

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

**Фармацевтичний факультет
Кафедра аптечної технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему **«ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ М'ЯКОЇ
ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ЗАХИСНОЇ ДІЇ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19(4,10д)-07

Спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Андрій КУШНАРЕНКО

Керівник: асистент кафедри аптечної технології ліків,
Єлизавета ЗУЙКІНА

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, д. фарм.н., професор
Галина СЛІПЧЕНКО

Харків – 2024 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1 Роль зволоження при лікуванні запальних захворювань шкіри.....	8
1.2 Характеристика лікарських та лікувально-косметичних форм на емульсійній основі.....	14
1.3 Типи сучасних емульсій, що використовуються в екстемпоральній практиці для МЛФ.....	16
Висновки розділу 1.....	22
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	23
2.1. Об'єкти досліджень.....	23
2.2. Методи досліджень.....	26
Висновки до розділу 2.....	29
РОЗДІЛ 3 ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬСІЙНОЇ ОСНОВИ	30
3.1 Обґрунтування вибору основи.....	30
3.2 Обґрунтування вибору діючих речовин.....	39
3.3 Розробка технологічної схеми виготовлення емульсійної мазі.....	41
Висновки до розділу 3.....	45
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	46
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	47
ДОДАТКИ.....	51

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проаналізовано вимоги до екстемпоральних м'яких лікарських форм, виявлені недоліки, що містить застаріла рецептура. Наведено напрямки удосконалення екстемпорального провису шляхом застосування нових, сучасних емульсійних основ. Експериментально обґрунтована технологія виготовлення емульсійної основи другого роду. Наведена технологічна схема виготовлення мазі в умовах аптеки. Робота викладена на 47 сторінках, включає 4 таблиць, 6 рисунків, 40 джерел літератури та 1 додаток.

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

ANNOTATION

The qualification work analyzes the requirements for extemporaneous semi-solid dosage form, identifies the shortcomings of outdated formulations. The directions of improvement of extemporaneous sagging by using new, modern emulsion bases are presented. The technology of manufacturing emulsion bases of the second kind is experimentally substantiated. A technological scheme for the manufacture of ointment in a pharmacy is presented. The work is presented on 47 pages, includes 4 tables, 6 figures, 40 references and 1 appendix.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
ЄФ	– Європейська фармакопея
ДР	– допоміжна речовина
ЕЛЗ	– екстемпоральні лікарські засоби;
ДФУ	– Державна фармакопея України
ЛП	– лікарські препарати
ЛЗ	– лікарські засоби
ЛФ	– лікарська форма
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
МС	– механічна стабільність
ВР	– Британська фармакопея
USP	– Фармакопея США
JP	– Фармакопея Японії

ВСТУП

Актуальність теми. Однією із важливих складових діяльності аптек практично у всіх країнах світу є виготовлення лікарських засобів (ЛЗ). У порівнянні з ЛЗ промислового виготовлення частка екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) у товарообігу значно менша, однак це не заважає їм відігравати важливу роль в економіці країни і посідати чинне місце у фармацевтичному секторі та у галузі охорони здоров'я. ЕЛЗ доповнюють та розширюють асортимент фармацевтичного ринку країни необхідними ЛЗ, які економічно недоцільно й неможливо виготовляти в умовах підприємства.

За останні десятиліття розповсюдженість патологій шкіри в Україні збільшується, відмічається тенденція до підвищення їх кількості. Це зумовлено комплексними змінами умов життя: більшою поширеністю алергенів, генетичною спадковістю, впровадженням синтетичних продуктів, забрудненістю атмосфери і водою, що в комплексі сприяє зниженню імунобіологічної реактивності організму.

Лікування повинно проводитися комплексно, індивідуально, залежно від провідного патогенетичного механізму, віку пацієнта, клінічних проявів і супутньої патології. Зовнішня терапія інфекційно-алергічних захворювань шкіри та ранового процесу є невід'ємним, а іноді й основним видом терапії, саме тому препаратами вибору стають м'які лікарські засоби.

Використання емульсійних основ у складі м'якої лікарської форми для лікування вищенаведених захворювань дає можливість покращити фармакотерапевтичні властивості препарату, що дасть можливість підвищити ефективність їх застосування.

Мета дослідження. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми захисної дії.

Завдання дослідження:

- визначити роль зволоження шкіри при лікуванні запальних захворювань шкіри.
- проаналізувати й узагальнити дані літератури щодо типів сучасних

емульсій, що використовуються в екстемпоральній практиці для МЛФ.

- вивчити асортимент лікарських та лікувально-косметичних форм на емульсійній основі.
- обґрунтувати вибір допоміжних речовин у складі емульсійної основи.
- обґрунтувати вибір діючих речовин у складі емульсійної основи.
- розробити технологію емульсійної мазі.

Предмет дослідження. Теоретичні та експериментальні дослідження щодо розробки емульсійної МЛФ. Визначення оптимальних технологічних умов отримання емульсійної основи; дослідження властивостей розробленого складу МЛФ.

