

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ
БОВТУШКИ З КЛІНДАМІЦИНОМ»**

Виконала: Здобувачка вищої освіти групи
Фм19(4,10д)-04

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Юлія КМЕТИК

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, д.фарм.н., професор
Катерина СЕМЧЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
технології фармацевтичних препаратів, к. фарм. н.,
доцент Дмитро СОЛДАТОВ

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженням з розробки технологічної інструкції бовтушки на основі кліндаміцину, кислоти саліцилової, метронидазолу, метилсульфонілметану та цинку оксиду екстемпорального виробництва.

Кваліфікаційна робота викладена на 50 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і 3^x додатків. Список літератури містить 32 джерела. Робота ілюстрована 10^{ма} рисунками та 8^{ма} таблицями.

Ключові слова: суспензія, технологія, кліндаміцин, акне, екстемпоральний.

ANNOTATION

Qualification work is devoted to the research on the development of technological instructions for a spray based on clindamycin, salicylic acid, metronidazole, methylsulfonylmethane and zinc oxide of extemporaneous production.

The qualification work is set out on 50 pages of typewritten text, consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references and 3 appendixes. The bibliography contains 32 sources. The work is illustrated with 10 figures and 8 tables.

Key words: suspension, technology, clindamycin, acne, extemporaneous.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ АКНЕ ЗАСОБАМИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛКОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ.....	8
1.1 Акне: етіологія, патогенез, класифікація.....	8
1.2 Оцінка перспективності застосування кліндаміцину, сірки, метронідазолу, цинку оксиду та саліцилової кислоти у лікуванні запальних захворювань шкіри.....	14
Висновки до розділу 1.....	17
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	18
2.1 Об'єкти дослідження.....	18
2.2 Методи дослідження.....	21
Висновки до розділу 2.....	22
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ БОВТАНКИ З КЛІНДАМІЦИНОМ.....	23
3.1 Обґрунтування складу та технології бовтанки з кліндаміцином....	23
3.2 Розроблення технологічної інструкції бовтанки з кліндаміцином..	24
3.3 Визначення собівартості та конкурентоспроможності запропонованого засобу.....	35
Висновки до розділу 3.....	37
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	40
ДОДАТКИ.....	43
...	

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АТС - Анатомо-терапевтично-хімічна класифікація

АФІ – Активний фармацевтичний інгредієнт

ГА – гіперандрогенія

ДФУ – Державна Фармакопея України

ЕЛЗ – екстемпоральні лікарські засоби

КОК – комбіновані оральні контрацептиви

ЄФ – Європейська фармакопея

МСМ – метилсульфонілметан

СВФ - сально-волосяний фолікул

ВСТУП

Актуальність. Вугрова хвороба (акне), є одним з найпоширеніших захворювань шкіри та найчастішою косметологічною проблемою у всьому світі. У пубертатному періоді ступінь виявлення сягає 100 % у юнаків і 90 % - у дівчат. Найчастіше дана хвороба зустрічається у віці 15-16 років. У хлопців захворювання зазвичай протікає тяжче. Вугрова хвороба у віці 12-24 років називається «*acne vulgaris*». Вияв вугрової хвороби у старших вікових групах класифікується як «*acne tarda*».

Вугрова хвороба не загрожує життю пацієнта. Тим не менш, психологічні страждання, які виникають на тлі акне, можуть призвести до зниження самооцінки, критичного ставлення до своєї зовнішності та розвитку нервових розладів в майбутньому. Підлітки, за наявності нестабільності психіки через нестабільний гормональний фон, особливо вразливі в першу чергу для психологічних проблем, пов'язаних з акне.

Антивугрові засоби можна розділити на лікарські препарати рецептурного або безрецептурного відпуску і косметичні засоби. До складу лікарських засобів можуть входити бензоїлпероксид, азелаїнова кислота, третиноїн, сірка, цинку оксид, еритроміцин, саліцилова кислота тощо.

Важливим етапом лікування вугрової хвороби є боротьба з бактеріями, як найчастішої причини виникнення хвороби. Для цієї мети застосовують рослинні екстракти з антисептичною дією (ромашка, календула, береза, чистотіл і т.д.), ефірні олії (олія чайного дерева та інші), а також різноманітні засоби мінерального та синтетичного походження.

Отже, розробка лікарських засобів для лікування вугрової хвороби, особливо екстемпорального виготовлення, є своєчасною та надважливою задачею сучасної фармації.

Метою нашої роботи є розробка технологічної інструкції для екстемпорального виготовлення бовтанки удосконаленого полікомпонентного складу.

Завдання дослідження

Для вирішення вищезначеної цілі нами були визначені до розгляду наступні **завдання**:

- провести аналіз даних наукової літератури щодо етіології, патогенезу та класифікації акне;
- вивчити перспективність застосування кліндаміцину, сірки, метронідазолу, цинку оксиду та саліцилової кислоти у лікуванні запальних захворювань шкіри;
- обґрунтувати удосконалений склад та технологію бовтанки з кліндаміцином;
- розробити основні положення технологічної інструкції бовтанки з кліндаміцином удосконаленого складу;
- провести дослідження з визначення орієнтовної собівартості та конкурентоспроможності запропонованого засобу.

Об'єкт дослідження. Фармацевтична розробка лікарського засобу у формі зовнішньої суспензії з комплексної антивугровою дією аптечного виготовлення.

Предмет дослідження. Дослідження з розробки складу зовнішньої суспензії з комплексної антивугровою дією аптечного виготовлення.

Методи дослідження. Для успішного вирішення поставлених у кваліфікаційній роботі задач та досягнення основної мети були використані бібліосемантичні, загальновідомі органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах), організаційно-економічні та математичні (статистична обробка результатів) методи досліджень, що дозволяють об'єктивно оцінити якісні показники досліджуваних зразків бовтанки з кліндаміцином удосконаленого складу з комплексної антивугровою дією аптечного виготовлення.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано аптечний препарат у формі зовнішньої суспензії з комплексної антивугровою дією, який дозволить розширити асортимент вітчизняних лікувально-косметичних лікарських засобів, зокрема, екстемпорального виробництва.

Апробація результатів дослідження і публікації За матеріалами кваліфікаційної роботи зроблено доповідь та отримано 1 грамоту (див. Додаток А), опубліковано 1 тези доповідей (див. Додатки Б, В).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.

Кваліфікаційна робота викладена на 50 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і 3^х додатків. Список літератури містить 32 джерела. Робота ілюстрована 10^{ма} рисунками та 8^{ма} таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ АКНЕ ЗАСОБАМИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІКОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ

1.1 Акне: етіологія, патогенез, класифікація

Вугрова хвороба (синонім — вульгарні вугри, акне) відноситься до особливої групи шкірних захворювань - психосоматичного дерматозу. Акне — це хронічне мультифакторне захворювання апарату сальних залоз, що найбільше проявляється в підлітковому віці і характеризується гіперпродукцією шкірного сала, порушенням процесів фолікулярної кератинізації, колонізацією *Propionibacterium acnes*. Вживаний термін «вугрова хвороба» підкреслює хронічний, часто рецидивуючий перебіг дерматозу, складність його етіопатогенезу і необхідність комплексного підходу до терапії захворювання.

Акне при відносно незначних порушеннях фізичного стану суттєво погіршують емоційну та соціальну складові якості життя, особливо серед підлітків та молоді. Це нерідко стає причиною депресії, дисморфофобії, а в окремих випадках — й суїцидальних спроб [20, 21]. З цієї причини ступінь негативного впливу акне на якість життя часто не корелює з об'єктивним станом пацієнтів.

Останніми роками зросла кількість жінок з пізними формами акне. У підлітковому віці частота захворюваності на акне практично однакова у представників різних статей, тоді як пізні вугри найчастіше спостерігаються у жінок. Так, за даними різних досліджень, частка пацієнток з вугровими висипами віком 25-40 років становить 40-54 % [11-14].

Із клінічних виявів вугревої хвороби у жінок найбільш поширена папулопустульозна форма — у 70-80 % хворих на акне, тоді як кодемональна форма і найтяжчий вияв акне — конглобатні вугри — трапляються у 15-20 %

хворих. На відміну від підліткових вугрів, як зазвичай характеризуються поширеністю патологічного процесу, переважанням середньоважких і тяжких форм захворювання, при пізніх акне і тяжких формах діагностують комедональну і папуло-пустульозну форму захворювання.

