

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет фармацевтичних технологій та менеджменту**  
**кафедра аптечної технології ліків**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: «**ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ  
МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТИТІВ ТА ЗАПАЛЬНИХ  
ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ**»

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи Фм20(3,10д)-01  
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Вікторія ЛИЩЕНКО

**Керівник:** асистент кафедри аптечної технології ліків,  
докт. філ. Єлизавета ЗУЙКІНА

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти, завідувачка  
кафедри біотехнології д.фарм.н., професор  
Наталя ХОХЛЕНКОВА

## АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проаналізовано сучасні технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів. Наведено напрямки удосконалення екстемпоральних мазей шляхом застосування нових сучасних емульсійних основ. Розглянута стадійність, етіопатогенетичні особливості розвитку дерматологічних захворювань. Запропоновано склад та технологію екстемпоральної мазі для лікування дерматитів та запальних захворювань шкіри. Робота викладена на 50 сторінках, включає 5 таблиць, 6 рисунків, 36 джерел літератури та 1 додаток.

*Ключові слова:* емульсійна основа, екстемпоральні лікарські засоби, м'які лікарські форми

## ANNOTATION

The qualification work analyzes the modern technological aspects of the creation of semi-solid dosage form. The directions of improvement of extemporaneous ointments by using new modern emulsion bases are given. The stages and etiopathogenetic features of dermatologic diseases are considered. The composition and technology of extemporaneous ointment for the treatment of dermatitis and inflammatory skin diseases are proposed. The work is presented on 50 pages, includes 5 tables, 6 figures, 36 references and 1 appendix.

*Key words:* emulsion base, extemporaneous drugs, semi-solid dosage form

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....</b>	<b>4</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>5</b>
<b>РОЗДІЛ I ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>8</b>
1.1 Етіологія дерматологічних захворювань та їх наслідки.....	8
1.2 Сучасний стан виготовлення екстемпоральних лікарських препаратів..	14
1.3. Сучасні підходи до застосування допоміжних речовин у складі дерматологічних лікарських засобів.....	17
Висновки розділу 1.....	22
<b>РОЗДІЛ II ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>23</b>
2.1. Об'єкти дослідження.....	23
2.2. Методи досліджень.....	26
Висновки розділу 2.....	29
<b>РОЗДІЛ III ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ</b>	<b>30</b>
<b>ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МАЗІ НА ЕМУЛЬСІЙНІЙ ОСНОВІ.....</b>	<b>30</b>
3.1 Експериментальне обґрунтування вибору основи-носія.....	30
3.2 Аналіз популярних екстемпоральних прописів дерматологічних лікарських засобів. Обґрунтування вибору діючої речовини.....	35
3.3 Експериментальне обґрунтування технології введення АФІ до складу екстемпоральної мазі на емульсійній основі.....	42
3.4 Технологічна схема виготовлення емульсійної мазі в умовах аптек.....	45
Висновки розділу 3.....	49
<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....</b>	<b>50</b>
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>51</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>56</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ВООЗ – Всесвітня організація охорони

ГЛЗ - готові лікарські засоби

ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс

ДР – допоміжна речовина

ДСТУ – Державний стандарт України

ДФУ 2.0 – Державна фармакопея України, 2-е видання у трьох томах

ЄФ – Європейська фармакопея

ЕЛЗ – екстемпоральні лікарські засоби

ЕЛФ – екстемпоральна лікарська форма

ЛД – летальні дози

ЛЗ – лікарський засіб

ЛР – лікарські речовини

ЛФ – лікарська форма

МЛЗ – м'які лікарські засоби

МЛФ – м'які лікарські форми

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

ВР – Британська фармакопея

CAS – хімічна реферативна служба

FDA – Управління з продовольства і медикаментів США

INCI – Міжнародна номенклатура косметичних інгредієнтів

USP – Фармакопея США

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Сьогодні в медицині використовуються різноманітні за характером та призначенням лікарські засоби. Проте, потреба в нових, ефективних і доступних лікарських препаратах, які володіють протизапальною, репаративною дією та можуть використовуватися для лікування ран, трофічних виразок, запальних процесів різною етіології є досить вагомим з урахуванням потреб сьогодення.

Ураження шкірних покривів людини будь-якого типу та ступеня тяжкості може значним чином погіршити якість життя. За останні роки у зв'язку з важким політичним становищем, обумовленим веденням активних бойових дій в Україні, тяжкість та частота ранових уражень зросла у сотні разів. Тому важливим та актуальним питанням є розробка нових та удосконалення вже існуючих лікарських форм екстемпорального виробництва репаративної дії.

Проблеми екстемпорального виготовлення в Україні обумовлені розширенням асортименту готових лікарських засобів (ГЛЗ), через що багато аптек не витримують конкуренції та вимушені зачиняти рецептурно-виробничий відділ й займатися лише реалізацією ліків. Також на це впливає не конкурентоспроможність самих лікарських форм, що не відповідають споживчим тенденціям сьогодення.

Одним з важливих завдань фармації сьогодні є забезпечення населення економічно доступними, якісними лікарськими засобами екстемпорального виробництва.

Фармакотехнологічні дослідження, спрямовані на створення відповідних лікарських форм, що дозволять забезпечити лікувально-профілактичний ефект при різних патологічних процесах і розширити область клінічного застосування вітчизняних лікарських препаратів з використанням нових, ефективних мазевих основ є нагальними та необхідними.

**Мета дослідження.** Обґрунтування складу екстемпоральної мазі для лікування дерматитів та запальних захворювань шкіри.

**Завдання дослідження:**

- проаналізувати й узагальнити дані літератури з питань стадійності, етіопатогенетичних особливостей дерматологічних захворювань та їх наслідки;
- провести дослідження сучасного стану виготовлення екстемпоральних лікарських препаратів;
- вивчити сучасні підходи до застосування допоміжних речовин у складі дерматологічних лікарських засобів;
- обґрунтувати вибір допоміжних речовин у складі емульсійної основи мазі;
- розробити технологічну схему виготовлення емульсійної мазі в умовах аптек.

**Предмет дослідження.** Дослідження з розробки складу та технології екстемпоральної мазі для лікування дерматитів та запальних захворювань шкіри.

**Об'єкти дослідження.** Кислота борна, Вінілін (Бальзам Шостаковського), Emulpharma 1000 (цетеариловий спирт, гліцерил стеарат, сорбітан стеарат, цетеариловий глюкозид), вода очищена.

**Методи дослідження.** Інформаційно–пошукові, інформаційно–аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні.

**Практичне значення отриманих результатів** На підставі проведених досліджень обрано АФІ та допоміжні речовини для розробки складу екстемпоральної емульсійної мазі для лікування дерматитів та запальних захворювань шкіри.

**Практичне значення отриманих результатів** Обґрунтовано склад та запропонована технологія екстемпоральної мазі на емульсійній основі для лікування дерматитів та запальних захворювань шкіри.

**Елементи наукових досліджень.** Проведені дослідження реологічних параметрів розробленої мазі.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Основні положення кваліфікаційної роботи викладені та обговорені у матеріалах IV Всеукраїнській науково–практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (6–7 грудня 2023 рік, м. Харків) з виступом на секційному засіданні кафедри в рамках даної конференції який був відзначений дипломом другого ступеня.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 3–х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків.

Робота викладена на 50 сторінках, включає 5 таблиць, 6 рисунків, 36 джерел літератури та 1 додаток.

## РОЗДІЛ І ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Етіологія дерматологічних захворювань та їх наслідки

Шкіра людини – найбільший орган людського тіла, він взаємодіє із зовнішнім середовищем і адаптується до нього, захищаючи її від дії агресивних чинників. Крім зовнішнього фізичного бар'єру шкіри (рогового шару), мікробний бар'єр коменсальної і транзитної мікрофлори захищає шкіру від механічних і хімічних подразнень.

Мікробіом шкіри відіграє найважливішу роль у підтримці здоров'я людини, порушення його балансу може призвести до шкірних захворювань. Шкірний бар'єр також охоплює хімічні та імунологічні захисні дії, такі як антимікробні пептиди, що вивільняються кератиноцитами, і присутність гемопоетичних клітин, включно з Т-клітинами, природними кілерами та опасистими клітинами. У сукупності ці клітини і мікробіота створюють динамічний шкірний бар'єр.

Епідермісом називається зовнішній епітеліальний шар шкіри, що складається з базального або зародкового, шипуватого, зернистого, блискучого, рогового шару. Складовими клітинами епідермісу є кератиноцити, які оновлюються кожні 3-4 тижні (залежно від типу шкіри).

Шар епідермісу від дермального шару розділяє між собою базальна мембрана. Завдяки цій мембрані відбувається живлення епідермісу за рахунок транспорту поживних речовин та продуктів обміну у міжклітинній рідині епідермісу та капілярної сітки сосочкового шару дерми [19].

Дерма являє собою волокнистий шар, що складається з еластичних, ретикулярних та колагенових волокон, які виконують функцію каркаса, завдяки якому забезпечується пружність, міцність та еластичність шкіри. Між гіподермою і дермою (підшкірною жировою клітковиною) відсутня чітка межа поділу, як у випадку дерми та епідермісу. Товщина дерми варіюється у межах 0,5–5 мм. До складу дерми входять наступні клітинні елементи: лейкоцити, фібробласти, макрофаги, тучні клітини. Загалом дерму поділяють на два шари, а саме сосочковий та сітчастий, чіткої межі між якими не спостерігається.



Окрім клітинних елементів, міжклітинної речовини та волокон, складовими компонентами дермального шару є кровоносні та лімфатичні судини, нерви, сальні та потові залози, волосяні цибулини. Основними клітинними елементами є фіброцити і фібробласти, тканинні базофіли, плазматичні клітини [1].

Гіподерма або підшкірна жирова клітковина – це третій шар шкіри, що складається з ретикулярних, еластичних і колагенових волокон, а також жирової тканини. Товщина гіподерми варіюється в залежності від ділянки тіла, крім того, вона більш товста на дорсальних (зовнішніх) і розгинальних поверхнях, а тонша на вентральних (внутрішніх) і згинальних поверхнях.

Клітинні елементи шкірі відіграють важливу роль до них можна віднести: лімфоцити, макрофаги, еозинофільні лейкоцити, плазматичні клітини, а також клітини нервів та судин. В цитоплазмі найбільш широко представлені фібробласти, що містять фібрили та є основним видом клітин, які синтезують колаген, з якого надалі формуються колагенові волокна. Фібробласти разом з волокнами та основною речовиною відіграють важливу роль при загоєнні ран. Контракцію країв рани забезпечують міофібробласти.

Окрім гіалуронової кислоти, глікозаміноглікани зв'язуються з білками, утворюючи протеоглікани, які виконують численні функції, а саме, створюють гідратований простір між клітинами та відіграють важливу роль у регуляції процесів диференціювання та регенерації.

Факторами росту можуть бути невеликі молекули типу пептидів чи стероїдів або білки. Класифікувати поліпептидні фактори росту за первинною структурою можливо на: фактори росту фібробластів, епідермальні фактори росту, трансформуючі фактори росту, цитокіни, фактори росту тромбоцитів, колонієстимулювальний фактор росту макрофагів та гранулоцитів.

Вплив агресивних факторів навколишнього середовища, таких як УФ-випромінювання, тверді частинки, вологість і температура, а також вітер, або помилки у догляді за шкірою можуть пошкодити захисну оболонку рогового шару та порушити його фізіологічний баланс, спричиняючи утворення води,

втрата та подальшу лущення, сухість або розтріскування шкіри.

Стрес також може значно знизити синтез колагену I (пов'язаного з міцністю і пружністю шкіри) і еластину (пов'язаного з м'якістю і еластичністю шкіри). Адекватне зволоження і здорова трансепідермальна втрата води також мають основоположне значення для підтримки неушкодженого захисту шкіри, а регулярне використання місцевих пом'якшувальних засобів спрямоване на зволоження шкіри та сприяння її відновленню, щоб захистити її від негативних фізичних подразників. Пом'якшувачі шкіри діють в основному трьома способами: доповнюючи вміст води завдяки застосуванню гігроскопічних інгредієнтів, таких як сечовина, гіалуронова кислота та сорбіт, зниження трансепідермальної втрати води завдяки застосуванню оклюзійних речовин, таких як нафта, мінеральна олія або бджолиний віск, та формування щита для згладжування нерівної поверхні, спричиненої відшаруванням корнеоцитів (тобто гліцерину). Природні зволожувальні фактори шкіри, розташовані в роговому шарі, відповідають за поглинання й утримання води. Склад пом'якшувального засобу разом із функціональною технологією, такою як гідратація, постбіотик, система доставки тощо, можуть впливати на проникнення або/та ефективність конкретного продукту, впливаючи на зволожувальні фактори шкіри.