Об'єкти дослідження. токоферолу ацетат, розчин ретинолу ацетату в олії 3,44 %, Span 60 (сорбітан стеарат), Span 80 (сорбітан олеат), цетилстеариловий спирт та вода очищена.

Методи дослідження. загальнонаукові (аналіз та узагальнення даних наукової літератури), органолептичні (зовнішній вигляд, однорідність, запах, колір), фармакотехнологічні (дисперсність, колоїдна і термостабільність, структурно-механічні властивості та ін.), фізико-хімічні (рН) та математичні (статистична обробка результатів).

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених досліджень обґрунтовано склад та технологію емульсійної м'якої лікарської форми захисної дії.

Елементи наукових досліджень. У процесі виконання експериментальної частини кваліфікаційної роботи вперше розроблено склад емульсійної основи для удосконалення складу екстемпоральної основи.

Апробація результатів дослідження і публікації. Основні положення кваліфікаційної роботи викладені та обговорені у матеріалах XXX Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» яка відбудеться у

Національному фармацевтичному університеті 17-19 квітня 2024 р.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальної частини (розділи 2 і 3), загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, додатків. Робота викладена на 47 сторінках, включає 4 таблиць, 6 рисунки, 40 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Роль зволоження при лікуванні запальних захворювань шкіри

Пригнічування втрати вологи одна з основних функцій зволожувального крему. При пошкодженні шкірного бар'єру відбувається загрубіння та лущення шкіри. Етіологією цього може бути сухе середовище та зовнішні подразники. Один із напрямків терапії даних станів – сповільнення або припинення втрати вологи, з метою відновлення бар'єрної функції [4].

Зволікання у призначенні раціональної терапії може спричинити ускладнення[5].

Зволожувальні засоби блокують втрату вологи, допомагають відновлювати та підтримувати пружність шкіри, забезпечують рівномірне відлущування старих мертвих клітин, підтримуючи гладкість поверхні шкіри.

При нанесенні зволожувального крему на пошкоджену шкіру відбувається процес відновлення, який умовно можливо поділити на чотири етапи:

1. Утворення тонкої плівки на шкірі завдяки масляним компонентам крему, та початок відновлення бар'єру.
2. Зміна коефіцієнту розподілу вологи шкіри.
3. Дифузія вологи від дерми до епідермісу.
4. Розподіл води в епідермісі, що контролюється синтезом шкірних ліпідів і їх міжклітинною секрецією.

Дані креми утворюють плівку на шкірі, завдяки гідрофобним компонентам зволожувача, що запобігає випаровуванню вологи, зволожувальний компонент постачає вологу безпосередньо до епідермісу та дерми, а пом'якшувальний компонент контролює відлущування ороговілих клітин шкіри, створюючи шкірний бар'єр [20].

Компоненти, що містяться у складі зволожувача, подібні до ліпідів у

роговому шарі шкіри, тому ліпідна складова зволожувачів надходить до кератиноцитів епідермісу для перегрупування міжклітинних ліпідів, що впливає на збереження вологи в епідермісу та поліпшення функції шкірного бар'єру [5, 7].

Раціональне застосування зволожувального крему не тільки покращує природну бар'єрну функцію шкіри, щоб захистити її від внутрішніх і зовнішніх подразників, а й зменшує сухість, зберігає шкіру здоровою [2]. Зазвичай, проблеми зі шкірою супроводжуються порушенням її захисного бар'єру. Використання якісних зволожувальних компонентів у лікувальних та косметичних засобах допомагає зменшити симптоми дерматитів, такі як печіння і свербіж, та сприяє відновленню стану шкіри. [13,32].

1.1.1 Основні інгредієнти зволожувальних засобів

Зволожувачі складаються з оклюзивних речовин, які формують зовнішній шар на шкірі, що зупиняє або сповільнює втрату вологи; зволожувальних речовин, що створюють відчуття м'якості та гладкості; гідраторів, які сприяють утриманню вологи в роговому шарі шкіри, ліпідних компонентів (таких як цераміди та інші бар'єрні ліпіди) та багатьох інших основних компонентів.

Пом'якшувачі, оклюзійні агенти та ліпідні компоненти часто розчинні у олії, а зволожувачі – у воді [1]. Тому раціонально їх вводити до складу гетерогенних систем. Більшість зволожувальних засобів виготовляються шляхом відповідного змішування компонентів. Окрім вказаних речовин, до складу рецептури можуть бути включені емульгатори, консерванти, ароматизатори та АФІ з різними функціями. [15, 24, 25].

Багато зволожувальних компонентів виконують кілька функцій одночасно. Наприклад, якщо речовина, яка має властивості живлення або пом'якшення, також має структурні гідрофільні та ліпофільні групи, вона може виконувати функцію емульгатора. [12].

У жовтні 2008 року в Кореї введено повну систему маркування інгредієнтів у косметичі. Це дозволяє споживачам перевіряти склад продуктів за допомогою етикеток. Оскільки всі інгредієнти позначені в порядку їхньої концентрації, можна приблизно визначити, які інгредієнти спрямовані на живлення, а які на зволоження. Тому важливо мати чітке розуміння класифікації і характеристик цих зволожувальних інгредієнтів. [29].