Процес локалізується здебільшого в ділянці верхньої третини тулуба. Тяжкі вузловато-кістозні акне трапляються рідко. У хворих з пізніми формами акне, окрім вугрових висипань, відзначають ознаки зневоднення шкіри внаслідок попереднього медикаментозного лікування, нераціонального базисного догляду, а також фонових вікових змін шкіри. Виявлено, що у пацієнток з пізніми акне місцеве або системне застосування антибіотиків зазвичай є малоефективним [14, 16].

Класифікація акне

Клінічна картина вугрової хвороби може проявлятися різними симптомами. В деяких випадках можлива помірна комедонна форма, тоді як в інших – фульмінантна, з вірогідним утворенням келоїдних рубців. Для оцінки клінічних проявів вугрової хвороби зазвичай використовують класифікацію авторів G.Plewig та A.Kligman (1993).

1. Юнацькі акне (*acne juveniles*): комедональні акне (*acne comedonica*); папулопустулезні акне (*acne papulopustulosa*); вузловатокістозні акне (*acne nobulocystica*); блискавичні акне (*acne fulminans*).

2. Акне дорослих (*acne adultorum*): пізні акне (*acne tarda*); інверсні акне (*acne inversa*); спортивні акне (*bodybuilding acne*); конглобатні акне (*acne conglobate*).

3. Акне дитячого віку (*childhood acne*): акне новонароджених (*acne neonatorum*); акне дитячі (*acne infantum*).

4. Акне, викликані екзогенними причинами (*acne venenata, contact acne*).

5. Акне, викликані механічними факторами (*acne mechanica*).

6. Акнеформні висипання [20, 22, 26].

Акне новонароджених (*Acne neonatorum*) може формуватися протягом перших 5 діб життя під впливом гормонів, в першу чергу, андрогенів, матері або через зміну гормонального фону в цілому. Клінічна картина включає комедонами на чолі, щоках, підборідді. Зазвичай, лікування не потребує і зникає самостійно через декілька тижнів.

Акне дитячі (*Acne infantum*) може формуватися у дітей віком від 3 до 6 міс. Вважається, що причиною виникнення акне а цьому віці є тимчасова гіперпродукції тестостерону. При тривалому прояві акне, це може бути симптомом вродженої гіперплазії наднирників або пухлини.

Юнацьке акне формується та проявляється у підлітковому віці, пов'язане зі змінами гормональному фоні і в залежності від тяжкості перебігу захворювання може самостійно регресувати до 20 років. Клінічні прояви варіюють від себореї та утворення численних закритих комедонів, що вважається легким ступенем перебігу захворювання, запальних міліарних папуло-пустул напівкулеподібної або конічної форми, що вважається середнім ступенем перебігу захворювання, до глибоких проникних вузловато-кістозних елементів, які призводять до утворення язв та рубців при важкому ступені перебігу.

Конглобатне акне (*acne conglobata*) має клінічні прояви у вигляді численних глибоких вузлів та абсцесів, здебільшого, на обличчі та спині. Часто велика кількість комедонів зливаються у щільні інфільтровані вогнища, при розтині яких формуються фістули. Після заживлення вугрових вогнищ залишаються глибокі рубці, інколи з гіперпігментацією. Даний тип акне має стрімкий розвиток і часто погано піддається лікуванню.

Фульмінантні акне (*acne fulminans*) має клінічні прояви здебільшого у молодих хлопців. Вугрові вузли, що утворюються, окрім високого ступеня ураження мають високий больовий рівень. Зазвичай, вугрові вузли локалізуються на тулубі. Через високий ступень ураження всіх шарів шкіри часто супроводжується загальною інтоксикацією, зокрема, слабкістю, головним болем, підвищенням температури тіла, мілгією, лейкоцитозом та

підвищенням ШОЕ [11-14, 22, 26].

Акне дорослих (*acne tarda*) формується у молодих чоловіків та жінок у віці від 20-22 років. Клінічні прояви варіюють від комедонів до вугрових вузлів. Часто супроводжується алопецією у чоловіків, порушення менструального циклу у жінок та безпліддям у обох гендерів. Ураження можуть отримати в т.ч. наднирники, гіпофіз, яєчники тощо. Тому часто рекомендується загальне комплексне обстеження організму, включаючи ендокринолога та генетика при плануванні вагітності.

Інверсні акне (*acne inversa*) формуються в результаті одночасного ураження волосяних або сальних фолікулів та потових залоз. Вугрові висипи характеризуються інфільтрованими елементами, що часто рецидивують. Після загоєння часто залишаються келоїдні рубці, свищі та очаги алопеції.

Контактні акне формуються внаслідок впливу комедогенних факторів, наприклад, косметичних засобів. Комедони в такому випадку утворюються в місці застосування чинника [16, 20, 21, 22].

Терапевтичні рекомендації з лікування акне

Сучасні підходи до терапії захворювання включають призначення різних системних і топічних препаратів, які впливають на різні ланки патогенезу акне (табл.1.1) [22, 26].

Таблиця 1.1

Терапевтичні рекомендації з лікування акне Європейського дерматологічного форуму (2011)

Показник	Комедональні акне	Папулопустульозні акне легкого та середнього ступеня тяжкості	Папулопустульозні акне тяжкого ступеня, поодинокі вузли	Вузлуваті-кістозні акне
1	2	3	4	5
<i>Препарат і першої лінії</i>	-	Адапален + БПО/БПО + кліндаміцин	Ізотретиноїн	Ізотретиноїн
<i>Препарат і другої лінії</i>	Топічні ретиноїди	Азелаїнова кислота/БПО,	Системні антибіотики +	Системні антибіотики

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4	5
		топічні ретиноїди/системні антибіотики + адапален	адапален/системні антибіотики + азелаїнова кислота/ системні антибіотики + адапалени + БПО	+ азелаїнова кислота
<i>Препарат и третьої лінії</i>	Азелаїнова кислота/БПО	Блакитне світло + цинк внутрішньо Тропічний еритроміцин + третиноїн/системні антибіотики + азелоїнова кислота/системні антибіотики + адапален + БПО/системні антибіотики + БПО	Системні антибіотики + БПО/ системні антибіотики + адапален/ системні антибіотики + адапален + БПО/системні антибіотики + БПО	-
<i>Альтернатива для жінок</i>	-	-	КОК з анти андрогенним ефектом + топічна терапія/КОК з анти андрогенним ефектом + системні антибіотики	КОК з анти-андрогенним ефектом + системні антибіотики

При вугровій хворобі першого ступеня застосовують лише місцеву терапію, при чому препаратами першого вибору є топічні ретиноїди, при другому – до нашкірної терапії додають антибактеріальні засоби системної дії. Можливе застосування високо інтенсивного блакитного світла та препаратів на основі цинку та саліцилової кислоти. Серед антибіотиків для топічного зовнішнього застосування найбільший рівень доказовості має кліндаміцин [11-14].

Терапію системної дії призначають при третьому та четвертому ступені вугрової хвороби. Якщо вугрова хвороба розвивається стрімко та погано

піддається лікуванню, є обтяження з боку гормонально-ендокринної системи, до терапії додають гормональні засоби системної дії.

При лікуванні молодих дівчат та жінок від вугрової хвороби тяжкого ступеня часто призначають комбіновані оральні контрацептиви (КОК) з антиандрогенним ефектом. Їх комбінація з антивугровими препаратами та антибіотиками дає потужний системний ефект [11-14, 16].

Як додаткову терапію, так звані засоби догляду, необхідно використовувати засоби лікувальної косметики, які є важливим компонентом програми ведення пацієнта з акне. При виборі косметичних засобів необхідно враховувати тип шкіри пацієнтки, дані апаратних методик, які дають змогу оцінити ступінь вираженості жирності, зволоженості шкіри та її рН.

Маска, як косметична процедура, є однією з найдавніших форм догляду за шкірою. Маски знаходять широке застосування, особливо в процесі інтенсивного догляду за шкірою обличчя і всього тіла. Їх завданням є поліпшення функції шкіри. Звичайно, різні маски мають різну дію. Правильно підібрані косметичні маски призначені для інтенсивного очищення шкіри (посилюється виділення поту, відлущується роговий шар), покращують кровопостачання і тонус, усувають подразнення, звужуються пори, готують шкіру для проникнення активних речовин, а також покращують їх проникнення вглиб шкіри. Є маски, які можуть проявляти протизапальну, стимулюючу, в'язучу, зволожуючу, розігрівуючу дію. Звичайно, маски прийнято підбирати в залежності від індивідуальних потреб шкіри [].

