створення лікарських засобів нами було проаналізовано наявність на фармацевтичному ринку та склад топічних ЛЗ з місцевими анестетиками, які використовуються у стоматології, дерматології, проктології тощо. Аналіз показав, що на фармацевтичному ринку України препарати представлені комбінованими засобами, які застосовуються в різних сферах медицини. В анестезіології широко використовують гель з лідокаїном «Катеджель» та «Інстіллагель» гель-шприц, що містить лідокаїн у комбінації з хлоргексидина біглюконатом, які застосовуються під час катетеризації сечового міхура, інтубації трахеї, проведенні штучного дихання, для постановки шлункового зонда тощо. Спреї з тетракаїном або лідокаїном використовуються для слизової анестезії перед процедурою бронхоскопії або гастроскопії. Існує кілька комбінованих місцевих анестетиків для анестезії інтактної шкіри, наприклад крем «Емла», який містить по 2,5% лідокаїну та прилокаїну і використовується для анестезії шкіри при катетизації периферичних вен. Українські виробники препаратів, що містять місцеві анестетики, представляють супозиторії з бензокаїном «Анестезол», ПрАТ «Лекхім-Харків» та «Гемопрокт», ТОВ «Фармекс груп», мазь «Меновазан» з бензокаїном і прокаїном, виробництва ТОВ «ДКП ФФ «Vishpha®»» і ТОВ Тернофарм». Серед зарубіжних країн більшість препаратів виробництва Німеччини – 5 найменувань та по два препарати виробництва Італії, Франції та Угорщини. Проведений аналіз наявності та складу топічних анестетиків, свідчать про перспективи створення місцевих анестетиків комбінованого складу і дії.

Мельник Т.О., Чепіга А.М., Маркєєва Н.В., Лісовський І.Л., Луців В.Р., Костецький І.С.	269
Вплив діоксиду церію на ступінь ушкодження ДНК та загибель імункомпетентних клітин за умов оксидативного стресу, індукованого перекисом водню	
Мешко В.В., Грушка Н.Г., Кондрацька О.А., Павлович С.І., Пількевич Н.О., Янчій Р.І.	271
Морфометричні показники трансгенних рослин пшениці озимої з надекспресією гена орнітин-δ-амінотрансферази	
Михальська С.І., Комісаренко А.Г., Дубровна О.В.	273
Дослідження впливу заквашувальних препаратів на вуглеводний склад низьколактозних кисломолочних продуктів	
Мінорова А.В., Рудакова Т.В., Крушельницька Н.Л., Наріжний С.А.	275
Аналіз властивостей ферментованого <i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>Bulgaricus</i> яблучного соку	
Мотренко І.Ю., Шидловська О.А.	278
Аналіз фармацевтичного ринку і складу місцевих анестетиків	
Наїт Іжжа Ханса, Половко Н.П.	280
Актуальність викривання фітопрепаратів для лікування та профілактики хворих на пародонтоз	
Намірі Мохаммед, Зуйкіна Є.В.	281
Вплив заморожування на антирадикальну активність гемоглобіну інкапсульованого в композитні альгінатні мікроносії	
Нарожний С.В., Боброва О.М., Присталов А.І., Нардід О.А.	283
Вплив заморожування до -20 °С на властивості криогелів на основі полівінілового спирту	
Науменко Є.Й., Коваленко І.Ф.	285
Використання наночасток металів для сільського господарства	
Нетяга Ю.М., Волошина І.М.	287
Механічний стрес гликозильованих еритроцитів	
Ніпот О.Є., Єршова Н.А., Єршов С.С., Чабаненко О.О., Шпакова Н.М.	289
Використання шавлії мускатної у фармації	
Олійник О.О., Хохлова Л.М.	291
Біотехнологія виробництва слабоалкогольного напою з використанням комбучі	
Орехова П.Р., Масалітіна Н.Ю., Близнюк О.М.	292
Протимікробна активність диклофенаку натрія щодо грамположитивних мікроорганізмів	
Осолодченко Т.П., Мартинов А.В., Андрєєва І.Д., Рябова І.С.	295

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**

Ижжи Хансаи НАИТ

1. Тема квалификационной работы: «Обоснование состава препарата для местной анестезии в форме крема», руководитель квалификационной работы: Наталья ПОЛОВКО, д. фарм. наук, профессор,

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

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

3. Исходящие данные к квалификационной работе: Работа посвящена экспериментальным исследованиям по обоснованию состава эмульсионного крема с пиромекаином и разработке его технологии.