1.1.2 Зволожувальні засоби для відновлення бар'єрної функції

Ліпідна матриця в роговому шарі має дві важливі функції: утримувати воду в епідермісі, запобігаючи її надмірній втраті, і захищати від проникнення різних сполук з навколишнього середовища, яке може спровокувати імунну відповідь. Дослідження показують, що кераміди, холестерин і жирні кислоти, які є ключовими компонентами міжклітинних ліпідів кератиноцитів, необхідні для забезпечення стійкості бар'єру проникності. У зв'язку з цим розробляються зволожувальні засоби, які містять ці компоненти. Зокрема, концепція фізіологічного ліпідного складу, де кераміди або псевдокераміди, холестерин і вільні жирні кислоти комбінуються в оптимальному співвідношенні (наприклад, 1:1:1 або 3:1:1) ліпідів рогового шару, може бути використана при створенні зволожувальних інгредієнтів [27]. При нанесенні на шкіру звичайні ліпіди мають живильний або пом'якшувальний ефект на роговий шар, у той час як фізіологічна суміш ліпідів проникає крізь роговий шар. Фізіологічні ліпіди також використовуються для синтезу ліпідів у зернистих кератиноцитах, зберігаються в них і переносяться між клітинами, активно відновлюючи функцію бар'єру шкіри. Тому, коли фізіологічну ліпідну суміш і оклюзійні агенти застосовують разом, оклюзійний агент допомагає утримати вологу на короткий термін, а ліпідна суміш поступово відновлює бар'єрну функцію шкіри, зменшуючи її сухість[30].

Спираючись на цю концепцію було розроблено емульсійну основу для

подальшого використання у екстемпоральній практиці для лікування atopічного дерматиту з порушенням бар'єрної функції [16, 17]. Хоча існують деякі розбіжності в оцінці здатності епідермісу синтезувати ліпіди після припинення застосування зволожуючого крему, який містить таку фізіологічну суміш ліпідів, відомо, що більшість зволожувальних засобів не мають негативного впливу на синтез епідермальних ліпідів. [9].

1.1.3 Патофізіологія сухої шкіри

Здоровий роговий шар, або зернистий шар, містить від 15% до 25% води на поверхні шкіри та до 40% на межі зернистого шару. Пошкодження бар'єрної структури шкіри призводить до сухості, коли знижується здатність рогового шару утримувати вологу. Суха шкіра, за системою типізації шкіри Баумана, поділяється на три стадії: суха, злегка суха та надзвичайно суха. Крім того, стани сухої шкіри можна поділити на комбіновану та чутливу шкіру. Так, з віком сухість шкіри стає більш відчутною, тому роль зволожувача стає надзвичайно важливою у догляді за шкірою. Здоровий роговий шар, як правило, здатний утримувати приблизно 10-15% вологи. Занадто висока або низька вологість може негативно вплинути на бар'єрну функцію шкіри. Наприклад, руки, які довгий час перебувають у воді, або надмірно сухе середовище може погіршити стан бар'єрного шару шкіри. Тому використання зволожувачів допомагає зберегти необхідний рівень вологи та покращити функцію бар'єру шкіри.

Справді, сухість шкіри є дуже поширеним станом, з яким зіштовхується багато людей у певний момент свого життя. Використання зволожувальних засобів, відомих як пом'якшувачі або зволожувачі, є ключем до лікування сухої шкіри. Оскільки причини, симптоми та ступінь сухості шкіри дуже різноманітні, вибір зволожувального крему залежить від кожного окремого випадку. Суха шкіра може бути безсимптомною в залежності від ступеня суб'єктивної сухості, але багато людей можуть скаржитися на відчуття стягнутості, поколювання або навіть розрізання, особливо якщо ці

симптоми посилюються іншими захворюваннями. Залежно від ступеня сухості шкіри, можуть виникати різні клінічні прояви, такі як шорсткість, тьмяність, лущення, почервоніння, заломи та тріщини. Ці прояви зазвичай виникають через декілька факторів, включаючи зовнішні (екзогенні) фактори, такі як клімат, навколишнє середовище та спосіб життя, а також внутрішні (ендогенні) фактори, такі як лікарська терапія, порушення ендокринної системи. До ендогенних факторів також можна віднести втрату бар'єрних ліпідів, відсутність природних зволожувальних факторів, проблеми з доставкою вологи до клітин та порушення циклу відлущування кератину.