Таким чином, тактика ведення пацієнтів з акне вимагає міждисциплінарного погляду на проблему з урахуванням усіх можливих чинників захворювання і залученням суміжних фахівців. Терапію акне слід призначити з урахуванням дерматологічного, гормонально-ендокринного і психоемоційного стану і впливати на основні патогенетичні ланки захворювання. При призначенні лікування необхідно урахувати соціальний, професійний статус і можливість дотримання курсу лікування.

1.2 Оцінка перспективності застосування кліндаміцину, сірки, метронідазолу, цинку оксиду та саліцилової кислоти у лікуванні запальних захворювань шкіри

Для удосконалення складу бовтанки з кліндаміцином екстемпорального виготовлення нами були вивчені фармакологічні властивості всіх вірогідних АФІ.

Зокрема, кліндаміцин володіє широким діапазоном антимікробної дії і є ефективним по відношенню до переважної більшості Гр+ та Гр- мікроорганізмів, а також деяких анаеробних бактерій. При лікуванні вугрової хвороби важливим є його здатність уповільнювати зростання бактерій, які етіологічно відповідають за розвиток хвороби.

Наприклад, вугрі, спричинені *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), досить легко лікуються саме кліндаміцином. Даний вид мікроорганізмів природно живе на поверхні шкіри людини, але за певних умов вони здатні проникати в пори та викликати запалення, що призводить до появи вугрових висипань.

Механізм дії кліндаміцину пов'язаний з його здатністю порушувати білковий обмін у клітинах хвороботворних бактерій, блокуючи їх здатність до розмноження. Тобто, має бактеріостатичну дію.

Кліндаміцин володіє помірною протизапальною активністю, що дає можливість зменшити почервоніння та набряклості. Поєднання його з іншим протизапальними засобами для шкіри дає потужний результат та пришвидшує процес одужання. Також, при такій комбінованій терапії зменшується ризик утворення келоїдних рубців.

Кислота саліцилова забезпечує кератолітичну та десквамативну дію. Вона добре очищує шкіру від забруднень та підшкірного сала, вирівнює тон обличчя, стимулює оновлення клітин шкіри та попереджає появу нових запалень. Дуже часто входить до складу лікувально-косметичних засобів як для лікування вугрової хвороби, так і інших запальних захворювань шкіри [27, 28, 30, 31].

Метронідазол забезпечує високу ефективність по відношенню анаеробних мікроорганізмів, а також найпростіших та кліщів роду *Demodex*. Даний АФІ присутній у багатьох клінічних протоколах лікування інфекційних захворювань шкіри для топічного застоування.

Метилсульфонілметан (МСМ) являє собою органічну форму сірки, яка, також розчиняється у воді.

Недостатність сірки в організмі може слугувати причиною порушень обміну в суглобах, зокрема, функціонування тканини хряща, призводити до запалення хрящової та сполучної тканини, що відображається на стані суглобів та шкіри. Достатній рівень сірки в організмі забезпечує нормальну функцію всіх структур опорно-рухової системи та належний стан шкіри, волосся і нігтів.

До організму людини сірка надходить в першу чергу з їжею. Але захворювання ШКТ та брак збалансованого харчування та макро- і мікроелементів призводить до дефіциту сірки. Особливо потреба в сірці виникає у осінньо-зимовий період при нестачі свіжих овочів та фруктів.

Сірка бере участь у таких процесах організму:

1. Формування цілісної молекулярної структури протеїнів.
2. Вироблення колагену та підтримка сполучної та хрящової тканини.
3. Вітамінний, мікро- та макроелементний обмін речовин в організмі людини. Забезпечення засвоювання тіаміну, вітаміну С, біотину тощо.
4. Вироблення соків та рідин шлунково-кишкового тракту, зокрема, вироблення жовчі.
5. Участь у загальному кислотно-лужному балансі організму людини.
6. Нормалізація та вироблення інсуліну, який впливає на загальний метаболізм та всі інші процеси організму [23, 27].

У природі МСМ зустрічається у багатьох продуктах харчування. Наприклад, молочні продукти, ґрунтові овочі та фрукти містять досить багато МСМ. Але не вся кількість сірки може застоїтись організмом природнім шляхом.

Промислове виробництво МСМ передбачає його отримання з морської води. Перевагами МСМ є його низький рівень токсичності.

Косметичні засоби, що містять цинку оксид, нормалізують роботу сальних залоз, допомагають в очищенні пір і боротьбі з акне, повертають шкірі пружність і красивий вигляд. Цинк також нормалізує та згладжує ефекти, що надаються гормонами на стан шкіри. Часто в косметику додають оксид цинку, тому що це стабільний та надійний сонцезахисний фільтр. Сам цинк та його похідні при попаданні на шкіру змінюють структуру білків, які беруть участь у запаленні. А речовини, що виділяються в процесі, формують плівку, яка захищає від інфекції. Завдяки цьому цинк здатний знезаражувати, загоюватися і боротися з почервонінням та подразненнями. Наночастинки цинку здатні виконувати транспортну функцію та доставляти речовини глибоко у шкіру. Тому його особливо корисно використовувати у поєднанні з іншими компонентами, що відновлюють [17, 19, 23, 27, 31].

Виходячи з отриманих даних, поєднання кліндаміцину, сірки, метронідазолу, цинку оксиду та саліцилової кислоти забезпечить комплексну антивугрову дію, а саме: потужну антибактеріальну (кліндаміцин, метронідазол), кератолітичну і десквамативну (кислота саліцилова), протизапальну (МСМ, цинку оксид) активності.

Висновки до розділу 1

1. Проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо причин та механізмів виникнення вугрової хвороби. Акне – це хронічне захворювання апарату сальних залоз, що і характеризується гіперпродукцією шкірного сала, колонізацією *Propionibacterium acnes*. Наведено класифікацію та описано клінічні прояви різновидів акне.

2. Вивчено сучасні підходи до терапії захворювання, вони включають призначення різних системних і топічних препаратів, які впливають на різні ланки патогенезу акне.

3. Оцінено перспективи застосування кліндаміцину, сірки, метронідазолу, цинку оксиду та саліцилової кислоти для виготовлення ефективного засобу проти акне. Виходячи з отриманих даних, поєднання даних АФІ забезпечить комплексну антивугрову дію, а саме: потужну антибактеріальну, кератолітичну і десквамативну, протизапальну активності.

РОЗДІЛ 2

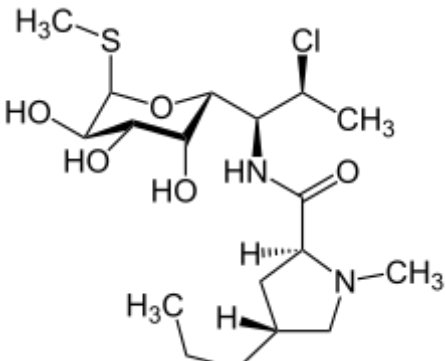
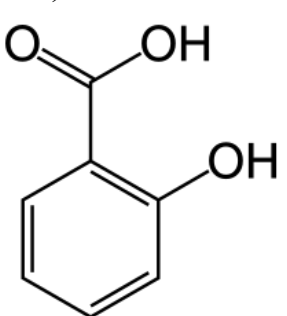
ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

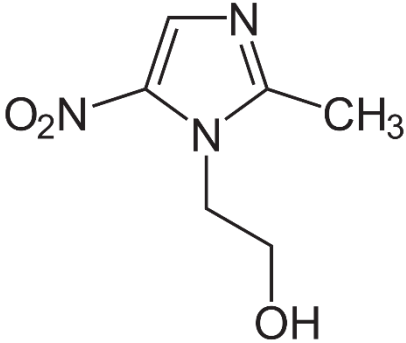
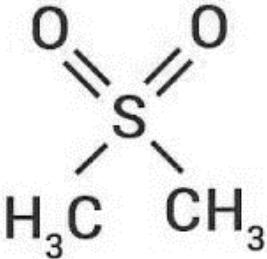

2.1 Об'єкти дослідження

Об'єктами дослідження виступили низка АФІ (табл. 2.1) та допоміжних речовин (табл. 2.2), а також зразки готової бовтанки запропонованого складу.