Захворювання шкіри є важливою проблемою громадського здоров'я. Вони вражають від 30% до 70% людей у всьому світі. В світі вивчається понад 3000 шкірних захворювань серед яких як гострих, так і хронічних, вони вражають людей різних соціальних умов та віку. Серед них можуть бути небезпечні для життя, наприклад рак шкіри. Вони призводять до важких погіршення якості життя та витрат.

Серед захворювань шкіри, що супроводжуються запаленням, найпоширенішим є дерматит. Атопічний дерматит, який є хронічним захворюванням, зазвичай проявляється у вигляді запалених плям на обличчі, шиї, тулубі або кінцівках. Він має тенденцію до епізодичних загострень, після яких може спостерігатися тривалий час ремісії.

Екзема, як запальне захворювання шкіри, є результатом нейроалергічних процесів і характеризується рецидивуючим та стійким перебігом без тривалих ремісій. Займаючи 40–50 % усіх алергічних дерматозів, вона вважається одним з найпоширеніших захворювань шкіри серед людей похилого та літнього віку.

Сучасні уявлення вказують на те, що розвиток екземи пов'язаний з сенсibiliзацією до мікробних антигенів на тлі змін у нейроендокринній та імунній системах, а також порушення функцій шлунково-кишкового тракту. Початок захворювання визначається сенсibiliзацією шкіри до бактеріальних агентів. При мікробній екземі спостерігається виражена підвищена реактивність шкіри до компонентів епідермісу та стрептококів, а також антигенів цільної шкіри та стафілококів. Часті випадки переходу хронічних дифузних уражень шкіри у мікробну екзему пов'язані зі збільшеною специфічною реактивністю організму не тільки до піококів, але і до компонентів власної шкіри. Лікування мікробної екземи включає комплексні підходи, що враховують як внутрішні, так і зовнішні фактори, а також використання методів неспецифічної патогенетичної терапії, зокрема антигістамінних препаратів.

Псоріаз – це складне хронічне запальне захворювання, яке характеризується збільшеною кількістю кератиноцитів у верхньому шарі шкіри (епідермісі) та швидким оновленням клітин. У розвитку псоріазу відіграють роль різноманітні чинники, такі як екологічні, генетичні та імунологічні. Це захворювання найчастіше проявляється у вигляді плям на шкірі ліктів, колін, волосистої частини голови, попереково-крижової області, міжсідничних щілин та голівці статевого члена. Приблизно у 30 % випадків псоріаз також супроводжується ураженням суглобів. План лікування враховує розмір та локалізацію уражень на шкірі, наявність або відсутність артриту, а також товщину бляшок та лусочок.

Акне є хронічним захворюванням, пов'язаним з діяльністю сальних залоз, що найчастіше проявляється в підлітковому віці. Його характеризує гіперпродукція шкірного сала, порушення процесів кератинізації фолікул та

інфікування бактерією *Cutibacterium acnes* (раніше відомою як *Propionibacterium acnes*).

Акне є одним з найпоширеніших захворювань, як показують дані різних авторів, від 80 до 95 % людей хоча б раз у своєму житті стикалися з цією проблемою. Зазвичай, акне з'являються у підлітковому періоді, коли сальні залози починають активно працювати, зазвичай від 10 до 17 років у дівчат та від 12 до 19 років у хлопців. Однак, акне може виникнути і у значно пізнішому віці, навіть після 25 років. Це захворювання однаково часто спостерігається як у чоловіків, так і у жінок, проте у чоловіків воно частіше протікає важче.

Жінки у період менопаузи (старше 45 років) часто стикаються з проблемою акне, і це не просто випадковість. Однією з причин появи цього захворювання є порушення гормонального балансу. Навіть у новонароджених можна спостерігати акне через те, що в крові дитини присутні материнські гормони. Це єдиний фактор, який може викликати висипання на шкірі немовляти відразу після народження. Такий вид акне не потребує спеціального лікування, оскільки гормони швидко виводяться з організму дитини, і шкіра відновлюється самостійно. Точна інформація про поширеність акне серед населення України відсутня. Вплив акне на якість життя пацієнтів включає фізичний, емоційний та соціальний аспекти суттєва. Важливо зауважити, що це захворювання переважно виникає у підлітковому віці, коли емоційна нестабільність є найвищою. Оскільки висипання зазвичай з'являються на відкритих частинах шкіри, їх присутність сприймається як значна неприємність у житті, що значно впливає на соціальну адаптацію молодих людей та часто призводить до депресії та навіть суїцидальних міркувань. Патогенетичні чинники, що сприяють розвитку акне, включають патологічний гіперкератоз фолікул, збільшену активність сальних залоз, присутність бактерії *Cutibacterium acnes* та запалення. Це захворювання, як правило, пов'язане з гіперандрогенією, яка виникає внаслідок не лише підвищеного синтезу та виділення андрогенів залозами, але й зниженої концентрації тестостеронестрадіолзв'язуючого глобуліну в плазмі крові, утворення 5-

альфа-дегідротестостерону та інших активних метаболітів тестостерону в тканинах, підвищеної чутливості рецепторів у реагуючих клітинах з подальшою зміною внутрішньоклітинної динаміки гормонів та затримки виведення андрогенів з організму. Дослідження рівня статевих гормонів показали, що різні ендокринні порушення, які викликають абсолютну або відносну гіперандрогенію, спостерігаються у 89 % пацієнтів з акне середньої тяжкості та практично у всіх хворих на важку форму вугрової хвороби.

Значну роль у розвитку цього захворювання відіграють бактерії *Cutibacterium acnes*, які виконують наступні функції: розщеплюють шкірний сік, що має інфекційну активність у вигляді жирних кислот; виробляють різні хемоатрактанти, що проникають крізь стінку фолікула, створюючи навколо нього запал і приваблюючи лейкоцити. Лейкоцити, у свою чергу, під впливом антитіл до *Cutibacterium acnes* та комплементу, виділяють лізосомальні ферменти, що пошкоджують зовнішню стінку фолікула; виробляють липазу, яка розкладає тригліцериди шкірного сіку на агресивні вільні жирні кислоти, що завдають ураження внутрішній стінці фолікула; а також синтезують ряд ферментів (таких як протеази, ліпаза, лецитиназа, фосфоліпаза, нейрамінідаза та інші), здатних руйнувати епітелій фолікул.

Роль мікроорганізмів у формуванні акне не лише полягає в розмноженні *Cutibacterium acnes*, а також в діяльності *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pityrosporum*, *Pityrosporum ovale*, мікрококів та інших. У той же час, імунологічна реакція на бактеріальний фактор грає не менш важливу роль у формуванні вугрової хвороби. Залежно від важкості висипань, акне може класифікуватися як легке, середньо тяжке або тяжке.

Для легкої форми акне характерно виникнення невеликої кількості комедонів, папул та пустул на обмежених ділянках шкіри, при цьому не спостерігаються значні зміни на шкірі.

У середньо тяжких формах акне виявляється велика кількість комедонів, папул і пустул, а також декілька глибоких інфільтратів, які можуть залишати рубці та пігментні плями.

Важка форма акне характеризується широким поширенням комедонів, папул і пустул, а також значною кількістю глибоких інфільтративних змін, що можуть залишати видимі рубці.

Отже, на сьогоднішній день інфекційно-запальні дерматологічні захворювання лишаються серйозною проблемою для людей. Патогенез цих захворювань є складним і мультифакторним процесом, що обумовлений різними етіологічними чинниками [32]. Вони можуть впливати не лише на шкіру, але й на багато інших органів і систем організму. Тому успішне лікування може бути досягнуте лише за умови врахування всіх аспектів патогенезу. Лікування дерматологічних захворювань залишається актуальною проблемою сучасної медицини і фармацевтики, і вимагає комплексного підходу до терапії, охоплюючи всі аспекти хвороби.

## **1.2 Сучасний стан виготовлення екстемпоральних лікарських препаратів**

Виготовлення ліків в аптеці – важливий компонент фармацевтичної практики та цінна фармацевтична послуга, що є невід’ємною частиною сучасної системи охорони здоров’я. Індивідуалізованим підходом до фармацевтичної опіки пацієнтів з орфанними захворюваннями, дітей, людей похилого віку та пацієнтів, які потребують спеціального індивідуального дозування та унікальних комбінацій діючих і допоміжних речовин, екстемпоральне виготовлення вирішує нагальні питання поліпшення лікарського забезпечення населення.

У сучасній практиці виробництва лікарських форм за кордоном, екстемпоральне виробництво полягає у змішуванні та поєднанні активних фармацевтичних інгредієнтів. Лікарі складають рецептури спеціально для кожного пацієнта, враховуючи конкретну патологію та особливості його фізіологічного стану [30]. Цей підхід передбачає постійний індивідуальний догляд за пацієнтом, спрямований на задоволення його терапевтичних потреб, особливо при рідкісних захворюваннях, серед педіатричних та геріатричних

пацієнтів. Також важливою є можливість індивідуального дозування або комбінації активних інгредієнтів, яку не завжди можна забезпечити за допомогою лікарських засобів промислового виробництва. Це формує та підтримує закордонний екстемпоральний ринок. З професійної перспективи, екстемпоральні лікарські форми є важливим елементом аптечної практики, що відображає високий професійний статус фармацевтів. У США виготовлення як стерильних, так і нестерильних екстемпоральних препаратів у державних аптеках регулюється відповідними розділами Фармакопеї США (USP) [27, 28]. Використання екстемпоральних форматів дуже поширене в США, зокрема для лікування сонячних опіків, бородавок та кремів проти старіння. Ці препарати розширюють асортимент м'яких лікарських форм, що випускаються в аптеках, шляхом комбінування необхідних компонентів у одній лікарській формі, що дозволяє посилити дію кожного з активних фармацевтичних інгредієнтів [21].

В Україні спостерігається зменшення зацікавленості у розвитку екстемпоральної рецептури через розширення доступу до готових лікарських засобів. Це призвело до закриття рецептурно-виробничих відділів у багатьох аптеках, які тепер зосереджені виключно на реалізації ліків. Зараз спостерігається тенденція до спрощення складу рецептів для екстемпорального виготовлення [4]. Основна частина рецептів, які надходять до аптек для виготовлення, переважно складається з 4 інгредієнтів. Більшість рецептів (80 %) містять лише 2 або 3 компоненти, в той час як лише 10 % складають 3 або більше компонентів.

В порівнянні з Україною, де кількість екстемпоральних аптек різко зменшується, в Польщі ЕЛЗ виготовляються у 99 % аптек. За кордоном екстемпоральна рецептура не конкурує з ліками промислового виробництва, а, навпаки, два напрями спільно забезпечують населення якісною фармацевтичною допомогою. У країнах, таких як Франція, Швеція, Німеччина, Польща, Австрія, екстемпоральне виробництво визнається як важлива складова медичної практики як медичними працівниками, так і пацієнтами, і отримує підтримку на рівні держави [33]. Як результат,

виготовлення в умовах аптеки становить приблизно 20 % усіх лікарських засобів, відпущених за рецептом [22].

На сьогоднішній день збереження екстемпоральної рецептури є важливим завданням для фармацевтичної галузі. Однак у сучасних умовах ринку необхідно вкласти значні зусилля, щоб зробити виробництво в умовах аптеки економічно доцільним. В Україні спостерігається постійне зменшення обсягів екстемпорального виробництва кожен рік [24]. Це обумовлено розширенням ринку готових лікарських засобів та жорсткими вимогами держави до виробництва в аптеках. Екстемпоральне виробництво ліків має соціальне значення, оскільки ЕЛЗ завжди економічно доступні для населення. Проте, ставлення до екстемпоральної рецептури в інших країнах залишається суперечливим [20].

Наприклад, у Португалії та Ізраїлі практика аптечного виготовлення є забороненою. Вони вважають, що виробництво лікарських засобів в умовах аптек може бути небезпечним та неефективним у контексті розвинутої фармацевтичної промисловості. Дослідження, проведені в країнах Центральної Європи, показали, що у всіх європейських країнах кожна лікарня має виробничу аптеку, яка виготовляє ліки за потребою, або існують міжлікарняні аптеки. Виготовлення екстемпоральних ліків проводиться відповідно до стандартів належної аптечної практики (GPP) та вимог PIC/S, з акцентом на безпеку, ефективність та якість. Всі компоненти, використані у рецепті, повинні відповідати вимогам фармакопеї та стандартів [18, 31].