1.1.4. Аномалії міжклітинних ліпідів рогового шару

Ліпіди рогового шару мають важливе значення для здоров'я шкіри. Вони оточують кератиноцити, що містять достатню кількість вологи завдяки природним зволожувальним факторам, і запобігають швидкому випаровуванню вологи зі шкіри. Приблизно 15% сухої маси рогового шару складають ліпіди, серед яких цераміди (50%), холестерин (25%) і жирні кислоти (20%) є ключовими для бар'єрної функції. Ліпіди рогового шару розташовані в кілька шарів навколо ліпідної оболонки, що пов'язана з ороговілою клітинною оболонкою, і створюють епідермальний бар'єр. Це дозволяє ліпідам запобігати втраті води через епідерміс і, водночас, перешкоджають водорозчинним речовинам проникати через епідерміс і потрапляти в організм людини. У сухій шкірі часто спостерігається пошкодження багат шарової структури ліпідної мембрани, при якому вміст жирних кислот збільшується, а вміст церамідів знижується. Це пошкодження ліпідної мембрани призводить до збільшення трансепідермальної втрати води. Надто високий рівень рН також може сприяти деградації ліпідної мембрани рогового шару. Пошкодження ліпідної мембрани може бути спричинене різними факторами, такими як ультрафіолетове випромінювання, використання миючих засобів,

включаючи поверхнево-активні речовини, хлорний відбілювач, ацетон, тертя та надмірна гідратація.

1.1.5. Відсутність природних зволожувальних факторів

Природний зволожувальний фактор (ПЗФ) є важливим компонентом, який забезпечує зволоження рогового шару шкіри. Він присутній всередині кератиноцитів і грає ключову роль у збереженні оптимального рівня гідратації рогового шару. Дослідники встановили зв'язок між зниженням рівня ПЗФ та розвитком сухості шкіри. ПЗФ складається з гігроскопічних молекул, які зберігають гідратацію в корнеоцитах, утримуючи роговий шар шкіри відновленим. Коли білок філагрин, що відіграє важливу роль у формуванні кератиноцитів, розпадається, утворюються сполуки, такі як уроканова кислота, піролідонкарбонова кислота і різні амінокислоти. Ці амінокислоти та інші природні зволожувальні фактори, що містяться в кератиноцитах, відіграють ключову роль у збереженні вологості шкіри. Вони діють як активні компоненти, які підтримують вологу та забезпечують оптимальне зволоження шкіри. Генетичні зміни в метаболізмі філагрину можуть призводити до порушень бар'єрної функції шкіри та зниження здатності утримувати воду, що може бути причиною появи свербіжів та atopічного дерматиту у деяких випадках.

Додатково до осмотичних амінокислот, інші природні зволожувальні фактори включають молочну кислоту, сечовину та різні неорганічні іони, такі як натрій, калій, кальцій і хлорид-іони. Ці компоненти сприяють підтримці оптимального рівня вологості в епідермісі та допомагають зберігати здоровий рівень гідратації шкіри.

1.1.6. Аномальна дегідратації рогового шару

В нормі процес втрати вологи відбувається в незначних масштабах, що не помітно для нашого ока. Проте клінічно суха шкіра проявляється у вигляді лусочок, які утворюються через аномальне відшарування

кератиноцитів. Важливим чинником, що контролює процес відшарування верхнього рогового шару, є активація протеолітичних ферментів, які регулюються рівнем рН і гідратації шкіри.

При зволоженні рогового шару, коли протеолітичні ферменти активуються в гідрофільному шарі кератиноцитів, це призводить до утворення лакун і відшарування кератину. Що процес може призводити до агрегації кератину та утворення видимих лусочок, які потім відлущуються.

1.2 Характеристика лікарських та лікувально-косметичних форм на емульсійній основі

На сьогоднішній день вибір лікувальних та лікувально-косметичних засобів саме на емульсійній основі зумовлено наступними причинами:

- можливість отримувати препарати різної консистенції (від рідких до м'яких);
- споживчі переваги (легко всмоктуються, легко наносяться на шкіру, тощо);
- можливість введення АФІ, різних за фізико-хімічними властивостями (жиророзчинних, водорозчинних)
- здатність до екструзії емульсійних засобів (здатністю легко видалятися з туби чи контейнеру) [28].

Особливу групу емульсійних засобів становлять креми стеаратні, у складі ліпофільної фази яких є частково омилений лугом або триетаноламіном стеарин.

Під час процесу омилення утворюються стеарат натрію або триетаноламінстеарат, які виступають як емульгатори відповідно до надлишкової кількості стеаринової кислоти. Для стабільності стеаратного крему рекомендується додавати 3,5 % стеаратного мила, що дає змогу точно розраховувати кількість лугу при складанні або корегуванні рецептури. Емульсійні креми є найбільш поширеною групою у виробництві МЛФ,

оскільки вони мають вищу споживчу цінність порівняно з жировими. Емульсії краще всмоктуються шкірою і сприяють трансдермальному проникненню біологічно активних речовин. За типом емульсії розрізняють креми типу о/в та в/о, а також множинні емульсії.

Емульсії змішаного типу в/о/в є цікавими через їхні унікальні властивості, такі як широкий спектр дії та висока косметична привабливість. Зокрема, поєднання типів в/о і о/в у одній формі продукту може забезпечувати бар'єрний захист і тривалу підтримку вологості, при цьому маючи сенсорно приємне легке відчуття на шкірі.