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать):

- экспериментально обосновать состав эмульсионного крема с пиромекаином.

- экспериментально обосновать состав основы крема местноанестезирующего и противомикробного действия. Микробиологическими исследованиями обосновать концентрацию антибактериального компонента.

- составить технологическую схему производства эмульсионного крема.

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

6. Консультанты разделов квалификационной работы

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

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

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Выбор темы	сентябрь 2022 г.	выполнено
2	Анализ литературных источников	сентябрь - декабрь 2022 г.	выполнено
3	Проведение экспериментальных исследований	январь - февраль 2023 г.	выполнено
4	Оформление работы	март 2023 г.	выполнено
5	Предоставление готовой работы в комиссию	апрель 2023 г.	выполнено

Соискатель высшего образования _____ Ижжа Хансаа НАИТ

Руководитель квалификационной работы _____ Наталья ПОЛОВКО

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

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

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи		Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі аптечної технології ліків				
Наїт Іжжа Хансаа	Обґрунтування складу препарату для місцевої анестезії у формі крему	Justification of the composition of the medication for local anesthesia in the form of a cream	проф. Половко Н.П.	проф. Рубан О.А.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 112155 від «31» березня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Наїт Іжжа Хансаа, 5 курсу, 8 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування складу препарату для місцевої анестезії у формі крему / Justification of the composition of the medication for local anesthesia in the form of a cream», 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

8%

24%

ОТЗЫВ

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

Ижжи Хансаи НАИТ

на тему: «Обоснование состава препарата для местной анестезии в форме крема».

Актуальность темы. Несмотря на наличие на фармацевтическом рынке лекарственных средств с местными анестетиками, как моно, так и комбинированных препаратов, создание новых местных анестезирующих лекарственных препаратов для использования в эстетической медицине, косметологии при проведении различных манипуляций, а также для терапии ряда заболеваний кожи, мягких тканей и слизистых оболочек является актуальным.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Соискателем высшего образования были проведены экспериментальные исследования по обоснованию состава эмульсионного крема с пиромекаином. Экспериментально обоснован состав основы крема местноанестезирующего и противомикробного действия. Микробиологическими исследованиями обоснована концентрация антибактериального компонента 0,05% бензалкония хлорида. Составлена технологическая схема производства эмульсионного крема.

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

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Ижжи Хансаи НАИТ может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Научный руководитель _____ Наталья ПОЛОВКО

«12» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Ижжи Хансаи НАИТ

на тему: «Обоснование состава препарата для местной анестезии в форме крема».

Актуальность темы. Актуальной проблемой современной медицины является разработка местных анестетиков, которые широко используются при проведении диагностических манипуляций, хирургических операций и многих других медицинских вмешательств. Для наружного применения местные анестетики используются в различных лекарственных формах, а именно в виде аэрозолей, растворов, кремов, мазей, гелей, суппозиторий и глазных капель. Несмотря на наличие на фармацевтическом рынке ЛС с местными анестетиками, создание новых местных анестезирующих лекарственных препаратов с дополнительным антибактериальным эффектом является актуальным.

Теоретический уровень работы. Работа выполнена на необходимом теоретическом уровне.

Предложения автора по теме исследования. В ходе работы соискателем высшего образования было экспериментально обосновано состав эмульсионного крема с пиромекаином. Обоснован состав основы крема местноанестезирующего и противомикробного действия. Микробиологическими исследованиями подобрана концентрация антибактериального компонента 0,05% бензалкония хлорида. Составлена технологическая схема производства эмульсионного крема.

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

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

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Ижжи Хансаи Наит может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Рецензент _____ проф. Олена РУБАН

«19» апреля 2023 г.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

«26» квітня 2023 року

м. Харків

онлайн-засідання кафедри

аптечної технології ліків

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л. І.

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

ПРИСУТНІ:

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

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

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти групи Фм18(5,0д)і-08 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми Фармація Іжжа Хансаа НАІТ – з доповіддю на тему «Обґрунтування складу препарату для місцевої анестезії у формі крему» (науковий керівник, проф. Половко Н. П.).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф. _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

Асистент _____ Ілона КОНОВАЛЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувачка вищої освіти Іжжа Хансаа НАІТ до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Обґрунтування складу препарату для місцевої анестезії у формі крему».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Іжжа Хансаа НАІТ представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Наталя ПОЛОВКО

«12» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Іжжа Хансаа НАІТ 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 /