У Нідерландах виготовляють лікарські засоби, які з різних причин не можуть бути виготовлені в аптеці або є нерентабельними для такого виробництва в домашніх умовах. Це можуть бути такі складні компоненти, як кофеїн, фізостигмін, етанол, магнію сульфат, або лікарські форми з низькою дозою, призначені для педіатрії та геріатрії, а також дерматологічні препарати у вигляді таблеток або капсул.

Протягом останніх років в Україні спостерігається тенденція до скорочення екстемпоральної рецептури, що пояснюється низкою чинників:



- низька рентабельність продукції;
- недостатня кількість сировини;
- відсутність фахівців із необхідним досвідом, особливо в віддалених регіонах;
- лобювання інтересів промислового виробництва ліків [12].

Сьогодні в умовах війни в Україні як негативні об'єктивні чинники можливо відмітити відтік кваліфікованих кадрів за кордон, логістичні проблеми з доставкою АФІ та допоміжних речовин, обладнання та устаткування, засобів малої механізації.

Проте, важливо пам'ятати про перелік проблем, які може вирішити екстемпоральне виготовлення:

1. Випадки непереносимості деяких компонентів готового препарату, алергічні або дерматологічні захворювання, пов'язані з цим.
2. Висока вартість препаратів заводського виробництва, що робить їх недоступними для низки верств населення.
3. Потреба у підборі індивідуальної дози лікарських засобів для кожного пацієнта.
4. Відсутність потрібних лікарських засобів у сільській місцевості, де доступ до аптек або медичних закладів може бути обмеженим.

Екстемпоральне виробництво відіграє значну роль у педіатрії та геріатрії, де індивідуальний підбір доз та складу препаратів часто є необхідним для забезпечення ефективного лікування.

### **1.3 Сучасні підходи до застосування допоміжних речовин у складі дерматологічних лікарських засобів**

Важливе значення у лікуванні хронічних захворювань шкіри має раціональна зовнішня терапія. Впродовж багатьох років спеціалісти в галузі медицини та дерматології, зокрема, займалися розробкою її стандартів і принципів. Було встановлено, що місцеве лікування дерматозів залежить не

лише від виду і характеру ушкодження шкіри, а, насамперед, від гостроти запального процесу [23].

Надзвичайно важливою є правильна послідовність застосування місцевих лікарських засобів. Так, при гострому мокнучому запальному процесі необхідна терапія з використанням водних розчинів у вигляді примочок і аерозолів, а після припинення мокнуття можливе застосування паст і присипок. У період зменшення запалення призначають креми і лише потім – мазі на жирових основах [9]. Таким чином, вкрай необхідним для отримання позитивного терапевтичного ефекту є урахування клінічної форми і стадії захворювання шкіри.

На теперішній час спеціалістами в галузі фармації запропоновано чимало м'яких лікарських засобів промислового виробництва для зовнішньої терапії різних видів дерматозів. Однак, переважна їх більшість має низку протипоказань.

Природа формоутворювача, носія в лікарському препараті, впливає на його фармакокінетичну активність та лікувальний ефект. З сукупності фармацевтичних факторів, які впливають у кінцевому підсумку на терапевтичну дію препарату, найбільш складний і значний вплив мають допоміжні інгредієнти. Численними біофармацевтичними дослідженнями доведено, що допоміжні речовини не є індиферентними формоутворювачами в лікарському препараті — їх вплив є багатобічним і складним. У зв'язку з цим однією з найважливіших умов отримання препаратів з максимальною терапевтичною дією та мінімальним побічним впливом на організм є науково обґрунтований вибір складових лікарської форми [2].

При взаємодії зі шкірою та слизовими оболонками допоміжні речовини значно впливають на їх стан і лікувальний ефект лікарських та косметичних засобів. Ці речовини взаємодіють з цитоплазматичною мембраною клітини, що може призводити до її деполяризації. Синтетичні допоміжні речовини можуть проникати в організм людини навіть через непошкоджену шкіру. Швидкість проникнення допоміжних речовин в організм людини залежить від

їх фізико-хімічних властивостей, концентрації та тривалості контакту зі шкірою. Практично всі поверхнево-активні речовини мають здатність видаляти з поверхні тіла всі жироподібні продукти, включаючи тонку захисну плівку, яку утворюють сальні та потові залози шкіри.

Аналіз наукової літератури показав, що побічну дію дерматологічних засобів найчастіше пов'язують з консервантами та емульгаторами. Для вирішення проблеми побічної дії емульгаторів та консервантів може бути корисним застосування біогенних поверхнево-активних речовин, таких як біоПАР. Однією з перспектив у цьому випадку є використання біокомплексу PS, що складається з біогенної поверхнево-активної речовини, синтезованої бактеріями роду *Pseudomonas*. Цей біокомплекс містить рамноліпід, альгінат та воду і був розроблений у Відділенні фізико-хімії горючих копалин Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л. М. Литвиненка НАН України. Бактерії роду *Pseudomonas* є активними продуцентами поверхнево-активних речовин. Можливість використання біокомплексу PS обумовлена його властивостями – низьким поверхневим та міжфазним натягом, здатністю до емульгування, піноутворення та мийні властивості. БіоПАР мають схожі фізико-хімічні характеристики з синтетичними сурфактантами, за такими показниками як критична концентрація міцелоутворення (ККМ), гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ), поверхневий і міжфазний натяг і т.п. БіоПАР з ГЛБ менше 6 утворюють стабільні емульсії типу «вода/олія», а при ГЛБ від 10 до 18 – емульсії типу «олія/вода». Вони можуть діяти як емульгатори або деемульгатори, стабілізувальні або дестабілізувальні емульсії. Також їх здатність до солубілізації і утворення міцел може впливати на активність стосовно різних біологічних об'єктів.

Для порівняння емульгувальної та консервувальної здатності біокомплексу PS з іншими емульгаторами та консервантами можна провести аналіз складу сучасних м'яких лікарських засобів емульсійного типу. Це дозволить з'ясувати, наскільки ефективним може бути використання біокомплексу PS у порівнянні з іншими компонентами. Також важливо

вивчити дані наукових досліджень щодо розробки нових лікарських засобів емульсійного типу, щоб з'ясувати можливості використання біоПАР у таких препаратах і їхній ефективності порівняно з іншими емульгаторами та консервантами.

Згідно з вказаними даними, до групи D, яка містить 513 лікарських засобів, що містять емульгатори або консерванти, або обидві ці групи компонентів, належать різні форми лікарських засобів, зокрема 147 гелів, 12 емульсій для нашкірного застосування, 137 кремів і 217 мазей.

У складі емульсійних лікарських засобів найчастіше використовуються полісорбати як емульгатори 1-го роду для створення емульсій. Також зустрічаються цетостеариловий спирт та ланолін як емульгатори 2-го роду. Щодо консервантів, найчастіше у склад емульсійних лікарських засобів для нашкірного застосування включають парабени або їх суміші, а також спирт бензиловий.

Ці дані вказують на широке використання певних класів емульгаторів та консервантів у лікарських засобах для нашкірного застосування, що може бути корисним для подальших досліджень та розробок нових препаратів.

Додатково до вже згаданих емульгаторів та консервантів, застосовуються інші речовини, такі як бджолиний віск, спирт поліоксиетилен-2-стеариловий та спирт міристиловий як емульгатори, а також гексиленгліколь, сорбінова кислота, бензалконій хлорид як консерванти. Проте, вони входять до складу лише обмеженої кількості лікарських засобів.

Використання значної кількості емульгаторів 1-го роду для створення стійкої емульсійної системи може призвести до місцевого подразнення та пошкодження шкірно-епідермального бар'єру. Щоб уникнути цих проблем, часто використовують поєднання емульгаторів 1-го та 2-го роду, а також високомолекулярних сполук у складі емульсійних засобів.

Наприклад, при розробці лікарського косметичного засобу для лікування андрогенної алопеції застосовано поєднання твін-20 з ПАР олії солодкого мигдалю як емульгаторів 1-го роду, а також ланолін еркалан із цетиловим

спиртом як емульгаторів 2-го роду.

У випадку розробки мазі хондропротекторної дії використано гліцерол моностеарат та полісорбат 80 як емульгатори 1-го роду, а цетостеариловий спирт та макрогол стеарат як емульгатори 2-го роду. Такий підхід дозволяє досягти необхідної стабільності емульсії без зайвої кількості емульгаторів 1-го роду, що зменшує ризик подразнення шкіри.

В останні роки також вивчаються інші емульгатори та консерванти для розробки нових м'яких лікарських засобів емульсійного типу. Наприклад, застосовують цетиловий спирт як емульгатор та суміш калію сорбату та саліцилової кислоти як консервант для лікування андрогенної алопеції.

Ретельно досліджуються амфифільні поверхнево-активні речовини на основі промелітового діангідриду, які мають здатність солюбілізувати речовини гідрофільної та ліпофільної природи і можуть використовуватись як стабілізатори емульсійних систем.

## **Висновки розділу 1**

1. Вивчено етіологію дерматологічних захворювань, вплив агресивних чинників навколишнього середовища та їх наслідки на шкіру.
2. Проаналізовано проблему екстемпорального виготовлення ліків в Україні та світі.
3. Досліджено біоПАР як перспективних емульгаторів та консервантів у складі лікарських та косметичних засобів для застосування у дерматології. Вивчено вплив деяких поверхнево-активних речовин на шкіру, досліджено їх емульгувальну та консервувальну здатність.
4. Вивчено номенклатуру допоміжних речовин у складі лікарських та косметичних засобів для дерматології з метою вдосконалення екстемпоральної рецептури, зменшення ризику подразнення шкіри та покращення ефективності лікування дерматологічних захворювань.

## РОЗДІЛ II

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При вивченні властивостей препарату використовували загальноприйняті методи досліджень, що дозволяють об'єктивно оцінювати його якість на підставі отриманих, статистично оброблених результатів.

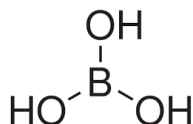
Виготовлення та випробування препарату були проведені відповідно до загальних монографіями «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування. Мазі» (ДФУ 2.0, Т. 1, с.1098 – 1101), «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках» (ДФУ 2.0, Т. 3, с. 697 – 702), « М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках» (ДФУ 2.0, Т. 3, с.713 – 716) [25].

#### 2.1. Об'єкти дослідження

##### Характеристика діючих речовин

**Кислота борна** Acidum boricum (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 392–393) [5].

Білий кристалічний порошок, безбарвні блискучі пластинки або білі кристали; гігроскопічний. Добре розчинна у гарячій воді *P* (1:3,6), в етанолі (96 %) (1:25), у гліцерині *P* (1:7). Температура плавлення від 158 °С до 161 °С. У природі зустрічається у вигляді мінералу – сасоліну.



Формула  $\text{H}_3\text{BO}_3$

М.м. 61,83

Широко використовується у фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловостях як антимікробний консервант. Входить до складу очних крапель, мазей, кремів, супозиторіїв. Виявляє протимікробну дію по відношенню до грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів і синьогнійної палички; має фунгістатичний ефект, протипедикульозну та м'яку в'язучу дію. Завдяки буферним властивостям використовується як регулятор рН у складі очних крапель.

Із терапевтичною метою (фармакологічна група D08AD – антисептичні препарати) 2–4 % водні розчини кислоти борної використовують для обробки

ран та гнійних уражень, полоскання ротової порожнини при стоматиті та промивання очей при кон'юнктивіті; 0,5–3 % спиртові розчини – для лікування гострого та хронічного отиту, піодермії, екземи; 10 % розчин у гліцерині – при коліті, у вигляді мазі (5–10 %) та присипок – при запальних захворюваннях шкіри, у вигляді супозиторіїв – у гінекологічній практиці для лікування грибкових захворювань.

**Вінілін (Бальзам Шостаковського) Balsamum Schostacovsky** (ДФУ 2.0, Т. 2) [5].

Опис. Густа в'язка рідина світло-жовтого кольору, специфічного запаху. На повітрі не густіє та не висихає.

Розчинність. Практично не розчиняється у воді, дуже мало розчинний в метанолі, мало розчинний в етанолі, легко розчинний у пропиловому спирті. Змішується у всіх співвідношеннях з бутиловим, ізоаміловим спиртами, хлороформом, ефіром, ацетоном, з рослинними оліями та вазеліновим маслом.