Емульсії типу в/о/в характеризуються негайним зволоженням шкіри після нанесення за рахунок зовнішньої водної фази. Водна фаза також формує захисну плівку, що допомагає утримувати вологу та зменшує втрати вологи через шкіру. Це сприяє комфортним відчуттям та покращенню стану шкіри.

Раціональність вибору типу емульсії МЛФ залежить від потреб шкіри та конкретних умов застосування. Креми типу о/в з вмістом жиру близько 10 % є оптимальним варіантом для повсякденного догляду за шкірою, оскільки вони відповідають природному співвідношенню компонентів о/в у шкірі людини. Ці креми забезпечують достатню гідратацію та живлення шкіри без залишку жиру на поверхні.

З іншого боку, креми з типом емульсій в/о, які містять до 50 % води, призначені для догляду за дуже сухою шкірою або в умовах, коли шкіра вимагає більшого захисту, наприклад, взимку. Вони мають більшу концентрацію жиру, що допомагає утримувати вологу в шкірі та створює бар'єр для захисту від зовнішніх чинників [34].

Отже, вибір між цими типами кремів залежить від індивідуальних потреб шкіри та патологічні процеси на які спрямована лікувальна дія.

1.3 Типи сучасних емульсій, що використовуються в екстемпоральній практиці для МЛФ

Множинні емульсії є складними системами, де кожна фаза містить додаткові дисперсні частинки, що можуть бути схожими на безперервну фазу. У випадку множинних емульсій типу в/о/в зовнішня водна фаза містить дисперговані краплі олії, які, в свою чергу, є дисперсійним середовищем для внутрішньої водної фази. У системі о/в/о структура протилежна: зовнішня фаза складається з крапель води, які містять у собі дисперговані краплі олії.

Різні типи емульсій можуть мати різні впливи на шкіру:

1. Емульсії типу в/о/в можуть забезпечити додаткове зволоження шкіри за рахунок внутрішньої водної фази, яка залишається у контакті з шкірою після висихання зовнішньої фази (олії).

2. Емульсії типу о/в/о можуть бути ефективними для утримання вологи в шкірі завдяки зовнішній водній фазі, яка допомагає утримувати вологу в олійних краплях.

Обираючи тип емульсії, важливо враховувати потреби конкретного типу шкіри та бажаний ефект від застосування косметичного засобу.

- пережирювання (відновлення цілісності ліпідів шкіри, зруйнованих дією ПАР);
- оклюзія (здатність утворювати плівку для захисту шкіри);
- гідратація (здатність утримувати вологу в шкірі).

Множинні емульсії стають перспективним напрямком при розробці лікарських та косметичних засобів, оскільки:

1. Мають задовільні споживчі властивості, необтяжують великою кількістю олії, легко розподіляються, та в той же час виконують свої живильні і зволожувальні функції;

2. Перспективним є капсулювання біологічно-активних компонентів у внутрішній водній фазі, яка не має контакту з повітрям, що запобігає їх окисленню. При дотриманні певних технологічних умов можливо отримати емульсії з внутрішньої водної фазою без консервантів. Внутрішня водна фаза захистить біологічно-активні речовини від взаємодії

з іншими компонентами водної фази, такими як консерванти, які будуть перебувати в зовнішній водній фазі;

3. Множинні емульсії дозволяють ввести в рецептуру несумісні речовини, помістивши їх у внутрішню і зовнішню фазу;

4. Капсулюванням речовин у внутрішній фазі можна приховати компоненти з різким запахом, які важко замаскувати ароматизаторами;

5. Також, підібравши певний інгредієнтне співвідношення, можна домогтися послідовного вивільнення активних компонентів (спочатку з зовнішньої фази, а потім з внутрішньої).

6. При цьому технологія отримання множинних емульсій має свої складнощі та особливості. Способами отримання множинних емульсій є одноступеневий і двоступеневий.

В якості прикладу, одноступеневого методу розглянемо часткове обернення фаз [25]:

- спочатку отримують звичайну емульсію (в/о або о/в) з використанням емульгаторів, властивості яких змінюється в залежності від будь-яких факторів (температура, введення електролітів та інше);
- потім створюють умови для зміни природи емульгатора;
- крапельки емульсії починають деформуватися, зовнішня і внутрішня фази емульсії починають мінятися місцями;
- якщо на етапі часткового обернення фаз зафіксувати одну з фаз, або вивести з системи електроліт, то отримаємо множинну емульсію.

Крапельки емульсії, отриманої таким методом різні за розміром, кількість внутрішньої фази теж різна. Зовнішня і внутрішня фази однакові. Такий метод є простим і не вимагає додаткового обладнання. Двоступеневий метод полягає в наступному [26]:

- на першому етапі отримують емульсію (в/о або о/в);
- потім отриману емульсію використовують в якості однієї з фаз для емульсії наступного рівня.

Отримання множинної емульсії в/о/в за допомогою мембранного методу є цікавим і ефективним підходом. Основна ідея полягає в тому, що фази проходять через мембрану під впливом тиску та іншого обладнання, яке допомагає регулювати розмір крапель та стабільність емульсії [3].