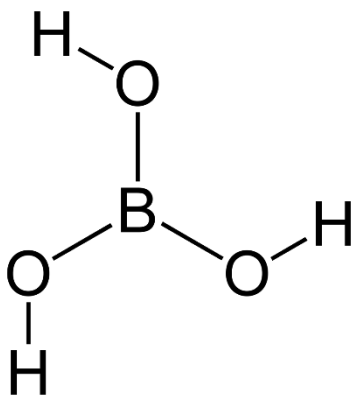
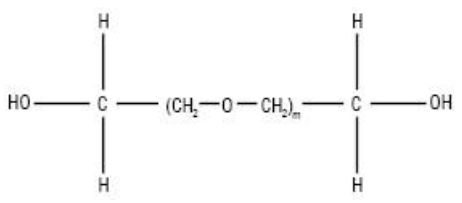
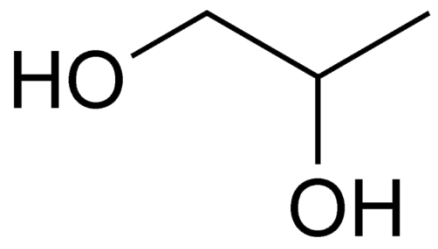
Таблиця 2.1

Об'єкти дослідження (АФІ)

АФІ	Опис, характеристика, НД
1	2
<p>Кліндаміцин (рис. 2.1)</p>  <p>Рис. 2.1. Формула кліндаміцину</p>	<p>ДФУ 2.2, стор. 362</p> <p>Зовнішній вигляд: білий або майже білий кристалічний порошок.</p> <p>Розчинність: добре розчинний у воді, слабо розчинний у етанолі (96 відсотків).</p>
<p>Кислота саліцилова (рис. 2.2)</p>  <p>Рис. 2.2 Формула кислоти саліцилової</p>	<p>ДФУ 2.2, стор. 581</p> <p>Білий кристалічний порошок або білі або безбарвні голчасті кристали, слаборозчинні у воді, добре розчинні в етанолі (96%), помірно розчинні в метиленхлориді.</p>

1	2
<p>Метронідазол (рис. 2.3)</p>  <p>Рис. 2.3 Формула метронідазолу</p>	<p>ДФУ 2.2, стор. 452</p> <p>Зовнішній вигляд: білий або жовтуватий кристалічний порошок.</p> <p>Розчинність: слабозчинний у воді, ацетоні, спирті та метиленхлориді.</p>
<p>Метилсульфонілметан (МСМ) (рис. 2.4)</p>  <p>Рис. 2.4 Формула МСМ</p>	<p>Продукт органічного походження, що містить сірку. Білий порошок без запаху і смаку, водорозчинний.</p>
<p>Цинку оксид (рис. 2.5)</p>  <p>Рис. 2.5 Формула цинку оксиду</p>	<p>ЄФ, 01/2005:0306</p> <p>Легкий, білий, аморфний порошок, вільний від піщинок, практично нерозчинний у воді та етанолі.</p>

Об'єкти дослідження (допоміжні речовини)

Допоміжна речовина	Опис, характеристика, НД
1	2
<p>Кислота борна (рис. 2.6)</p>  <p>Рис. 2.6 Формула кислоти борної</p>	<p>ДФУ 2.2, стор. 97</p> <p>Білий кристалічний порошок, безбарвні, блискучі пластинки, жирні на дотик, або білі кристали, розчинні у воді та спирті, добре розчинні в киплячій воді та гліцерині (85%).</p>
<p>Поліетиленгліколь (рис. 2.7)</p>  <p>Рис. 2.7 Формула поліетиленгліколю</p>	<p>ДФУ 2.2, стор. 424</p> <p>Прозора, в'язка, безбарвна або майже безбарвна гігроскопічна рідина</p>
<p>Пропіленгліколь (рис. 2.8)</p>  <p>Рис. 2.8 Формула пропіленгліколю</p>	<p>ДФУ 2.2, стор. 563</p> <p>В'язка, прозора, безбарвна, гігроскопічна рідина, що змішується з водою та етанолом (96%).</p>

1	2
<p>Гліцерин (рис. 2.9)</p> $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{OH} \\ \\ \text{CH} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{OH} \end{array}$ <p>Рис. 2.9 Формула гліцерину</p>	<p>ДФУ 2.2, стор. 162</p> <p>Зовнішній вигляд: сиропоподібна рідина, жирна на дотик, безбарвна або майже безбарвна, прозора, дуже гігроскопічна.</p> <p>Розчинність: змішується з водою та спиртом, малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний у жирних оліях та ефірних оліях.</p>
<p>Вода очищена</p>	<p>ДФУ 2.2, стор. 129</p> <p>Безбарвна прозора рідина без запаху.</p>

Обрані АФІ відповідають вимогам відповідної нормативної документації. Обрані інгредієнти є дозволеними до застосування на території України у медицині та фармації [1, 2, 8, 15, 18].

2.2 Методи дослідження

Органолептичний контроль

Аналіз якості отриманого бовтанки проводили у відповідності до вимог загальної статті ДФУ 2.4 «Засоби для зовнішнього застосування».

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили відповідно до вимог ДФУ 2.1, розділ 5.3 з використанням методів статистичного та математичного аналізу [5-7].

Висновки до розділу 2

1. Описано властивості активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин та наведено характеристики об'єктів дослідження, що використовувались при проведенні експериментальної частини з розробки удосконаленого складу бовтанки з кліндаміцином екстемпорального виготовлення.

2. Описано методики та умови проведення органолептичних, фармакотехнологічних та статистичних випробувань, які використовувались при проведенні експериментальної частини.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ БОВТАНКИ З КЛІНДАМІЦИНОМ

3.1 Обґрунтування складу та технології бовтанки з кліндаміцином

Класичний склад бовтанки з кліндаміцином, яка доступна за замовленням на сайті <https://tabletki.ua/> за виготовленням аптекою 431 м. Харкова, включає в себе наступні АФІ [3]:

- кліндаміцин 2% володіє широким спектром антимікробної дії, активний по відношенню до більшості Гр+ та Гр- бактерій, а також деяких анаеробних мікроорганізмів. Особливо активний щодо резистентних *Propionibacterium acnes* та стафілококів;
- кислота саліцилова 3% забезпечує кератолітичну та десквамативну дію;
- метронідазол 3% показує високий рівень ефективності щодо облигатних анаеробних бактерій (споро- та неспороутворюючих), а також найпростіших і кліщів роду Demodex;
- сірка 6% має протипаразитарний ефекти та знижує вироблення шкірного сала;
- допоміжні речовини: кислота борна, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин, вода очищена.

Дана бовтушка являє собою суспензію для зовнішнього використання. З метою удосконалення складу та подальшої розробки технологічної інструкції на лікарський засіб нами було запропоновано замінити сірку осаджену на її похідне – метилсульфонілметан (МСМ), ще відомий як сірка водорозчинна. МСМ має потужну себорегулюючу дію, стимулює загоєння ран та опіків, знімає набрякі та почервоніння, детоксифікує шкіру, сприяє синтезу колагену, кератину та глікозоаміногліканів, має протизапальну дію, посилює кровообіг та насичення шкіри киснем, сприяє регенерації клітини, є потужним

антиоксидантом, має вологоутримуючу дію. Її поєднання з цинку оксидом допоможуть шкірі відновити водно-сольовий баланс і стягнуть пори.

Отже, запропонований нами удосконалений склад бовтанки для лікування акне описано в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Склад бовтанки для лікування акне екстемпорального виробництва

Інгредієнт	Мас. %
АФІ	
Кліндаміцин	2,0
Кислота саліцилова	3,0
Метронідазол	3,0
МСМ	3,0
Цинку оксид	3,0
Допоміжні речовини	
Кислота борна	1,0
Поліетиленгліколь	10,0
Пропіленгліколь	15,0
Гліцерин	15,0
Вода очищена	45,0
Усього:	100,0

Виготовлення бовтанки проводили за класичними правилами виготовлення суспензій.