Зберігання. У добре закупореному контейнері.

### 2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

*Олійна фаза.*

**Олія кукурудзяна (*Oleum Zea Maydis*)** (ЄФ. 8.0, С. 2683) [5].

Прозора, світло-жовта або жовта в'язка рідина. Практично не розчиняється у воді *P* й етанолі (96 %) *P*; густина при 10 °С – 924 кг/м<sup>3</sup>; температура застигання – від –10 до –15 °С; кінематична в'язкість (при 20 °С) – 60,6·10<sup>-6</sup> м<sup>2</sup>/с; показник заломлення (при 20 °С) – 1,471–1,473; йодне число – 117–123. Склад жирнокислотної фракції олії: насичених кислот (сумарно) – 10–14 %, ненасичених (сумарно) – 85–86 %. Галузь використання: фармацевтична та парфумерно-косметична промисловості як розчинник, формоутворювач, компонент олійної фази.

**Emulpharma 1000** (*цетеариловий спирт, гліцерил стеарат, сорбітан стеарат, цетеариловий глюкозид*) [29,34].



Тверді воскоподібні пластівці світло-бежевого кольору з нейтральним запахом. *Температура плавлення* – 54– 58 °С. Розчиняється у гарячій рослинній та мінеральних оліях, жирних кислотах та ефірах жирних кислот, спирті етиловому, диспергується в гарячій воді. Утворює емульсії типу масло у воді. ГЛБ – 9,5.

**Вода очищена** Aqua purificata (ДФУ, 2-е вид., Т. 2, с. 129) [5]

Характеристика. Прозора, безбарвна рідина, без запаху та смаку. рН від 5,0 до 7,0. Воду очищену одержують з води питної методом дистиляції, за допомогою іонообмінників, зворотного осмосу або іншим методом.

Термін зберігання 3 доби, в захищеному від світла місці при температурі від +8 °С до +20 °С .

## 2.2 Методи дослідження

### Методики технологічного контролю м'яких лікарських засобів

Оптимальну стратегію зі створення сучасних ЛЗ можна виробити тільки на базі ретельно спланованих технологічних і біофармацевтичних експериментальних досліджень та кваліфікованої інтерпретації отриманих даних.

У роботі були використані сучасні фармакотехнологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та фармакологічні методи дослідження, що дозволяють оцінювати якість ЛЗ.

Для проведення контролю якості зразків розроблених ЛФ дотримувалися рекомендацій і методик, наведених у ДФУ 2.0, розділ «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування» [6].

#### 2.3.1 Фізичні, фізико-хімічні методи досліджень

**Опис.** Відповідно до вимог ДФУ 2.0 та ДФУ 1.2, С. 312. контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо). Досліджувані зразки ЛЗ також контролювали

щодо наявності згірклого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, розшарування).

**Визначення однорідності** проводили за методикою, наведеною в ДФУ 2.0. Брали чотири проби кожного зразка по 20–30 мг кожна, розміщували по дві проби на предметне скло, накривали другим предметним склом і міцно притискали до утворення плям діаметром близько 2 см.

Отримані проби розглядали неозброєним оком (на відстані близько 30 см від очей). Зразок вважали однорідним, якщо в усіх чотирьох пробах не було виявлено видимих частинок, сторонніх включень і ознак фізичної нестабільності: агрегації і коалесценції частинок, коагуляції. Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, при цьому всі вісім проб повинні були витримувати тест [13].

**Визначення термостабільності** (ДСТУ 29188.3-91). Брали 5–6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм, наповнювали їх 8–10 мл досліджуваних зразків і поміщали в термостат марки ТС-80М-2 із температурою  $(42,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$  на 7 діб.

Після цього зразки переносили на 7 діб у холодильник із температурою  $(6 \pm 2) ^\circ\text{C}$  і потім протягом 3 діб витримували їх у кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально – якщо в жодній із пробірок не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним [10].

**Визначення колоїдної стабільності** (ДСТУ 29188.3-91). Для проведення тесту використовували лабораторну центрифугу з набором пробірок. Центрифугували протягом 25 хв зі швидкістю 3000 об/хв (відносна сила центрифугування при цьому становила близько 5000 г).

Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо у повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним [10].

**Визначення рН** (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 51). Величина рН є одним із показників, що характеризують фізико-хімічні властивості МЛЗ. Від його значення залежить стабільність препарату, всмоктування лікарських речовин, індиферентність МЛЗ щодо живих тканин. Визначення рН модельних зразків проводили потенціометричним методом у 10 % водній витяжці з крему на рН-метрі рН 150 МИ [6].

**Визначення реологічних властивостей зразків** (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.10, С. 58–60). Реологічні дослідження проводили на віскозиметрі BROOKFIELD HB DV-II PRO (США) в діапазоні швидкостей зсуву від 18,6 до 93 с<sup>-1</sup> (шпindelь SC4-21 для камери об'ємом 8,3 мл) за температури 20 та 32 °С. Його використовують для проведення широкого спектра реологічних досліджень неньютонівських систем [7].

**Механічну стабільність (МС)** зразків розраховували як відношення величини межі міцності структури до руйнування ( $\tau_1$ ) до величини межі міцності після руйнування ( $\tau_2$ ) за формулою:

$$МС = \tau_1 / \tau_2. \quad (2.1)$$

Значення МС характеризує ступінь руйнування структури мазі у процесі необоротної деформації [13].

Для визначення структурно-механічних характеристик розроблених мазей розраховували коефіцієнти температурного ( $K_t$ ) та динамічного ( $K_d$ ) розрідження, які характеризують реологічні властивості препарату при нанесенні на шкіру. Для дослідження екструзійних властивостей основ розраховували коефіцієнт динамічного розрідження за формулою:

$$X = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \cdot 100 \%}{\eta_{18,6}}, \quad (2.2)$$

де  $\eta_{18,6}$  – в'язкість основи за швидкості зсуву 18,6 с<sup>-1</sup>;

$\eta_{93,0}$  – в'язкість основи при швидкості зсуву 93,0 с<sup>-1</sup>.

$$K_t = \frac{\eta_{20} - \eta_{32}}{\eta_{20}} \cdot 100 \%, \quad (2.3)$$

де  $K_t$  – коефіцієнт температурного розрідження;

$\eta_{20}$  – структурна в'язкість за температури 20 °С;

$\eta_{32}$  – структурна в'язкість за температури 32 °С [13].

Розрахунки проводили з використанням програми Excel (Microsoft Office™, 2013).

**Дисперсійний аналіз емульсійних систем.** Дисперсність є важливою характеристикою емульсійних систем. Цей показник характеризується величиною діаметра частинок дисперсної фази та їх фракційним складом.

Для визначення дисперсних характеристик використовували метод мікроскопії. Визначення ступеня дисперсності олійної фази та АФІ в основі здійснювали за допомогою «NIKON ECLIPSE CI-S» – триокулярного цифрового usb-мікроскопа із вбудованою камерою (об'єктив 40 X / 0,65 160 / 0.17; окуляр WD 0,56) із 40-кратним збільшенням. Діаметр дисперсних частинок визначали вимірюванням у програмі NIS-Elements L

#### **Статистичний аналіз результатів дослідження**

Статистичний аналіз отриманих результатів фізико-хімічних, фармако-технологічних проводили відповідно до методик, наведених у ДФУ 2.0, Т.1, п. 5.3, С. 840–854 [6].

## **Висновки розділу 2**

1. Наведено перелік та характеристику речовин (об'єктів дослідження), які були використані при розробці екстемпоральної мазі репаративної дії на емульсійній основі.

2. Опрацьовано методики органолептичних, фізико-хімічних та реологічних досліджень, що дозволяють розробити оптимальний склад, технологію та провести контроль якості препарату.

## РОЗДІЛ ІІІ

### ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МАЗІ НА ЕМУЛЬСІЙНІЙ ОСНОВІ

#### 3.1 Експериментальне обґрунтування вибору основи-носія

На сьогодні відзначається збільшений інтерес до розробки лікарських засобів для нашкірного застосування та лікарських косметичних кремів у формі емульсій. Такі засоби вимагають використання великої кількості допоміжних речовин, зокрема емульгаторів, консервантів та солюбілізаторів. Тому пошук нових допоміжних речовин для використання у складі лікарських та косметичних засобів, які були нетоксичними, неалергенними та безпечними для людини, стає актуальним завданням [17].

Під час розробки лікарського або косметичного засобу у вигляді емульсії вибір допоміжних речовин, які гарантують безпечне застосування, є важливим етапом. Особливу увагу приділяють емульгаторам та консервантам.

Емульгатори, як правило, є поверхнево-активними речовинами. Молекули цих речовин мають дифільну будову, що дозволяє їм формувати граничний шар на межі незмішуваних рідин, знижуючи поверхневий натяг. Це створює умови для утворення емульсії.

Основні технологічні властивості поверхнево-активних речовин (ПАР) визначаються їх гідрофільно-ліпофільним балансом (ГЛБ), який зазвичай коливається від 1,0 до 20,0. Збільшення ГЛБ сприяє формуванню та стабілізації олійних емульсій, тоді як зменшення ГЛБ підвищує здатність до створення та їх.

Емульгатори відповідають за різноманітні аспекти емульсійних систем, такі як рівномірний розподіл фаз, консистенція, пластичність, в'язкість, пористість, плинність, розмір частинок дисперсної фази, тощо.

При виборі емульгаторів для стабілізації емульсій слід враховувати їх механізм дії, токсичність, рН-значення, хімічну сумісність з іншими компонентами емульсії та ін.

Для забезпечення стабільності емульсійних засобів, зазвичай,

використовують емульгатори у концентрації від 0,1 % до 10 %. При розробці емульсій типу м/о важливо також приділяти увагу консервуванню, оскільки зовнішня водна фаза сприяє розвитку бактерій та пліснявих грибів.

Головна мета використання консервантів в емульсійних засобах полягає в захисті від мікробіологічного забруднення під час зберігання та використання засобу. Більшість консервантів також є поверхнево-активними речовинами, які можуть викликати побічні ефекти, включаючи алергічні реакції.

Розробку складу носія здійснювали із урахуванням вимог до дерматологічних мазей, які не повинні заважати природним функціям шкіри та мають ефективно зволожувати поверхню всмоктування, усувати запалення і свербіж.

З метою вибору структуроутворюючого компоненту у складі маzewої основи можуть бути використані наступні групи емульгаторів:

- емульгатори для рідкокристалічних (ламельярних) емульсій;
- катіонні емульгатори;
- емульгатори для зворотних емульсій;
- спів емульгатори (допоміжні);
- універсальні емульгатори.

До катіонних емульгаторів можна віднести: емульгатор Дегікварт З 404, емульгатор БТМС, емульгатор-кондиціонер цетримонімум хлорид.

Катіонні емульгатори, зазвичай, мають довгі вуглеводневі ланцюги з амінними або кватернічними амонієвими групами на кінці. Ці групи можуть реагувати з негативно зарядженими поверхнями часток, що дозволяє їм ефективно покривати їх та утримувати їх розділеними від іншої фази.

Емульсії, виготовлені на основі катіонних емульгаторів, мають деякі характеристики, що відрізняються від емульсій, стабілізованих іншими типами емульгаторів, такими як аніонні або неіонні. До найважливіших особливостей емульсій на основі катіонних емульгаторів відносять:

- стійкість до електролітів: катіонні емульгатори мають позитивний заряд,

тому вони добре реагують з негативно зарядженими поверхнями частинок в дисперсній фазі. Це робить емульсії на основі катіонних емульгаторів стійкими до присутності електролітів.

- **Висока стабільність:** катіонні емульгатори можуть утримувати дисперсні фази розділеними протягом тривалого часу, що робить емульсії стійкими до змішування та розпадання.
- **Добра адгезія до поверхонь:** завдяки позитивному заряду, катіонні емульгатори можуть ефективно адгезувати до негативно заряджених поверхонь, що може бути корисним у багатьох застосуваннях, таких як косметика та ліки.
- **Висока здатність до емульгування:** катіонні емульгатори можуть ефективно емульгувати різні компоненти, такі як олії та водні розчини, забезпечуючи стабільну емульсію з гарним розподілом фаз.