На першому етапі застосовується мембранна фільтрація, де емульсія типу вом пропускається через перфоровану мембрану за певного тиску. Навколо мембрани може бути розчинена поверхнево-активна речовина (ПАР), яке взаємодіє з емульсією під час проходження через мембрану. Цей процес дозволяє створити множинну емульсію в/о/в, де внутрішня і зовнішня фази мають різний склад.

Важливо підкреслити, що дія тиску і швидкість потоку є ключовими факторами для отримання множинної емульсії з бажаними властивостями, такими як розмір крапель і стабільність емульсії. Цей метод дозволяє створити комплексні емульсії з різним інгредієнтним складом, що дає більше можливостей для розробки косметичних продуктів з різноманітними властивостями та функціями.

Метод часткового звернення фаз може справді впливати на капсулювання певних компонентів у внутрішній фазі множинної емульсії. У процесі обернення фаз емульсія частково руйнується, що може призвести до виходу речовин у зовнішню фазу. Це обмежує можливість ефективного капсулювання і контролю розподілу компонентів.

У двоступінчастому методі отримання множинних емульсій стадії отримання внутрішньої і зовнішньої емульсії послідовні, що дозволяє краще контролювати капсулювання та розподіл компонентів між фазами. Цей метод зменшує ризик руйнування емульсії під час процесу обернення фаз [2].

Для визначення наявності множинної емульсії та розподілу розмірів часток, необхідно використовувати методи мікроскопії та аналізу розміру часток. Зокрема, можна використовувати оптичну та електронну мікроскопію для візуального виявлення внутрішніх фаз та оцінки розмірів часток. Такий аналіз дозволить підтвердити формування множинного складу емульсії та

оцінити її стабільність та властивості.

Якість лікарських та косметичних емульсій – надзвичайно важливий аспект їх розробки та використання. Особливу увагу слід звертати на додаткові вимоги безпеки, коли мова йде про множинні емульсії, особливо з нанорозміром крапель внутрішньої фази. Основні аспекти, на які слід звертати увагу, включають:

1. Стабільність продукту: множинні емульсії вимагають додаткової стабілізації фаз для збереження їхньої цілісності та стабільності під час зберігання та використання.

2. Розмір часток: важливо контролювати розмір часток у множинних емульсіях, особливо якщо вони мають нанорозмір. Це вимагає постійного моніторингу та оцінки стабільності розміру часток з часом.

3. Переміщення речовин: потрібно переконатися, що речовини, капсульовані у внутрішній фазі, не виходять у зовнішню фазу емульсії. Це важливо для забезпечення безпеки та ефективності використання продукту.

4. Додаткові вимоги до нанорозміру: якщо множинні емульсії мають нанорозмір крапель внутрішньої фази, на них застосовуються додаткові вимоги, аналогічні вимогам до нанопродуктів. Це включає оцінку безпеки, стабільності та ефективності використання таких продуктів.

Усі ці аспекти потрібно уважно враховувати при розробці та оцінці безпеки косметичних множинних емульсій.

Мікроемульсії – це рідкі системи, які складаються з водяної та олійної фаз, що емульгуються за допомогою спеціальної системи, яка включає «первинний» емульгатор при високому ГЛБ та допоміжний ПАР з низьким ГЛБ. Отримана емульсія містить мікрокраплі (або набряклі міцели), що складаються з центру олії або води, оточеного змішаною плівкою, в якій чергуються поверхнево-активна речовина і допоміжна поверхнево-активна речовина. Res Pharma досліджувала емульгуючу систему, яка здатна створювати мікроемульсії. Основним емульгатором є RESASSOL® VH, який містить етоксілат-пропоксілат бутилової кислоти та гідрогенізовану з

етоксильованою касторовою олією. Цей продукт є дуже ефективним розчинником, який у малих кількостях утворює прозорі, стабільні, легкі водні розчини з активними інгредієнтами, ароматами, ефірними оліями та олійними речовинами.

Цей продукт має велику розчинну здатність також покращує аромат та ефективно диспергує активні інгредієнти і ліпідні речовини у водних розчинах краще, ніж у середовищі з високим вмістом спирту. За допомогою співемульгатора EMULPHARMA® PG 20 (Polyglyceryl-2 Diisostearate) з олією можуть бути використані для отримання стабільних емульсій. Цей продукт має нейтральний запах, не піддається окисленню і має високі дерматологічні властивості. Крім того, він є не лише емульгатором типу вода/олія, але і спеціальною функціональною емульгувальною системою, яка має чудові властивості для поліпшення стану шкіри. EMULPHARMA® PG 20 здатний мінімізувати міжфазний натяг, що зменшує розмір диспергованих краплинок. Крім того, наявність даного емульгатора зменшує жорсткість міжфазної плівки, що сприяє утворенню біконтинуальної структури, характерної для мікроемульсій [24].