3.2 Розроблення технологічної інструкції бовтанки з кліндаміцином

Структура технологічної інструкції нараховує такі основні пункти:

1. Виробнича рецептура.
2. Характеристика ЛП, що виготовляється.
3. Підготовка виробництва.

a. Санітарна підготовка виробництва.
 b. Підготовка персоналу.
 c. Підготовка виробничих приміщень.
 d. Вхідний контроль АФІ допоміжних речовин, матеріалів, тари та пакувальних засобів.

i. Активний фармацевтичний інгредієнт (лікарська речовина, діюча речовина).

ii. Допоміжні речовини

e. Підготовка виробничого устаткування, обладнання, матеріалів.

4. Технологічний (виробничий) процес та контроль виробничого процесу виготовлення внутрішньоатечної заготовки, ЛП, що виготовляється про запас, тощо.

5. Контроль якості внутрішньоатечної заготовки, ЛП, що виготовляється про запас, тощо.

6. Фасування та маркування

Зокрема, нами були опрацьовані пункти 1-6.

Таблиця 3.2

Склад внутрішньоаптечної заготовки

Назва АФІ	Назва / виробник	Склад, мас. %
Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ)		
Rp.: Suspensiones ad curatio acne 100 ml	Кліндаміцин	2,0
	Кислота саліцилова	3,0
	Метронідазол	3,0
	МСМ	3,0
	Цинку оксид	3,0

Допоміжні речовини		
	Кислота борна	1,0
	Поліетиленгліколь	10,0
	Пропіленгліколь	15,0
	Гліцерин	15,0
	Вода очищена	45,0

Характер внутрішньоаптечної заготовки

Опис. Водна суспензія білого кольору, до складу якої входять розчинна у воді сильнодіюча речовина кліндаміцин, розчинна у воді речовина саліцилова кислота, важкорозчинна у воді сильнодіюча речовин метронідазол, розчинна у воді речовина метилсульфонілметан, нерозчинна у воді речовина цинку оксид.

Підготовка виробництва

Санітарна підготовка виробництва проводиться згідно Стандарту МОЗ України Підготовку персоналу, приміщення, устаткування, допоміжного матеріалу проводять згідно Наказу МОЗ України від 15.05.2006 р. № 275 і СТ-Н МОЗУ та Стандарту МОЗ України ВИМОГИ ДО ВИГОТОВЛЕННЯ НЕСТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ АПТЕК СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015.

Підготовка персоналу.

Принцип

Запровадження та підтримка системи забезпечення якості лікарських засобів залежать від кваліфікації персоналу. Персонал повинен мати відповідну спеціальну освіту і відповідати єдиним кваліфікаційним вимогам. Загальні вимоги

- Аптека повинна бути забезпечена необхідною кількістю кваліфікованого персоналу.

- Кваліфікаційний рівень персоналу має відповідати виконуваним обов'язкам, а самі обов'язки та відповідальність — чітко описані в посадових інструкціях. Коло обов'язків персоналу має охоплювати усі сторони НАП, однак не повинно бути безпідставного дублювання сфер відповідальності. Коло обов'язків будь-якого співробітника не повинно бути надто великим, щоб виключити ризик зниження якості роботи.
- Індивідуальна відповідальність має бути чітко описана в посадових інструкціях і зрозуміла кожному. Персонал має бути ознайомлений з принципами системи якості, проходити початкову і поточну підготовку, включаючи необхідні інструкції з гігієни.
- В аптеці має бути Уповноважена особа, яка несе відповідальність за видачу дозволу на відпуск виготовлених лікарських засобів.
- Виготовлення лікарських засобів мають здійснювати співробітники аптеки з практичним досвідом роботи. Нові працівники на всіх ділянках повинні пройти навчання, необхідне для виконання обов'язків як під час прийому на роботу, так і періодично в процесі роботи. Продовження навчання персоналу має бути задокументоване і може бути як
- внутрішнім (у самій організації із залученням її можливостей), так і зовнішнім (навчання на базі інших організацій).
- Керівник суб'єкта господарювання повинен забезпечити постійне навчання персоналу відповідно до чинних нормативних документів.
- При зарахуванні на роботу кожен повинен пройти медичний огляд. Результати обстеження заносять в особову медичну книжку, яка надає право на допуск до виробничих процесів. Після першого медичного огляду подальші проводяться періодично відповідно до вимог чинного законодавства, а також у тих випадках, коли це необхідно для роботи чи здоров'я персоналу. Про всі випадки захворювань (шкірні, застудні, нариви, порізи та ін.) персонал аптеки повинен негайно доводити до відома адміністрації аптеки.

Підготовка виробничих приміщень.

- Приміщення та обладнання мають відповідати вимогам для виконання необхідних технологічних операцій і не становити небезпеки для якості лікарських засобів. Розташування, конструкція та упорядження приміщень мають звести до мінімуму ризик помилок і забезпечувати можливість ефективного очищення і обслуговування з метою недопущення контамінації, накопичення пилу чи бруду і будь-яких несприятливих чинників для якості лікарських засобів.
- Приміщення повинні бути спроектовані й оснащені таким чином, щоб забезпечувати максимальний захист від проникнення в них комах або тварин.
- Суб'єкти господарської діяльності незалежно від форм власності повинні забезпечити обов'язковий склад та площу виробничих і допоміжних приміщень аптек згідно з чинним законодавством. Допускається зменшення площ виробничих приміщень при обов'язковому виконанні суб'єктом господарювання вимог законодавства щодо якості виготовлених лікарських засобів.
- Приміщення для виготовлення нестерильних лікарських засобів (асистентська) обладнують спеціальним виробничим устаткуванням та приладами.
- Приміщення для отримання води очищеної та води для ін'єкцій має бути обладнане апаратами, ємкостями для їх отримання та зберігання.
- Приміщення для зберігання запасів лікарських засобів (матеріальне приміщення) має бути обладнане стелажми, сейфами, шафами, холодильним та іншим устаткуванням з метою забезпечення умов зберігання лікарських засобів та виробів медичного призначення відповідно до їх складу, фізико-хімічних властивостей, впливу навколишнього середовища та інших факторів.
- Приміщення для зберігання повинні бути достатньо просторими, щоб

- була забезпечена можливість підтримувати порядок та належну схоронність лікарських засобів, різних категорій матеріалів, сировини, пакувальних матеріалів. Відбраковані, повернені або відкликані лікарські засоби необхідно зберігати у відокремлених зонах.
- Службово-побутові приміщення повинні бути відокремлені від виробничих приміщень і забезпечувати утримування та схоронність особистого та спецодягу відповідно до вимог санітарно-протиепідемічного режиму аптек.
- Доступ до виробничих приміщень може мати лише персонал з відповідною кваліфікацією та повноваженнями. Виробничі приміщення забороняється використовувати як прохідні для персоналу, який у них не працює.
- Виробничі приміщення аптеки, що займаються виготовленням лікарських засобів, слід обладнати припливно-витяжною вентиляцією з механічним приводом або змішаною природно-витяжною вентиляцією з механічною припливною для досягнення відповідного очищення повітря.
- Вхід до виробничих приміщень має бути забезпечений засобами для уникнення внесення забруднень до них (гумові килими тощо).
- У мийній кімнаті повинні бути виділені й промарковані устаткування для миття посуду, який використовують при виготовленні лікарських засобів для внутрішнього і зовнішнього застосування, а також забезпечені умови санітарної підготовки персоналу.
- Вживати їжу у виробничих приміщеннях заборонено.
- Приміщення (зона) для контролю якості має бути обладнане необхідними приладами та реактивами згідно з вимогами ДФУ чи інших нормативних документів в кількості, достатній для забезпечення гарантії якості виготовлених в аптеках лікарських засобів.

- Для чутливих приладів, які потребують захисту від електричних перешкод, вібрації, вологості тощо повинні бути забезпечені відповідні умови.

Вхідний контроль АФІ (лікарської речовини, лікарського засобу), допоміжних речовин, матеріалів, тари та пакувальних засобів

- При приготуванні лікарських засобів в умовах аптек використовують діючі і допоміжні речовини (розчинники, основи для мазей і супозиторіїв, стабілізатори тощо), що мають відповідати вимогам відповідних монографій ДФУ, а у разі їх відсутності вимогам загальної монографії «Субстанції для фармацевтичного застосування» або чинних нормативних документів. Вихідну сировину потрібно зберігати в оригінальних контейнерах. Якщо її переміщують в іншу тару, остання має бути чистою і належно промаркованою із зазначенням повної інформації щодо даної серії. При цьому має бути гарантована належна якість сировини протягом усього терміну використання. Заборонено змішувати сировину різних серій.