*Емульгатори для зворотних емульсій.*

Зворотні емульсії – це емульсії, в яких водна фаза розподілена у водному середовищі, тобто водна фаза знаходиться всередині олійної фази. Для стабілізації зворотних емульсій застосовують специфічні емульгатори, які можуть добре розподілятися між водою та олією та утримувати їх розділеними. Ось кілька прикладів таких емульгаторів:

- **полісорбати (Tween):** група неіонних емульгаторів, які часто використовуються для стабілізації зворотних емульсій. Полісорбати добре розподіляються між водою та олією і можуть утримувати їх розділеними.
- **Лецитин:** ще один популярний неіонний емульгатор, який може бути використаний для стабілізації зворотних емульсій. Лецитин зазвичай отримують з сої або яєчного жовтка.
- **Сорбітан моноолеат (Span):** неіонний емульгатор також може бути використаний для стабілізації зворотних емульсій. Часто використовується разом з полісорбатами (Tween) для досягнення оптимальної стабільності емульсій.
- **Полюоксиетиленові жирні ефіри (MAC):** можуть бути ефективними



для стабілізації зворотних емульсій, особливо у випадках, коли потрібно збільшити гідрофільність системи.

- Емульгатор Олівем-900 (Сорбітан оліват) – унікальний природний емульгатор, який містить ПЕГ. Зменшує втрату вологи в шкірі, володіє високою зволожувальною дією, гіпоалергенний і біомімізує шкіру [15].

Сорбітан оліват отримують з жирних кислот оливкової олії. Шовковистий, ультралегкий емульгатор сприяє утриманню вологи в шкірі і підвищує стійкість активного інгредієнта до води або поту. Sorbitan Olivante має пом'якшувальний ефект і надає кремам гладку текстуру.

До переваги використання емульгаторів для зворотних емульсій можна віднести:

- стабільність: емульгатори допомагають зберігати зворотні емульсії стабільними протягом тривалого часу, утримуючи їхню структуру.

- збереження активних речовин: зворотні емульсії можуть бути ефективним способом доставки активних речовин, таких як ліки або косметичні компоненти, оскільки вони допомагають зберігати ізольовані речовини у внутрішній фазі.

- зручність в застосуванні: зворотні емульсії можуть бути зручними для застосування в різних галузях, таких як фармація, косметика, харчова промисловість та інші, де потрібна ефективна доставка та стабільність активних складових.

Серед асортименту емульгаторів що можуть бути використані у виготовленні м'яких лікарських та лікувально-косметичних засобів нашу увагу привернули емульгатори, що мають здатність утворювати ламілярні емульсії.

Рідкокристалічні емульсії, відомі також як ламелярні емульсії, є особливим типом емульсій, у яких фази розділені високоорганізованими структурами рідкокристалічних фаз. Ось деякі з їх переваг:

- стабільність: рідкокристалічні емульсії мають властивості фазових

переходів, які можуть забезпечувати високу стабільність системи. Це може бути корисно в умовах високої температури, механічної обробки або змін рівня вологості.

– Контроль розміру частинок: завдяки високій організації фаз, рідкокристалічні емульсії можуть забезпечити контрольований розмір крапель фази в системі, що може бути важливим для деяких застосувань, наприклад, у фармацевтичному виробництві та косметиці.

– Покращений біорозподіл: у деяких випадках, рідкокристалічні емульсії можуть покращити біорозподіл АФІ, які містяться у системі, оскільки вони можуть забезпечувати контрольовану та ефективну доставку до шкіри або тканин.

– Можливість інкапсулювання різних компонентів: рідкокристалічні структури можуть бути використані для інкапсулювання різних компонентів, включаючи лікарські речовини, ароматизатори, вітаміни тощо, що може покращити їх стабільність та ефективність.

– Можливість зміни властивостей за допомогою додавання аддитивів: рідкокристалічні емульсії можуть бути легко модифіковані за допомогою додавання аддитивів, таких як поверхнево-активні речовини або полімери, для зміни їхніх властивостей, наприклад, в'язкості чи стабільності.

Представником даної групи є емульфарм 1000 (Emulpharma 1000).

Унікальність Emulpharma 1000 полягає в тому, що при взаємодії з водою утворюється система «олія в воді», яка не потребує додаткових стабілізаторів та співемульгаторів, а вже у базовій основі має зволожувальний ефект. Емульгатор складається з м'яких поверхнево-активних речовин, які не викликають алергічних реакцій. Він не подразнює шкіру та очі. Не містить ПЕГ. Завдяки ламелярній або пластинчатій структурі, Emulpharma аналогічний ліпідам верхнього шару шкіри, що надає можливість речовині проникати в роговий шар, прив'язуючись до нього, тим самим живити і доглядати за шкірою зсередини. Емульсія утворює захисну плівку в епідермісі,

запобігаючи виходу вологи. Засоби, на основі даних емульгаторів легкі, повітряні, шовковисті і приємні на дотик [14].

Спираючись на отримані дані нами був обраний саме цей емульгатор для створення м'якої лікарської форми. Аналізуючи наукові джерела та публікації щодо розробки емульсійних основ з використанням Emulpharma 1000 нами буда обрана концентрація Emulpharma 1000 – 6 % у поєднанні з олією кукурудзяною [16].

### 3.2 Аналіз популярних екстемпоральних прописів дерматологічних лікарських засобів. Обґрунтування вибору діючої речовини

При аналізі стану екстемпорального виробництва ліків в Україні ми брали до уваги асортименти таких екстемпоральних аптек, Аптека 911 – лікарські препарати – 23 найменування, лікувальна косметика – 17; Атека Леда – лікарські препарати – 207, лікувальна косметика – 83; Екстемпоральна рецептура Аптека 431 (Медичний центр Логус) – лікарські препарати 150.

Отримання дані свідчать, що основну частку екстемпоральних лікарських засобів займають дерматологічні препарати, також не можна не відмітити велику кількість лікувально-косметичних засобів що наявні сьогодні в асортименті виробничих аптек.

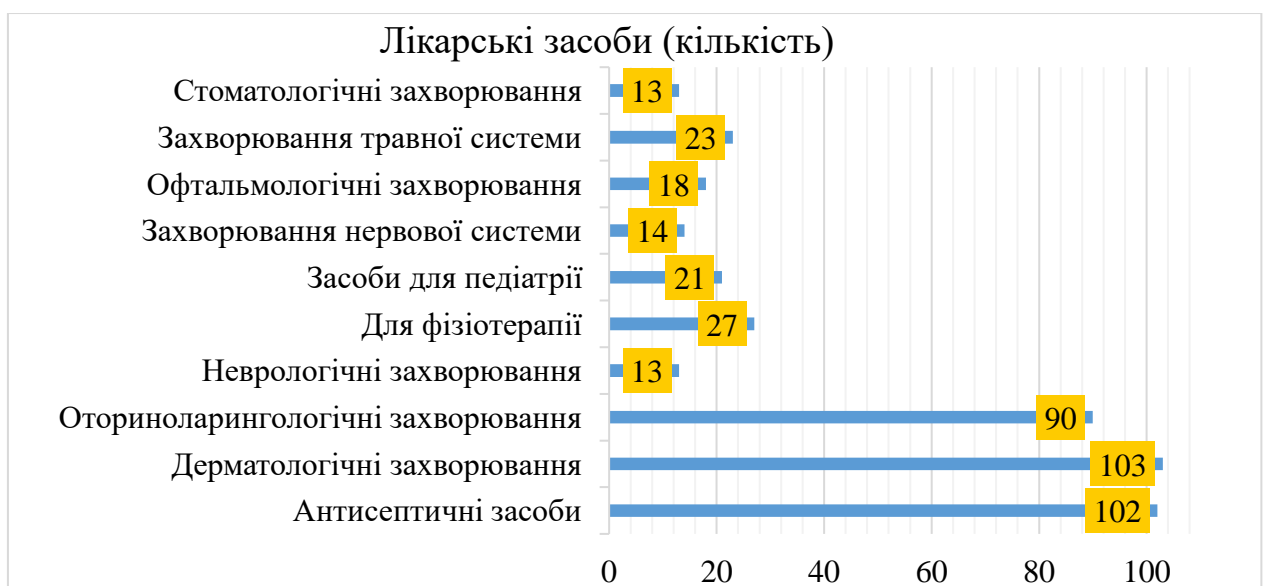


Рис. 3.4 Структура асортименту ЕЛЗ, що виготовляються про запас, залежно від захворювання

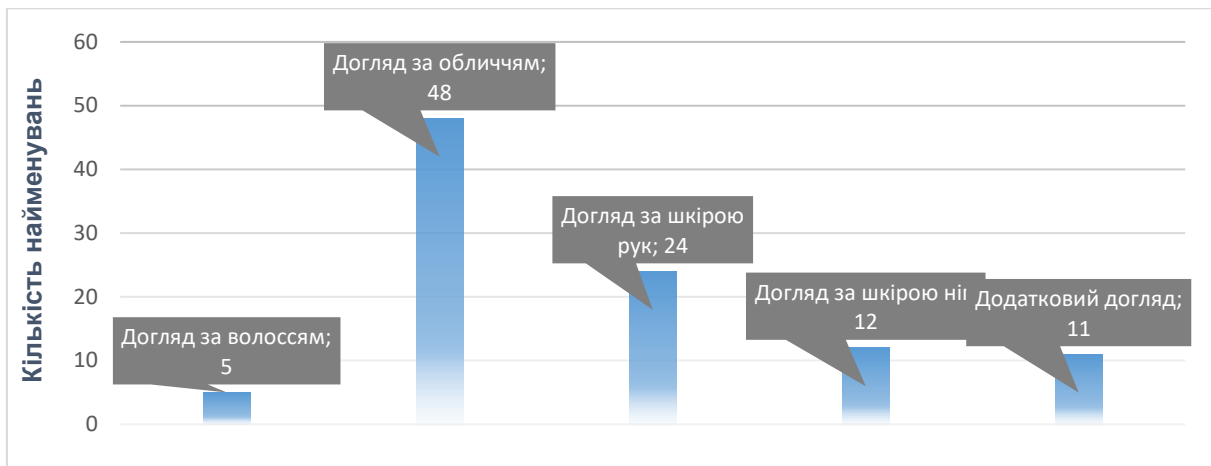


Рис. 3.5 Розподіл екстемпоральних лікувально-косметичних засобів за призначенням

Аналізуючи як лікарські так і лікувально-косметичні засоби за формами випуску, можливо відмітити: велику частку займають саме м'які лікарські форми. На нашу думку, оновлення саме їх асортименту є перспективним напрямком осучаснення та перспективності екстемпоральної рецептури.

Наступним етапом наших досліджень стало обґрунтування діючих речовин для розробки екстемпоральної мазі для лікування дерматитів та запальних захворювань шкіри.

Дерматити та запальні захворювання шкіри становлять серйозну проблему для мільйонів людей по всьому світу. Ці ускладнення можуть бути результатом різноманітних факторів, включаючи алергічні реакції, іритацию, інфекції або навіть генетичні причини. Незалежно від їх походження, вони часто супроводжуються неприємними симптомами, такими як свербіж, подразнення та запалення, що значно погіршують якість життя.

У боротьбі з цими недугами, багато хто звертається до речовин які володіють антисептичними та протизапальними властивостями, до таких речовин можна віднести борну кислоту (також відома як орто-борна кислота або кислота борова) яка достатньо давно використовується в мазях як екстемпорального так і заводського виробництва. Її використовують для лікування дерматитів та запальних захворювань шкіри через кілька фармакологічних властивостей:

Антисептичні властивості: борна кислота має сильні антисептичні

властивості, що означає, що вона може знижувати рівень мікробного забруднення на шкірі та уражених ділянках. Це допомагає запобігти інфекціям та прискорити процес загоєння.

Протизапальні властивості: борна кислота має також протизапальні властивості, які допомагають зменшити запалення шкіри, що часто супроводжує дерматити та інші запальні захворювання.

Охолоджувальний ефект: крім того, борна кислота може мати охолоджувальний ефект на шкіру, що допомагає зменшити дискомфорт та свербіж, які часто виникають при дерматитах та інших запальних захворюваннях[8].

Заспокійливі властивості: деякі дослідження показали, що борна кислота може мати заспокійливий ефект на подразнену шкіру, допомагаючи зменшити відчуття дискомфорту та покращити загоєння.

Завдяки цим властивостям мазі з борною кислотою допомагають зменшити запалення, заспокоїти шкіру та прискорити процес загоєння які роблять її ефективним засобом для лікування різних шкірних проблем [3].