Мікроемульсії, порівняно з традиційними емульсіями, мають велику термодинамічну стабільність і низьку постійну в'язкість, що надає їм численні переваги:

1. Здатність підвищувати ефективність АФІ. Дана здатність поєднує вплив на ліпіди рогового шару з малими розмірами крапель, що покращує розподіл та транспортування активних інгредієнтів через роговий шар і епідерміс. Це робить мікроемульсії унікальними в оптимізації біодоступності та ефективності активних інгредієнтів.

2. Просте змішування при кімнатній температурі (коли всі компоненти рідкі) дозволяє скоротити час виробництва і змішувати термочутливі продукти на початковому етапі процесу.

Мікроемульсії демонструють велику термодинамічну стабільність, що запобігає седиментації або розшаруванню з плином часу і забезпечує

ідеальну гомогенність готового продукту при даній температурі.

При кімнатній температурі мікроемульсії відновлюють свою первинну структуру після впливу тепла або холоду. Ця властивість спрощує розв'язання проблем, що можуть виникати при транспортуванні і зберіганні продуктів у екстремальних умовах.

Завдяки плинності і розміру крапель мікроемульсій можна стерилізувати ці системи за допомогою мікрофільтрації, що неможливо для традиційних емульсій.

Мікроемульсії утворюються спонтанно при точних концентраціях кожного компонента. Для визначення можливих «полів існування» таких систем рекомендовано використовувати метод, який полягає у додаванні води краплями і спостереженні за змінами оптичних і фізичних властивостей препарату після змішування: каламутності, прозорості, світлопроникності.

Висновки до розділу 1

1 Зволоження шкіри є ключовим аспектом у лікуванні запальних захворювань шкіри. Це допомагає підтримувати бар'єрні функції шкіри, запобігаючи втраті вологи та зменшуючи рівень запалення. Зволожувальні засоби можуть включати в себе різні складові, такі як гліцерин, гіалуронова кислота, масла та інші емолієнти. Правильно підібрані засоби для зволоження допомагають зменшити сухість, свербіж та подразнення шкіри, що сприяє швидшому відновленню та зменшенню запалення.

2 Лікарські та лікувально-косметичні форми на емульсійній основі є популярними в лікуванні шкірних захворювань, оскільки вони забезпечують ефективну доставку активних речовин на шкіру. Емульсії можуть бути олійно-водними (о/в) або водно-олійними (в/о), залежно від співвідношення складових. Їх характеристики включають в себе ступінь зволоження, легкість нанесення, абсорбцію та збереження активних компонентів. Різні типи емульсій мають свої переваги та застосування в залежності від потреби шкіри та типу лікування.

3. В сучасній екстемпоральній практиці для виготовлення м'яких лікарських форм (МЛФ) використовуються різні типи емульсій, такі як о/в, в/о, гелі та креми. Емульсії о/в зазвичай застосовуються для зволоження та відновлення сухої шкіри, оскільки вони легко абсорбуються та не залишають жирного відчуття. Емульсії в/о частіше використовуються для захисту шкіри та збереження вологи, особливо в умовах підвищеної сухості або екземи. Гелі забезпечують легке та швидке вбирання активних компонентів, а креми можуть бути більш жирними та захисними, добре підходячи для сухої або пошкодженої шкіри. Ці типи емульсій використовуються з метою забезпечення оптимального ефекту лікування шкірних захворювань, зокрема запальних, засобами, які ефективно зволожують, живлять та захищають шкіру.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

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 монографій «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) [1, 4-6].

2.1 Об'єкти досліджень

Характеристика діючих речовин

Токоферолу ацетат. Tocopheroli acetat

Характеристика. Світло-жовта прозора в'язка масляниста рідина зі слабким запахом. На світлі окислюється і темніє. Практично нерозчинні у воді, розчинна в 95 % спирті, дуже легко розчинна в ефірі, ацетоні, хлороформі і рослинних оліях (рис. 2.1).



Рис. 2.1 Токоферолу ацетат

Зберігання. У герметично закритих, заповнених доверху банках з темного скла, в прохолодному, захищеному від світла місці.

Термін зберігання. 3 роки.

Розчин ретинолу ацетату в олії 3,44%. Solutio Retinoli acetatis oleosa 3,44 % (ДФУ)

Характеристика. Прозора масляниста рідина від світло-жовтого до темно-жовтого кольору, без гіркого запаху і смаку (рис. 2.1).

Зберігання. У максимально заповнених, добре закупорених контейнерах з темного скла в захищеному від світла місці при температурі не вище 10 °C [7, 19].



Рис. 2.2 Розчин ретинолу ацетату в олії

Характеристика допоміжних речовин

Олійна фаза.

Олія кукурудзяна (*Oleum Zea Maydis*) (ЄФ. 8.0, С. 2683) [7].

Прозора, світло-жовта або жовта в'язка рідина. Практично не розчиняється у воді *P* й етанолі (96 %) *P*; густина при 10 °C – 924 кг/м³; температура застигання – від –10 до –15 °C; кінематична в'язкість (при 20 °C) – 60,6·10⁻⁶ м²/с; показник заломлення (при 20 °C) – 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.

Цетилстеариловий спирт (*Cetostearyl alcohol*) (30:70) (ЄФ. 8.0, с. 1833) [27].