- Для виготовлення лікарських засобів в умовах аптек можна використовувати лише зареєстровані в Україні чи дозволені до застосування МОЗ України лікарські субстанції і допоміжні речовини та матеріали первинної упаковки. При виготовленні лікарських засобів для внутрішнього та зовнішнього застосування можна застосовувати готові лікарські засоби, якщо це зазначено лікарем у прописі.

- Лікарські речовини (субстанції) підлягають обов'язковому лабораторному контролю на відповідність показникам якості. Субстанції повинні супроводжуватися сертифікатом якості виробника і висновком щодо їх якості, виданим лабораторією, атестованою та/чи акредитованою згідно з порядком проведення атестації та акредитації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів, який затверджений МОЗ України. У виготовленні нестерильних лікарських засобів дозволяється використовувати

допоміжні речовини нефармакопейної якості, що застосовуються у фармацевтичній, харчовій і косметичній промисловості [17, 19, 23, 27, 30, 31].

Активні фармацевтичні інгредієнти (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Характеристика АФІ

АФІ	Опис, характеристика, НД
Кліндаміцин	ДФУ 2.2, стор. 362 Зовнішній вигляд: білий або майже білий кристалічний порошок. Розчинність: добре розчинний у воді, слабо розчинний у етанолі (96 відсотків).
Кислота саліцилова	ДФУ 2.2, стор. 581 Білий кристалічний порошок або білі або безбарвні голчасті кристали, слаборозчинні у воді, добре розчинні в етанолі (96%), помірно розчинні в метиленхлориді.
Метронідазол	ДФУ 2.2, стор. 452 Зовнішній вигляд: білий або жовтуватий кристалічний порошок. Розчинність: слаборозчинний у воді, ацетоні, спирті та метиленхлориді.
Метилсульфонілметан (МСМ)	Продукт органічного походження, що містить сірку. Білий порошок без запаху і смаку, водорозчинний.
Цинку оксид	ЄФ, 01/2005:0306 Легкий, білий, аморфний порошок, вільний від піщинок, практично нерозчинний у воді та етанолі.

Допоміжні речовини (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Характеристика допоміжних речовин

Допоміжна речовина	Опис, характеристика, НД
Кислота борна	ДФУ 2.2, стор. 97 Білий кристалічний порошок, безбарвні, блискучі пластинки, жирні на дотик, або білі кристали, розчинні у воді та спирті, добре розчинні в киплячій воді та гліцерині (85%).
Поліетиленгліколь	ДФУ 2.2, стор. 424 Прозора, в'язка, безбарвна або майже безбарвна гігроскопічна рідина
Пропіленгліколь	ДФУ 2.2, стор. 563 В'язка, прозора, безбарвна, гігроскопічна рідина, що змішується з водою та етанолом (96%).
Гліцерин	ДФУ 2.2, стор. 162 Зовнішній вигляд: сиропоподібна рідина, жирна на дотик, безбарвна або майже безбарвна, прозора, дуже гігроскопічна. Розчинність: змішується з водою та спиртом, малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний у жирних оліях та ефірних оліях.
Вода очищена	ДФУ 2.2, стор. 129 Безбарвна прозора рідина без запаху.

Підготовка виробничого устаткування, обладнання, матеріалів проводиться згідно СТ-Н МОЗУ.

Технічні засоби (устаткування, обладнання), що застосовуються: ступка з товкачиком, ваги аптечні, мірний циліндр, допоміжний контейнер.

Технічний процес та контроль виробничого процесу виготовлення



Рис. 3.1. Технологічна схема виробництва бовтушки з кліндаміцином

Розрахунки інгредієнтів:

Кліндаміцину 2,0

Кислоти саліцилової 3,0

Спирту етилового 95%-го для подрібнення кислоти саліцилової

1,0 – 5 крап.

3,0 – х крап. $x = 15$ крап.

Метронідазолу 3,0

МСМ 3,0

Цинку оксиду 3,0

Кислоти борної 1,0

Поліетиленгліколю 10,0

Пропіленгліколю 15,0

Гліцерину 15,0

Води очищеної 45 мл

Опис технологічного процесу виробництва бовтанки з кліндаміцином

У допоміжний контейнер відмірюють 45 мл води очищеної та в ній послідовно розчиняють 2,0 г кліндаміцину, 3,0 г МСМ, 1,0 г кислоти борної. Отриманий розчин проціджують у контейнер для відпуску та додають 10,0 г поліетиленгліколю, 7,5 г гліцерину, 15,0 г пропіленгліколю.

У ступці подрібнюють кислоту саліцилову у присутності 15 крап. спирту етилового 95%-го. Після випаровування спирту послідовно додають 3,0 г метронідазолу та 3,0 г цинку оксиду. Порошкову суміш ретельно подрібнюють спочатку в сухому вигляді, а потім за правилом Дерягіна з 7,5 г гліцерину. До отриманої пульпи додають частину комплексного розчину, формуючи суспензію. Готову суспензію переносять у контейнер для відпуску та закупорюють.

Контроль якості

Проводять усі види контролю, що застосовуються в аптечній практиці згідно вимогам ДФУ та СТ-Н МОЗУ 42-4.6: 2015.: органолептичний, фізичний,

письмовий, опитувальний, ідентифікацію лікарської речовини та визначають кількісний склад АФІ.

Фасування та маркування

Умови, термін зберігання, застосування. Термін зберігання бовтушки з кліндаміцином складає 30 діб при кімнатній температурі.

Застосування. Уражені вуграми ділянки шкіри протирати ватним диском, змоченим бовтанкою 1-2 рази на день. Тривалість лікування слід продовжувати до повного зникнення клінічних проявів захворювання. При занадто тривалому застосуванні можливий розвиток резистентності до препарату.

3.3 Визначення собівартості та конкурентоспроможності запропонованого засобу

За даними сайту <https://tabletki.ua/uk/> на території міста Харкова та Харківської області доступними є лише 2 позиції бовтанки з кліндаміцином, 2 аптеках мережі «Аптека №431», м. Харків. Препарат об'ємом 50 мл вартує 180,00 грн.

З метою визначення конкурентоспроможності нами була розрахована собівартість бовтанки для лікування акне екстемпорального виробництва об'ємом 50 мл. Розрахунки проводили виходячи з ринкової вартості інгредієнтів, без урахування тарифу за роботу фармацевта (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Визначення собівартості бовтанки для лікування акне екстемпорального виробництва

Інгредієнт	Мас. %	Кількість	Вартість, грн.
АФІ			
Кліндаміцин	2,0	1,0	2,8
Кислота саліцилова	3,0	1,5	6,75
Метронідазол	3,0	1,5	1,05
МСМ	3,0	1,5	0,96
Цинку оксид	3,0	1,5	0,6

Продовження табл. 3.5

Допоміжні речовини			
Кислота борна	1,0	0,5	0,07
Поліетиленгліколь	10,0	5,0	0,95
Пропіленгліколь	15,0	7,5	1,2
Гліцерин	15,0	7,5	4,95
Вода очищена	45,0	22,5	1,12
Тара	-	Флакони 50 мл	19,00
Усього:	100,0	50 мл	39,45

Отже, собівартість бовтанки для лікування акне екстемпорального виробництва без урахування тарифу на роботу фармацевта складає 39,45 грн. Така собівартість виробництва вірогідно забезпечуватиме конкурентоспроможність засобу із наявними препаратами промислового виготовлення, а також може бути альтернативою вже відомому засобу – бовтушки з кліндаміцином класичного складу.

Висновки до розділу 3

1. Проведено аналіз складу бовтанки з кліндаміцином, яка доступна за виготовленням аптекою 431 м. Харкова. Її класичний склад АФІ включає в себе кліндаміцин, кислоту саліцилову, метронідазол та сірку. З метою удосконалення складу нами було запропоновано замінити сірку осаджену на її похідне МСМ. Ця речовина має такі ж властивості як і сірка осаджена, але є водорозчинною, що полегшує технологічний процес виготовлення засобу. Також запропоновано додати цинку оксид для відновлення водно-сольовий балансу і стягнення пор шкіри.

2. Опрацьовано основні розділи технологічної інструкції бовтанки з кліндаміцином удосконаленого складу для подальшого впровадження у роботу низки аптек технологічного профілю.