Вінілін, відомий також як бальзам Шостаковського, є одним з популярних засобів для лікування дерматитів та запальних захворювань шкіри. Це речовина часто використовується для досягнення наступних цілей у терапії дерматологічних захворювань:

- Захист і відновлення шкіри: вінілін створює на шкірі захисну плівку, яка допомагає утримувати вологу, захищає шкіру від зовнішніх факторів (наприклад, від вологи, інфекцій тощо) та сприяє її відновленню.
- Протизапальна дія: вінілін має протизапальні властивості, які допомагають зменшити запалення шкіри та подразнення.
- Антисептична дія: засіб має також антисептичні властивості, що сприяють боротьбі з інфекціями шкіри.
- Заспокійлива дія: вінілін може мати заспокійливий ефект на шкіру, допомагаючи зменшити свербіж та дискомфорт, пов'язаний з дерматитами та запальними захворюваннями шкіри.

Загалом, вінілін є ефективним компонентом мазей для лікування дерматитів та інших шкірних проблем, оскільки він поєднує в собі протизапальні, антисептичні та заспокійливі властивості, які сприяють зціленню та полегшенню стану шкіри.

Для встановлення оптимальної концентрації діючих речовин в лікарській формі, що розробляється проаналізовані екстемпоральні прописи в яких було використано в якості діючих речовин кислоти борну та вінілін (табл. 3.3, 3.4) [11].

Таблиця 3.3

**Аналіз екстемпоральних прописів, що містять у складі кислоти борну**

Рецептурні прописи	Відсотковий вміст борної кислот / тип основи
Rp.: Acidi borici Picis liquidae ana 1,2 Pastae Zinci 60,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Антисептична, протизапальна мазь при атопічному дерматиті.	1,9 %  Гідрофобна мазева основа вуглеводної природи – вазелін.
Rp.: Acidi borici 1,2 Pastae Zinci 60,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Антисептична, протизапальна мазь при атопічному дерматиті.	2 %  Гідрофобна мазева основа вуглеводної природи – вазелін.
Rp.: Mentholi 0,5 Acidi borici 5,0 Vaselini 94,5 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Мазь для лікування	5 %  Гідрофобна мазева основа вуглеводної природи – вазелін.
Rp.: Solutionis Vitamini A oleosae 1,0	0,7 %

<p>Lanolini Olei Ricini Solutionis Acidi borici 2% ana 20,0 Misce. Da. Signa: Антисептична, помякшувальна мазь при сухих формах екземи, себорейному та атопічному дерматиті.</p>	<p>Абсорбційна мазева основа, яка містить ланолін (емульгатор 2 роду) типу о / в.</p>
<p>Rp.: Acidi borici 1,0 Zinci oxydi Talci ana 2,0 Mentholi 0,15 Vaselini 15,0 Misce, fiat unguentum. Da. Signa: Для лікування екземи та інших шкірних захворювань, що супроводжуються ексудацією (мазь Луніна).</p>	<p>5 % Гідрофобна мазева основа вуглеводної природи – вазелін.</p>
<p>Rp.: Dimexidi 30,0 Suspensium Hydrocortisoni acetatis 2,5% 5,0 Riboflavini 0,1 Zinci sulfatis 0,25 Acidi borici 1,0 Emulgentis T-2 16,0 Basis ad 100,0 Misce, ut fiat unguentum. Da. Signa: Для лікування псоріазу, дерматиту.</p>	<p>1 % Абсорбційна мазева основа, яка містить Емульгатор Т-2 (емульгатор 2 роду) та вазелін – гідрофобна речовина вуглеводневої природи.</p>
<p>Rp.: Acidi borici 2,0 - 4,0 Glyceroli 2,0 - 4,0 Lanolini 20,0 Vaselini 20,0 Misce. Da. Signa: При гіпергідрозі підошв.</p>	<p>4,5 – 8 % Абсорбційна мазева основа, яка містить ланолін (емульгатор 2 роду) та вазелін – гідрофобна речовина вуглеводневої природи.</p>
<p>Rp.: Acidi borici 2,0 - 3,0 Acidi tartarici 2,0 - 3,0 Acidi citrici 2,0 - 3,0 Lanolini 100,0</p>	<p>1 – 1,4 % Абсорбційна мазева основа, яка містить ланолін (емульгатор 2 роду) та вазелін –</p>

Vaselini	100,0	гідрофобна речовина вуглеводневої природи.
Misce. Da.		
Signa: При гіпергідрозі підошв.		
Rp.: Unguenti Acidi borici	3% 20,0	3 %
Misce. Da.		Гідрофобна мазева основа вуглеводної природи – вазелін.
Signa: Змащувати шкіру стопи.		
Rp.: Acidi borici	0,5	1,2 %
Solutionis Furacilini	0,02% 10 ml	Абсорбційна мазева основа, яка містить ланолін (емульгатор 2 роду) та вазелін – гідрофобна речовина вуглеводневої природи.
Glycerini	10,0	
Lanolini	10,0	
Vaselini	10,0	
Misce. Da.		
Signa: При гіпергідрозі підошв.		
Rp.: Acidi borici	25,0	17 %
Zinci oxydi	25,0	Абсорбційна мазева основа, яка містить ланолін (емульгатор 2 роду) та парафін – гідрофобна речовина вуглеводневої природи.
Lanolini	71,0	
Olei Ricini	12,0	
Paraffini liquidi	12,0	
Misce. Da.		
Signa: Захисна паста.		

Аналізуючи екстемпоральні прописи відсотковий вміст борної кислоти у складі екстемпоральних прописів варіюється від 0,7 % до 17 %. Начайтіше відсоток борної кислоти у складі мазі – 1, 2, 5 % Концентрація 5 % превалює серед прописів [26].

Таблиця 3.4

#### Аналіз екстемпоральних прописів, до складу яких водить вінілін

Рецептурні прописи	Відсотковий вміст вініліну/ тип основи
Rp.: Pastae Lassari	90,0
Solutionis Retinoli acetatis oleosae	1,0
Laevomicetini	5,0
	13 %
	Гідрофобна мазева основа вуглеводної природи – вазелін.



Vinylini	15,0	
Solutionis Folliculini 0,05 %	5,0	
Misce. Da.		
Signa: Для лікування вугрів звичайних.		
Rp.: Pastae Zinci	100,0	6 %
Pastae Lassari	50,0	Гідрофобна мазева основа вуглеводної природи – вазелін.
Picis liquidae	5,0	
Solutionis Retinoli acetatis oleosae	5,0	
Vinylini	10,0	
Misce. Da.		
Signa: Для лікування вугрів звичайних.		
		12 %
Rp.: Olei Persicorum	15,0	Дифільні (ліпофільно-гідрофільні) абсорбційна мазева основа, яка містить воск білий
Olei Ricini	10,0	
Vinylini	5,0	
Aethanoli 96%	2 ml	
Cerae albae	10,0	
Misce. Da.		
Signa: Очищувальний крем для сухої		
Rp.: Olei vegetabilis	45,0	10 %
Vinylini	5,0	Олійна суміш
Olei Rosae	gtts. X	
Solutionis Retinoli acetatis oleosae	0,25	
Solutionis Tocopheroli acetatis oleosae	0,1	
Solutionis Ergocalciferoli oleosae	0,25	
Misce. Da.		
Signa: Для догляду за сухим волоссям.		
Rp.: Xeroformii	3,0	5,8 %
Vinylini	6,0	Олія рицинова
Olei Ricini	94,0	
Misce. Da.		
Signa: При лікуванні ран, язв, пролежнів (бальзамічний лінімент Вишневецького).		

Аналізуючи екстемпоральні прописи відсотковий вміст Вініліну у складі екстемпоральних прописів варіюється від 5,8% до 13%. Для розробки мазі нами була обрана середня концентрація вініліну – 8 %.

Спираючись на отримані експериментальні дані розроблено екстемпоральну мазь на емульсійній основі наступного складу:

Кислота борна	5,00
Вінілін	8,00
Олія кукурудзяна	15,00
Emulpharma 1000	6,00
Вода очищена	до 100,00

### **3.3 Експериментальне обґрунтування технології введення АФІ до складу екстемпоральної мазі на емульсійній основі**

Вибір технології на етапі розробки мазі – це ключовий аспект, який безпосередньо впливає на її споживчі та фармакологічні властивості. Оптимальна технологія може визначити ефективність, безпеку та зручність застосування мазі.

Одним із основних аспектів є споживча якість продукту. Використання відповідної технології може забезпечити зручність та комфорт при нанесенні мазі на шкіру, що є ключовим фактором для пацієнтів. Наприклад, правильно підібрана текстура та консистенція мазі можуть зробити її легкою у застосуванні та швидко поглинутою шкірою.

Крім того, вибір технології також має значення для фармакологічних властивостей мазі. Наприклад, деякі технології можуть сприяти кращому проникненню АФІ через шкірний бар'єр, що підвищує ефективність лікарського засобу. Крім того, правильно обрана технологія може забезпечити

стабільність активних компонентів мазі протягом тривалого часу зберігання, що гарантує її ефективність та безпеку використання для пацієнтів.

Саме раціональний та обґрунтований підбір технології на етапі розробки мазі є запорукою отримання якісного та ефективного продукту, який задовольняє потреби як споживачів, так і фармакологічні вимоги.

Тож на цьому етапі досліджень нам необхідно було обґрунтувати раціональну технологію введення АФІ, а саме борної кислоти та вініліну.

Фізико-хімічні властивості дозволяють вести вінілін в готову емульсію. Виходячи з фізико-хімічних властивостей борної кислоти (розчинний в 25 ч. води, в 4 ч. киплячої води, в 25 ч. етанолу і повільно в 7 ч. гліцерину), в екстемпоральній практиці прийнято вводити вінілін у мазі на ланолін-вазелиновій основі за типом суспензії. Оскільки обрана нами емульсійна основа передбачає наявність у складі рецептури близько 65 % води, яку вводять до складу емульсійної основи підігріту до 80° С, що перевищує мінімальну допустиму кількість для розчинення, було прийнято рішення виготовити два зразка однієї мазі за двома різними технологіями, введення борної кислоти по типу суспензій (за правилом Дерягіна) (*технологія А*) та за типом емульсій (*технологія Б*).

#### *Перший варіант технології (технологія А):*

На електронних вагах відважували необхідну кількість емульгатора Emulpharma 1000, які підплавляли на водяній бані за температури (85 ± 5) °С. Ментол розчиняли у відваженій на тарирних вагах кукурудзяній олії та додавали до розплавленого емульгатора. Після сплавлення олійної фази до неї поступово додавали розраховану кількість підігрітої до (85 ± 5) °С води очищеної та гомогенізували з використанням лабораторного гомогенізатора (Homogenizer HG – 15A) протягом 20 хв із 3000 об/хв до однорідної консистенції, охолоджували до кімнатної температури при періодичному перемішуванні додавали Вінілін. На електронних вагах відважували кислоту борну, цинку оксид, тальк, спочатку подрібнювали у сухому вигляді а потім з

половинною кількістю основи (за правилом Дерягіна) переносили у пластиковий контейнер та маркували.

*Другий варіант технології (технологія Б):*

Відважений емульгатор Emulpharma 1000 сплавляли на водяній бані з кукурудзяною олією. Після сплавлення олійну фазу поміщали у термостійку ємність, поступово додавали розраховану кількість підігрітої до 85 °С води очищеної з попередньо розчиненою у ній борною кислотою, гомогенізували з використанням лабораторного гомогенізатора (Homogenizer HG–15A) протягом 15 хв за 3000 об/хв до однорідної консистенції, продовжували періодичне перемішування протягом 10–15 хв при періодичному перемішуванні додавали вінілін. Переносили у пластиковий контейнер та маркували [35].

Фізико-хімічні, органолептичні та сенсорні властивості зразків мазі, виготовленої за різними технологіями, наведено в табл. 3.5 [36].

*Таблиця 3.5*

**Фізико-хімічні, органолептичні та сенсорні властивості зразків**

Показники	Зразок № 1 (технологія А)	Зразок № 2 (технологія Б)
Органолептичні та сенсорні властивості	Щільна кремоподібна консистенція, розподіляється добре та швидко всмоктується, не залишає жирний блиск та липкого сліду. На дотик відчуються часточки нерозчиненої борної кислоти.	Щільна кремоподібна консистенція, розподіляється добре та швидко всмоктується, не залишає жирний блиск та липкого сліду.
рН	6,9 ± 0,01	7,0 ± 0,02
Термо-стабільність	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний

Дослідження проводили шляхом порівняння експериментальних зразків із застосуванням методу світлової мікроскопії. Результати мікроскопічного аналізу представлені на рис. 3.5.

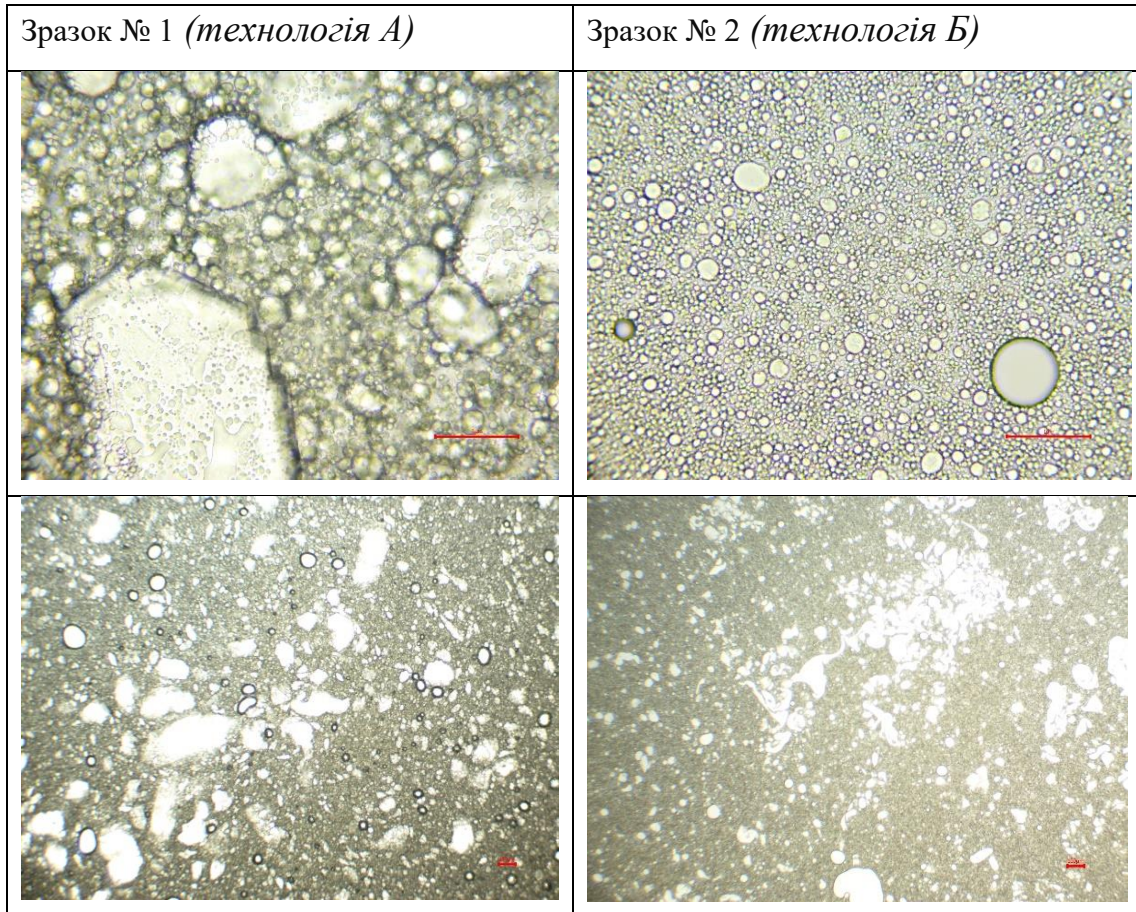


Рис. 3.5 Мікро світлини досліджуваних зразків

При аналізі отриманих мікро світлин у зразка, виготовленого за технологією А, розподіл часток АФІ (борної кислоти) по дисперсійному середовищу. На мікро світлинах наявна виражена структура основи та невеликі включення, які є частинками діючої речовини.

Технологія введення діючих речовин за другим варіантом (технологія Б) дає можливість отримати однорідні зразки з рівномірним розподілом діючих речовини в основі.

Результати аналізу мікроскопічних зразків мазі дають змогу вважати раціональною технологію Б, а саме, розчинення борної кислоти в гарячій воді очищеній.

### **3.4 Технологічна схема виготовлення емульсійної мазі в умовах аптек**

На цьому етапі дослідження обґрунтовано оптимальні умови технологічного процесу виробництва та розроблена раціональна технологічна схема виробництва емульсійної основи в умовах аптеки. Технологія складається з 6 стадій.

Під час виготовлення лікарської форми першочерговим етапом технологічного процесу є забезпечення та дотримання санітарно-гігієнічних норм.

Безпосередньо технологічний процес виробництва мазі в умовах аптек включає наступні операції:

- приготування водної фази;
- приготування олійної фази;
- змішування фаз і емульгування;
- введення АФІ;
- гомогенізація;
- пакування, маркування готового лікарського засобу.

При виробництві МЛФ на емульсійної основі необхідно використовувати спеціальне обладнання – гомогенізатори, унговатори.

Відповідно до складу та фізико-хімічних властивостей речовин, розглянемо технологію виготовлення препарату.

Згідно з розробленим складом і фізико-хімічними властивостями речовин, наводимо технологію препарату.

Стадія підготовки включає підготовку приміщень, персоналу, обладнання, лікарських та допоміжних субстанцій, пакувальних матеріалів, перевірки необхідної нормативної документації.

На першій стадії необхідно було відважити та відміряти компоненти основи: олію кукурудзяну, Emulpharma 1000 та воду очищену та діючі речовини кислоту борну та Вінілін. Для цього були використані електронні

терези та мірний циліндр. Під час цієї стадії контролювали масу компонентів. На другій стадії отримували водну фазу шляхом підігрівання води очищеної на водяній бані до температури  $85 \pm 5$  °C та розчиняли в ній попередньо відважену борну кислоту. Під час цієї стадії контролювали масу та температуру. На третій стадії готували олійну фазу, шляхом сплавляння олії кукурудзяної, Emulpharma 1000. На даній стадії контролювали: масу компонентів, температуру, однорідність суміші. На четвертій стадії змішували водну та олійну фази, емульгували, додавали Вінілін. Отриману мазь охолоджували при постійному перемішуванні. Під час цієї стадії контролювали: час та швидкість перемішування, однорідність маси, зовнішній вигляд готової основи.

Отриману мазь на стадії № 6 фасували та маркували, контролюючи якість тари, маркування (серію, термін придатності), контроль маси та правильність друку.

Технологічна схема процесу наведена на рис. 3.6.

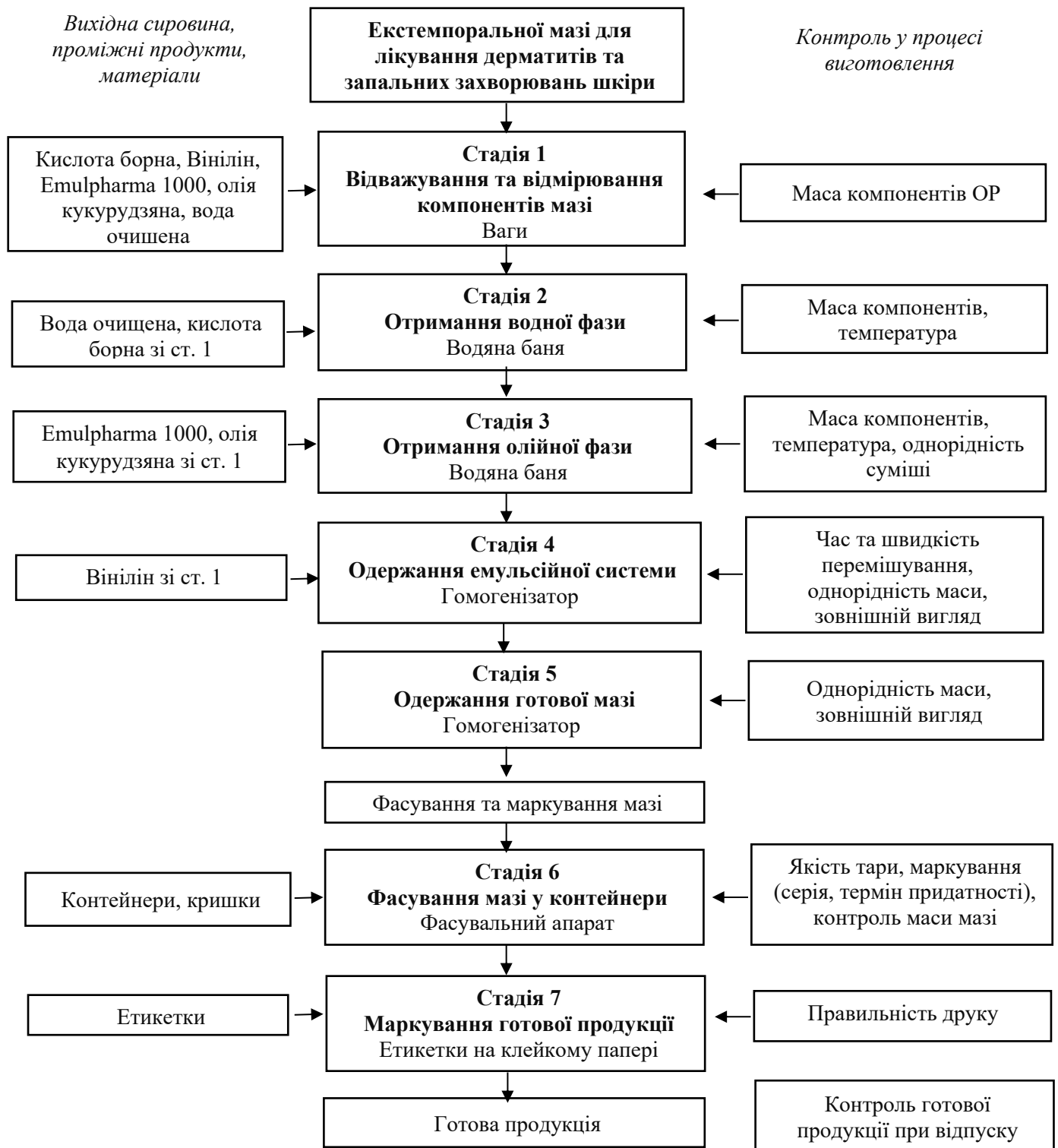


Рис. 3.6 Технологічна схема виготовлення мазі на емульсійній основі в умовах аптеки



### Висновки розділу 3

1. Експериментально обґрунтовано вибір основи-носія при розробці екстемпоральної мазі для застосування в дерматології.
2. На основі аналізу популярних екстемпоральних прописів дерматологічних лікарських засобів обґрунтовано вибір АФІ при розробці мазі.
3. Експериментально обґрунтовано технологію введення кислоти борної та вініліну до складу екстемпоральної мазі на емульсійній основі
4. Розроблено технологію виготовлення дерматологічної мазі на емульсійній основі мазі в умовах аптек.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Вивчено етіологію дерматологічних захворювань, вплив агресивних чинників навколишнього середовища та їх наслідки на шкіру.
2. Проаналізовано проблему екстемпорального виготовлення ліків в Україні та світі.
3. Досліджено біоПАР як перспективних емульгаторів та консервантів у складі лікарських та косметичних засобів для застосування у дерматології. Вивчено вплив деяких поверхнево-активних речовин на шкіру, досліджено їх емульгувальну та консервувальну здатність.
4. Вивчено номенклатуру допоміжних речовин у складі лікарських та косметичних засобів для дерматології з метою вдосконалення екстемпоральної рецептури, зменшення ризику подразнення шкіри та покращення ефективності лікування дерматологічних захворювань.
5. Наведено перелік та характеристику речовин (об'єктів дослідження), які були використані при розробці екстемпоральної мазі репаративної дії на емульсійній основі.
6. Опрацьовано методики органолептичних, фізико-хімічних та реологічних досліджень, що дозволяють розробити оптимальний склад, технологію та провести контроль якості препарату.
7. Експериментально обґрунтовано вибір основи-носія при розробці екстемпоральної мазі для застосування в дерматології.
8. На основі аналізу популярних екстемпоральних прописів дерматологічних лікарських засобів обґрунтовано вибір АФІ при розробці мазі.
9. Експериментально обґрунтовано технологію введення кислоти борної та вініліну до складу екстемпоральної мазі на емульсійній основі
10. Розроблено технологію виготовлення дерматологічної мазі на емульсійній основі мазі в умовах аптек.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Гайда І., Бадюк М., Сушко І. Особливості структури та перебігу сучасної бойової травми у військовослужбовців *Збройних Сил України. Патологія. Запоріжжя*. 2018. № 15(1/42) С. 73-76.
2. Гладух Є. В., Сайко І. В., Січкара А. А., Солдатов Д. П. Теоретичні основи фармацевтичної технології : навч. посіб. Харків : НФаУ, 2016. 203 с.
3. Глущенко О. М, Полова Ж. М. Аналіз ринку м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 4 С. 51–56.
4. Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Якимів О. В., Еволюція фармакопейних монографій на м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. 1 міжн. наук.-прак. інтернет конф. Харків, 2014. С. 60-61.
5. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємств «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с. (Інформація та документація).
6. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с. (Інформація та документація).
7. Державна Фармакопея України: в 3-х 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. (Інформація та документація).
8. Державний реєстр лікарських засобів України. URL:

<http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument> (дата звернення 22.09.2020).