3. Для засобу розробленого складу було проведено розрахунки собівартості та конкурентоспроможності. Встановлено, що собівартість бовтанки для лікування акне екстемпорального виробництва без урахування тарифу на роботу фармацевта складає 39,45 грн. Така собівартість виробництва вірогідно забезпечуватиме конкурентоспроможність засобу із наявними препаратами промислового виготовлення, а також може бути альтернативою вже відомому засобу – бовтушки з кліндаміцином класичного складу.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо причин та механізмів виникнення вугрової хвороби. Вивчено сучасні підходи до терапії захворювання, вони включають призначення різних системних і топічних препаратів, які впливають на різні ланки патогенезу акне.

2. Вивчено сучасні підходи до терапії захворювання, вони включають призначення різних системних і топічних препаратів, які впливають на різні ланки патогенезу акне.

3. Виходячи з отриманих даних, поєднання таких АФІ як кліндаміцину, сірки, метронідазолу, цинку оксиду та саліцилової кислоти забезпечить комплексну антивугрову дію, а саме: потужну антибактеріальну (кліндаміцин, метронідазол), кератолітичну і десквамативну (кислота саліцилова), протизапальну (МСМ, цинку оксид) активності.

4. Описано властивості та наведено характеристики об'єктів дослідження, зокрема, активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, що використовувались при проведенні експериментальної частини з розробки удосконаленого складу бовтанки з кліндаміцином екстемпорального виготовлення. Обрані і описані методики проведення органолептичних, фармакотехнологічних та статистичних випробувань, які використовувались при проведенні експериментальної частини.

5. Проведено аналіз складу бовтанки з кліндаміцином, яка доступна за виготовленням аптекою 431 м. Харкова. Її класичний склад АФІ включає в себе кліндаміцин, кислоту саліцилову, метронідазол та сірку. З метою удосконалення складу нами було запропоновано замінити сірку осаджену на її похідне МСМ. Ця речовина має такі ж властивості як і сірка осаджена, але є водорозчинною, що полегшує технологічний процес виготовлення засобу. Також запропоновано додати цинку оксид для відновлення водно-сольовий балансу і стягнення пор шкіри.

6. Опрацьовано основні розділи технологічної інструкції бовтанки з кліндаміцином удосконаленого складу для подальшого впровадження у роботу низки аптек технологічного профілю.

7. Для засобу розробленого складу було проведено розрахунки собівартості та конкурентоспроможності. Встановлено, що собівартість бовтанки для лікування вугрової хвороби екстемпорального виробництва без урахування тарифу на роботу фармацевта складає 39,45 грн. Така собівартість виробництва вірогідно забезпечуватиме конкурентоспроможність засобу із наявними препаратами промислового виготовлення, а також може бути альтернативою вже відомому засобу – бовтушки з кліндаміцином класичного складу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. Т. 2. 724 с.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
3. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 10.12.2020).
4. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 13 с. (Стандарт МОЗ України).
5. Мармоза А. Т. Статистика : підручник. Київ : КПТ, 2009. 896 с.
6. Статистика : підручник / С. С. Герасименко та ін. ; під наук. ред. С. С. Герасименка. 2–е вид., перероб. і доп. Київ : КНЕУ, 2000. 467 с.
7. Теорія статистики : навч. посіб. / Г. І. Мостовий та ін. Харків : Вид–во Хар. ПІ УА ДУ «Магістр», 2002. 300 с.
8. British national formulary: BNF 69. British Medical Association. 2015. 801 p.
9. Characterization of the suspension stability of pharmaceuticals using a shadowgraphic imaging method / Hui Wang et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018. Vol. 548, Iss 2. P.128-138.
10. Computer-aided molecular design in the continuous-molecular targeting framework using group-contribution PC-SAFT / M. Lampe et al. *Computers Chemical Engineering*. 2015. Vol. 81, Iss 4. P. 278-287.

11. Dermatologic Effects of Selumetinib in Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1: Clinical Challenges and Therapeutic Management / P. Borgia et al. *Clinikal Medicine*. 2024. Iss 6. 1792 P.
12. *Dermatology*. 2nd ed. / O. Braun-Falco. Springer Science & Business Media. 2012. 1853 p.
13. *Dermatology: how to manage acne vulgaris* / A. K. Leung et al. *Drugs Context*. 2021. Iss 8-6. P. 8–6.
14. Eichenfield D. Z, Sprague J., Eichenfield L. F. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA*. 2021. Iss 20. P. 2055-2067.
15. *European Pharmacopoeia*. 8th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2015. 6111 p.
16. Haider A., Shaw C. Treatment of acne vulgaris. *JAMA*. 2004. Vol. 292, Iss 6. P. 726-35.
17. Hamblin M., Abrahamse H. Inorganic Salts and Antimicrobial Photodynamic Therapy: Mechanistic Conundrums? *Molecules*. 2018. Vol. 23, Iss 12. P. 3190.
18. Hamilton R. *Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2015 Deluxe Lab-Coat Edition*. 2015. Jones & Bartlett Learning. 510 P.
19. Integrated design of emulsified cosmetic products: A review, *Chemical Engineering Research and Design* / Calvo Fernando et al. 2020. Vol. 161. P. 279-303 <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2020.07.014> (Data of access: 22.10.2021).
20. Jaiswal S, Jawade S, Madke B, Gupta S. Recent Trends in the Management of Acne Vulgaris: A Review Focusing on Clinical Studies in the Last Decade / S. Jaiswal et al. *Cureus*. 2024. Vol. 16, Iss 3. P. 565–596.
21. Joseph K. H., Hadzija Ma Boka. *Basic Physical Pharmacy*. 2012. Jones & Bartlett Publishers. 596 P.
22. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review / F. L. Hamilton et al. *British Journal of Dermatol*. 2009. Vol. 160, Iss 6. P. 1273-1285.

23. Leitch C. S, Leitch A. E, Tidman M. J. Quantitative evaluation of dermatological antiseptics. *Clin Exp Dermatol*. 2015. Vol. 40, Iss 8. P. 912-915.
24. Liao Y. A literature review of theoretical models for drop and bubble breakup in turbulent dispersions. *Chemical Engineering Science*. 2009. Vol. 64, Iss 15. P. 3389-3406.
25. Liao Y. A literature review on mechanisms and models for the coalescence process of fluid particles. *Chemical Engineering Science*. 2010. Vol. 65, Iss 10. P. 2851-2864.
26. Light therapies for acne: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments / J. Barbaric et al. *British Association of Dermatologists*. 2018. Iss 178(1). P. 61-75.
27. Măgeruşan Ş. E, Hancu G., Rusu A. A. Comprehensive Bibliographic Review Concerning the Efficacy of Organic Acids for Chemical Peels Treating Acne Vulgaris. *Molecules*. 2023. Vol. 28, Iss 20. P. 7219.
28. Mayba J. N, Gooderham M. J. A Guide to Topical Vehicle Formulations. *Cutan Med Surg*. 2018 Vol. 22, Iss 2. P. 207-212.
29. Michael Aulton E., Kevin Taylor M. G. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 3rd ed. Edinburgh ; London ; New York : Churchill Livingstone, 2007. 717 p.
30. Selective leaching process for the recovery of copper and zinc oxide from copper-containing dust / Jun-Yi Wu et al. *Environ Technol*. 2015. Vol. 36, Iss 23. P. 2952-2958.
31. Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne / Haibo Liu et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. Vol. 5, Iss 5. P. 1368.
32. World Health Organization (2019). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list. 2019. Geneva: World Health Organization. hdl:10665/325771. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (Date of access: 12.10.2022).

ДОДАТКИ





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

17-19 квітня 2024 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2024

УДК 615.1

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владимирова І. М.
Укладачі: Зуйкіна Є. В., Боднар Л. А., Сурікова І. О.,

Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (17-19 квітня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – 475 с.

Збірка містить матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів, які представлені за пріоритетними напрямками науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету. Розглянуто теоретичні та практичні аспекти синтезу біологічно активних сполук і створення на їх основі лікарських субстанцій; стандартизації ліків, фармацевтичного та хіміко-технологічного аналізу; вивчення рослинної сировини та створення фітопрепаратів; сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури; біотехнології у фармації; досягнень сучасної фармацевтичної мікробіології та імунології; доклінічних досліджень нових лікарських засобів; фармацевтичної опіки рецептурних та безрецептурних лікарських препаратів; доказової медицини; сучасної фармакотерапії, соціально-економічних досліджень у фармації, маркетингового менеджменту та фармакоекономіки на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів; управління якістю у галузі створення, виробництва й обігу лікарських засобів; суспільствознавства; фундаментальних та мовних наук.