9. Дронов А. И., Скомаровский А. А., Колесник В. А. и др. Современные подходы к лечению ран в зависимости от фаз раневого процесса. *Шпитальна хірургія*. 2013. № 2 С. 68-69.
10. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01]. Вид. офіц. Київ : Держспоживстандарт України, 2009. 11 с.
11. Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань : навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів/ Половко Н.П., та ін. ; за ред. Н.П. Половко. НФаУ. Харків: 2017. 97 с
12. Заліська О., Парновський Б., Бик Н., Худзик І. Екстемпоральне виготовлення ліків: традиції і проблемні аспекти. *Еженедельник Аптека*. 2014.
13. Зуйкіна Є. В. Експериментальне обґрунтування використання емульсійних основ в екстемпоральних м'яких лікарських засобах : дис. ... докт. філ. наук : 15.00.01. Харків, 2021. 264 с.
14. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Вивчення впливу природи маzewої основи на антимікробну активність м'якої лікарської форми. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 верес. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 89–90.
15. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Обґрунтування вибору основи та технології екстемпоральної мазі з борною кислотою. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 верес. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 88–89.
16. Зуйкіна Є., Зуйкіна С., Буряк М., Вишнеvська Л., Олійник С. Дослідження з розробки складу екстемпорального лікарського засобу з декспантенолом. *Annals of Mechnikov Institute* 2024. № 1 С. 39-45 DOI: 10.5281/zenodo.10838552

17. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. Методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов в Украине. *Фармация*. 2013. № 7. С. 44–49.
18. Ляпунова, А.М. Фармацевтична розробка і стандартизація м'яких лікарських засобів мометазону фууроату для лікування дерматозів: автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук : 15.00.01 / НФаУ. Харків : НФаУ, 2019. С. 19–21.
19. Недельська С. М., Вакула Д. О. Імунний статус у дітей з різною тяжкістю atopічного дерматиту. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020. № 2. С. 69–70.
20. Редькін Р., Сятиня М.Л., Попович В.П., Глущенко О.М., Коновалова Н.Г. Ex tempore: «ручному» виготовленню ліків бути! *Фармацевт практик*. 2015. № 1. С.20-22.
21. Самборський О.С. Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 102-114.
22. Соловйов О.С., Тихонов О.І., Ярних Т.Г Проблема наукового обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури та шляхи її вирішення. Повідомлення II. Порівняльний аналіз сучасних фармакопейних вимог до технології і контролю якості екстемпоральних лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 3–12.
23. Тарасенко В. О., та ін. Висвітлення окремих аспектів засобів для лікування 32 і ранової інфекції: історико-еволюційний підхід. *Фітотерапія. Часопис*. 2020. № 2. С. 43-47.
24. Тарасенко В. О., Шматенко В. В. Організаційно-економічні аспекти екстемпоральної рецептури. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю м. Тернопіль, 10-11 лист. Тернопіль : ТНМУ, 2016. С. 245-246.
25. Тихонов О. І., Ярних Т. Г Аптечна технологія ліків : підруч. для студентів фармац. ф-тів / за ред. О. І. Тихонова. Вид. 4-те, випр. та допов.

Вінниця : Нова книга, 2016. 536 с

26. ТОВ Медичний центр «ЛОГУС». : веб-сайт. URL: <http://logus.com.ua> (дата звернення: 4.10.2023).
27. Antimicrobial resistance and primary health care: brief. World Health Organization. 2018. URL: [https://www.who.int/docs/defaultsource/primary-health-care-conference/amr.pdf?sfvrsn=8817d5ba\\_2](https://www.who.int/docs/defaultsource/primary-health-care-conference/amr.pdf?sfvrsn=8817d5ba_2) (Date of access: 12.02.2024).
28. Balan S., Hassali M. A., Mak VSL. Challenges in pediatric drug use: a pharmacist point of view. *Res Social Adm Pharm.* 2017. № 13(3). P. 653-655.
29. European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe. Strasbourg, 2014. Vol. 1. 1456 p
30. Giam J. A., McLachlan A. J., Krass I. Community pharmacy compounding- impact on professional status. *Int J Clin Pharm.* 2011. Vol. 33, №2 P.177–82.
31. Guide to Good Practices for Preparation of medicinal products in pharmacies : PE010 – 1. The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) August. Geneva. Brussels. 52 p
32. Holmes A. H. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet.* 2016. Vol. 387, № 10014. P. 176–187. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0).
33. Minghetti P., Pantano D., Gennari C. G., Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. *Health Policy.* 2014. Vol. 117 № 3 P. 328–333.
34. The United States Pharmacopoeia. Rockville, 2007. 1674 p.
35. Zuikina Ye. V., Buryak M. V., Zuikina S. S. Study of rheological and textural properties of emulsion ointment bases using modern emulsifiers. *Annals of Mechnikov Institute.* 2023. № 2. P. 85–93.
36. Zuikina, Ye., Polovko, N., Strilets, O., Strelnikov, L. The in vitro release testing and the antimicrobial activity of semi-solid dosage forms which contain salicylic acid. *Farmaciathis link is disabled.* 2021 Vol. 69. № 6. P. 1073–1079.

# ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## **YOUTH PHARMACY SCIENCE**

МАТЕРІАЛИ  
IV ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

6-7 грудня 2023 року  
м. Харків

Харків  
НФаУ  
2023



Безукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «УОПН PHARMACY SCIENCE»

дорослого населення має підвищений артеріальний тиск (показник, більший за 140/90 мм). У нашій країні близько 12 млн хворих на АГ різного віку. Складність лікування полягає в тому, що пацієнти мають приймати гіпотензивні препарати на постійній основі після діагностування гіпертонії. Серед лікарських форм гіпотензивних препаратів найбільш розповсюджені є оральні – таблетки та капсули. Але останнім часом в США та Європі проводяться дослідження щодо розробки препаратів для прийому у ротовій порожнині.

**Мета дослідження.** Аналіз українських та європейських фармацевтичних розробок сучасних засобів для лікування гіпертонії у формі букальних пілвок.

**Матеріали та методи.** Використано методи узагальнення та систематизації, наукові публікації та власні дослідження.

**Результати дослідження.** Застосування букальних пілвок при АГ визнає в багатьох випадках більш зручним для пацієнта, ніж традиційних пероральних форм. Слід відзначити простоту використання, швидкість настання фармакологічного ефекту, відсутність негативного впливу на ШКТ, проста умова використання, можливість використання без необхідності запивати водою та у людей з порушеною функцією ковтання, швидка розчинність у слині тощо. Подання фармакологічних та складових якостей роблять букальні пілвки перспективною лікарською формою для покращення стану лікування гіпертонії.

В Україні на фармацевтичному ринку на даний момент відсутні у продажу букальні пілвки гіпотензивної дії вітчизняного виробництва. Хоча українськими науковцями розробки такої лікарської форми провадяться на основі активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) еналаприл, який відноситься до групи ангіотензин-перетворювальних ферментів. За кордоном асортимент пілвок значно ширший і відомі розробки полімерних букальних пілвок, де в якості АФІ використовуються похідні амілоліна, катоприла, периндоприла тощо. В якості плівкоутворюючих допоміжних речовин для одержання лікарської форми найчастіше використовуються мукоалгезивні полімери, наприклад, натрій карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, полівинілпіролідон, похідні алаїнової кислоти.

**Висновки.** Актуальним напрямком для лікування АГ є розробка букальних пілвок, що забезпечує високу біологічну доступність, терапевтичну ефективність, доглядання пацієнтом режиму та зручність використання як абсорбаторно, так і в умовах стаціонарного лікування.

#### АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ НАШКІРНОГО НАНЕСЕННЯ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ

Ліщенко В.В.

Науковий керівник: Зуйкіна Є.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

zujkina.lizaveta@gmail.com

**Вступ.** На сьогоднішній день актуалізується проблема екстемпорального виробництва ліків в Україні.

Дивлячись на досвід закордонних колег з високим рівнем розвитку екстемпоральних рецептур, все більше аптек починають розробляти технологічні інструкції та виготовляти згідно них лікарські препарати.

Секція 4 «ТЕХНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТА ПАРФУМЕРНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ»

**Мета дослідження.** Метою нашого дослідження стало проведення аналізу асортименту екстемпоральних лікарських засобів для нашкірного нанесення, що застосовуються в дерматології.

В ході роботи необхідно було проаналізувати склад прописів, визначити основні недоліки та шляхи їх подолання. Запропоувати більш оптимальні, економічно доцільні та біофармацевтично обґрунтовані склади екстемпоральних ліків для зовнішнього застосування.

**Матеріали та методи.** Нами були проаналізовані асортимент, дерматологічних та косметичних лікарських форм у формі мазей, протирок та лосьйонів які використовуються в дерматології. За необхідне вважали розробку оптимального складу сучасної основи, яка має відповідати сучасним вимогам таким як: технологічність, стабільність, перфод, та ступінь вильнення діючих речовин.

**Результати дослідження.** Дослідження показали що частіш за все в аптеках використовуються креми та мазі.

Асортимент лікарських препаратів у формі мазі незначний, що пояснюється низьким рівнем вильнення діючих речовин з гідрофобних основ, незручність використання (дальше слід на олівці), наявність парникового ефекту та порушення дихальної функції шкіри при застосуванні. В якості мазевих основ в екстемпоральних мазях частіше за все використовують ланолін – вазелінову основу. Ця основа є менш технологічною а ніж основи які пропелюються та використовуються у сучасних прописках за кордоном.

Враховуючи ряд переваг та перспективність введення до складу емульсійних основ речовин з різним фізико-хімічними властивостями, нами були розроблені експериментальні зразки та досліджені наступні показники основ: в'язкість, густина, показники рН та стабільність в процесі зберігання. За результатами експерименту для подальших досліджень були відібрані два зразки.

Звернувши увагу на косметичні лосьйони які використовуються у дерматології, ми розглянули можливість замінити рідкого носія на емульсійну основу без зміни активних фармацевтичних інгредієнтів, що дасть змогу збільшити біодоступність та ефективність лікарського засобу.

**Висновки.** Результати проведених досліджень дадуть змогу вдосконалити склад мазеві основи в лікарських засобах для нашкірного застосування, що буде сприяти розширенню асортименту екстемпоральних прописів для застосування в дерматології та збільшенню якості лікарських препаратів за багатьма показниками.

#### ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ

Міщенко М.М., Пругіна Т.В., Маневський О.А.

Науковий керівник: Николайчук Н.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

trf@npuh.edu.ua

**Вступ.** Незважаючи на збільшені обсяги виробництва в Україні лікарських засобів найважливіших фармакотерапевтичних груп потреба вітчизняної охорони здоров'я у високоякісних препаратах з надлежною біодоступністю і безпекою все ще не задовольняється



Міністерство  
охорони здоров'я  
України

Національний  
фармацевтичний  
університет

# ДИПЛОМ II СТУПЕНЯ

нагороджується

**Лищенко  
Вікторія**

у секційному засіданні студентського  
наукового товариства кафедри  
аптечної технології ліків

IV Всеукраїнська науково-практична  
конференція з міжнародною участю

# YOUTH PHARMACY SCIENCE



6-7 грудня, 2023 р.,  
м. Харків, Україна

Ректор Фах  
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

Продовження дод. А



Міністерство  
охорони здоров'я  
України

Національний  
фармацевтичний  
університет



Цим засвідчується, що  
**Лищенко В.В.**  
Науковий керівник:  
**Зуйкіна Є.В.**

брав(ла) участь у роботі IV Всеукраїнської  
науково-практичної конференції  
з міжнародною участю

**YOUTH  
PHARMACY  
SCIENCE**

**СЕРТИФІКАТ**

Ректор НФаУ,  
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня 2023 р.  
м. Харків,  
Україна