УДК 615.1

© НФаУ, 2024

Секція 5

«БЮФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Великою перевагою використання мазей є зволожуюча основа, що допомагає зволожувати шкіру навколо носа та всередині, навіть при використанні препаратів, що можуть пересушувати слизову. Пластичність та консистенція мазей дозволяє використовувати їх для швидшого всмоктування діючої речовини в слизову оболонку носа.

Мазі з гідрокортизону ацетатом зазвичай використовують при дерматиті, псоріазі та екземі. Його перевагами є довгий процес напіврозкладання в організмі, що може значно зменшити частоту використання препарату до декількох разів на тиждень. І завдяки зволожуючій основі мазі, така дія набагато полегшить лікування алергічного риніту з алергічним дерматитом.

Для виробництва назальних мазей на основі гідрокортизону ацетату можна застосувати кілька технологій. Одним з підходів є змішування гідрокортизону ацетат із відповідною основою для мазі, наприклад вазелін або вазеліново-ланолінова основа. Іншою технологією є використання емульсійних або мікроемульсійних систем, де гідрокортизону ацетат диспергують у масляній основі та стабілізують поверхнево-активною речовиною. Це забезпечує контрольоване вивільнення та покращене проникнення гідрокортизону ацетату в тканини носа. Крім того, введення мукоадгезивних полімерів може збільшити час утримання та контакту назальної мазі зі слизовою оболонкою носа, що збільшить ефективність лікування.

Окрім полегшення симптомів, екстемпоральні назальні мазі також можуть відігравати певну роль у лікуванні алергічних тригерів. Деякі назальні мазі містять інгредієнти, які створюють бар'єр на слизовій оболонці носа, допомагаючи запобігти потраплянню алергенів у носові проходи та викликанню алергічних реакцій. Це може бути особливо корисно для людей з алергічним ринітом, оскільки це може допомогти зменшити частоту та тяжкість симптомів шляхом мінімізації впливу алергенів.

При лікуванні алергічного дерматиту протизапальні екстемпоральні назальні мазі можуть полегшити такі симптоми, як почервоніння, набряк і свербіж. Доставляючи ліки безпосередньо на уражену шкіру, ці мазі можуть допомогти зменшити запалення та заспокоїти дискомфорт, сприяючи загоєнню та покращуючи загальний стан шкіри.

Висновки. Таким чином, ринок фармацевтичних препаратів в Україні недостатньо насичений назальними мазями. Їх використання зможе урізноманітнити ринок препаратів для лікування алергічного риніту, ускладненого алергічним дерматитом. Назальні мазі мають велику кількість використань, що може мінімізувати вірогідність побічних ефектів, що мають назальні спреї та краплі. Уведення гідрокортизону ацетату до складу назальної мазі має велике значення через його позитивний вплив на слизову оболонку носа. Це полегшить розробку нових методів лікування алергічного риніту, що не вимагатимуть використання спреїв і збереження зволоженої слизової оболонки.

**ПЕРСПЕКТИВИ УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ БОВТУШКИ З КЛІНДАМЦІНОМ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АКНЕ**

Кметик Ю.В.

Науковий керівник: проф. Семченко К.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

tolochko.kv@gmail.com

Вступ. Екстемпоральні ЛП мають низку вагомих переваг у порівнянні з промисловими, зокрема: індивідуальний вибір лікарських речовин; можливість підібрати дозу для кожного

XXX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

окремого пацієнта з урахуванням усіх його особливостей (наявність супутньої патології та хронічних хвороб, алергічні реакції, вікові та статеві особливості тощо); раціональна ЛФ; відсутність консервантів і барвників; доступна ціна та ін.

Мета дослідження. Метою даного дослідження є визначення шляхів удосконалення складу бовтушки з кліндаміцином для лікування акне.

Матеріали та методи. При проведенні досліджень користувались методами наукового аналізу літературних джерел та узагальнення отриманих результатів.

Результати дослідження. Класичний склад бовтушки з кліндаміцином, яка доступна за замовленням на сайті <https://tabletki.ua/> за виготовленням аптекою 431 м. Харкова, включає в себе наступні АФІ:

- кліндаміцин 2% характеризується широким спектром антимікробної дії, ефективний до відносної більшості грампозитивних, грамнегативних та деяких анаеробних мікроорганізмів. Особливо активний щодо *Propionibacterium acnes* та стафілококів, стійких до інших антибіотиків.;
- кислота саліцилова 3% має кератолітичну та десквамативну дію;
- метронідазол 3% має високу активність щодо облигатних анаеробних бактерій (споро- та неспороутворюючих), а також найпростіших і кліщів роду *Demodex*;
- сірка 6% знижує вироблення шкірного сала, має протипаразитарну активність;
- допоміжні речовини: кислота борна, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин, вода очищена.

Дана бовтушка являє собою суспензію для зовнішнього використання. З метою удосконалення складу та подальшої розробки технологічної інструкції на лікарський засіб нами було запропоновано замінити сірку осаджену на її похідне – метилсульфонілметан (МСМ), ще відомий як сірка водорозчинна. МСМ має потужну себорегулюючу дію, стимулює загоєння ран та опіків, знімає набряки та почервоніння, детоксифікує шкіру, сприяє синтезу колагену, кератину та глікозоаміногліканів, має протизапальну дію, посилює кровообіг та насичення шкіри киснем, сприяє регенерації клітини, є потужним антиоксидантом, має вологостримуючу дію. Її поєднання з цинку оксидом допоможуть шкірі відновити водно-сольовий баланс і стягнуть пори.

Отже, запропонований нами удосконалений склад бовтушки для лікування акне описано в табл. 1.

Таблиця 1

Склад бовтушки для лікування акне екстемпорального виробництва

Інгредієнт	Мас. %
АФІ	
Кліндаміцин	2,0
Кислота саліцилова	3,0
Метронідазол	3,0
МСМ	3,0
Цинку оксид	3,0
Допоміжні речовини	
Кислота борна	1,0
Поліетиленгліколь	10,0
Пропіленгліколь	15,0
Гліцерин	15,0
Вода очищена	45,0
Усього:	100,0

Секція 5

«БЮФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Висновки. Опрацьовано перспективи удосконалення складу бовтушки з кліндаміцином шляхом заміни сірки осадженої на МСМ та введення цинку оксиду.

ВИБІР ОСНОВИ ДЛЯ РОЗРОБКИ СУПОЗИТОРІВ НА ОСНОВІ СИНТЕТИЧНОГО АФІ МЕЛОКСИКАМУ

Пруднікова А.В.

Науковий керівник: проф. Семченко К.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

tolochko.kv@gmail.com

Вступ. Мелоксикам – це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП), який використовується для лікування болю, запалення та жару. Він випускається у різних формах, включаючи супозиторії. Розробка нового препарату потребує ретельного вибору основи, щоб забезпечити оптимальну ефективність, стабільність та безпечність продукту.

Ревматизм – це системне запальне захворювання, яке вражає сполучну тканину, включаючи суглоби, серце, шкіру та нервову систему. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку на ревматизм захворює 15-25 мільйонів людей. Ревматизм є однією з 10 основних причин смерті у дітей віком від 5 до 15 років.

Мета дослідження. Метою даного дослідження є вибір та порівняння різних допоміжних речовин для розробки супозиторіїв на основі мелоксикаму з протизапальною дією.

Матеріали та методи. У процесі роботи було проведено аналіз літературних джерел та вітчизняного ринку лікарських засобів.



Рис. 1. Вітепсол (Witepsol)

Результати дослідження. На даний момент існує два основних типи основ для супозиторіїв: жирові основи: тверді жири (какао масло, спермацет), Вітепсол (рис. 1), гліцериди жирних кислот та полімерні основи: поліетиленоксид (ПЕО), поліетиленгліколь (ПЕГ), полівінілпіролідон (ПВП).

Недолік ПЕО як основи для супозиторіїв полягає в тому, що вона викликає зневоднення слизової оболонки прямої кишки.