Воскоподібна маса, пластинки або гранули білого або блідо-жовтого кольору. Практично не розчиняється у воді *P*, розчиняється в етанолі (96 %) *P* і в легкій нафті. Коли плавиться, добре змішується з жирними оліями та рідким парафіном. Температура плавлення – 49–56 °C, температура кипіння – 249 °C.

Галузь використання: фармацевтична і парфумерно-косметична промисловості. Використовується як допоміжна речовина, структуроутворювач (загущувач), емульгатор, емомент, розчинник (солюбілізатор), піноутворювач, стабілізатор емульсій; неводний стабілізатор в'язкості. Відсоток введення – 0,5–6 %, ГЛБ – 15,5 [35].

Сорбітан олеат (*Sorbitani oleas, Span 80*) (ЄФ. 8.0 Р. 3282) [24, 26, 27].

Коричнево-жовта в'язка рідина. Практично не розчиняється, але диспергується у воді, розчиняється в жирних оліях, утворює каламутний розчин, змішується зі спиртом. В'язкість – $1,068 \text{ г/см}^3$, точка кипіння – $579,3 \text{ }^\circ\text{C}$ при 760 мм рт. ст. Галузь використання: фармацевтична і парфумерно-косметична промисловості. За своєю функціональністю може виступати в ролі емульгатора і диспергувального агента. Відсоток уведення – 0,5–10 %, ГЛБ – 4,3.

Сорбітан стеарат (*Sorbitani stearas, Span 60*) (ЄФ. 8.0 Р. 3283) [27].

Суміш зазвичай отримують шляхом часткової етерифікації сорбіту та його моно- і діангідридів зі стеариновою кислотою. Блідо-жовта воскоподібна тверда речовина. Практично не розчиняється, але диспергується у воді, слабо розчиняється у спирті. *Температура плавлення* – $50\text{--}60 \text{ }^\circ\text{C}$; щільність – $1,00 \text{ г/см}^3$; точка кипіння – $579,01 \text{ }^\circ\text{C}$ при 760 мм рт. ст. Галузь використання: фармацевтична і парфумерно-косметична промисловості. Використовується як нейногенний емульгатор для прямих емульсій. Відсоток уведення – 0,5–6 %, ГЛБ – 4,7.

Вода очищена (*Aqua purificata*) (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 129) [7].

Безбарвна, прозора рідина без запаху і смаку, рН – 5,0–7,0 (потенціометричн

2.2 Методи дослідження

Методики технологічного контролю м'яких лікарських засобів

Для створення сучасних лікарських засобів (ЛЗ) необхідно використовувати оптимальну стратегію досліджень, яка ґрунтується на ретельно спланованих технологічних і біофармацевтичних експериментах та кваліфікованій інтерпретації отриманих даних.

У роботі були використані сучасні фармакотехнологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, методи дослідження, що дозволило оцінити 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» [8].

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 згіркого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, розшарування) [5].

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 [9].

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 [11].

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.

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)[11].

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 [28].

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 [9, 13].

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 c^{-1} (шпindel SC4-21 для камери об'ємом 8,3 мл) за температури 20 та $32 ^\circ\text{C}$. Його використовують для проведення широкого спектра реологічних досліджень неньютонівських систем [9].

Механічну стабільність (МС) зразків розраховували як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2) за формулою:

$$MC = \tau_1 / \tau_2. \quad (2.1)$$

Значення MC 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 $18,6 \text{ c}^{-1}$;

$\eta_{93,0}$ – в'язкість основи при швидкості зсуву $93,0 \text{ c}^{-1}$.

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

де K_t – коефіцієнт температурного розрідження;

η_{20} – структурна в'язкість за температури $20 \text{ }^\circ\text{C}$;

η_{32} – структурна в'язкість за температури $32 \text{ }^\circ\text{C}$ [13].

Розрахунки проводили з використанням програми Excel (Microsoft Office TM, 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 [13].

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 3

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬСІЙНОЇ ОСНОВИ

3.1 Обґрунтування вибору основи

Підхід до фармацевтичної розробки лікарських засобів стандартизований у керівництві ICH Q8. В Україні прийнято гармонізоване з ним керівництво СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)». Відповідно до Посібника ICH Q10, що регламентує фармацевтичну систему якості, фармацевтична розробка є першим етапом життєвого циклу препаратів, а перенесення (трансфер) технології – другим етапом, що передує промислому виробництву. Фармацевтична система якості має на меті три основні цілі: досягнення якості продукції, встановлення та підтримання контрольованого стану, сприяння постійному покращенню [15, 16]. Мета фармацевтичної розробки – створити препарат відповідної якості та обґрунтувати процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками. Наріжним комнем при цьому є якість, під яким розуміють відповідність діючої речовини або лікарського засобу його призначенню; це поняття включає такі показники, як ідентичність, сила дії та чистота [23]. Загальні вимоги до якості препаратів у різних лікарських формах, призначених для різних шляхів введення, встановлені у загальних статтях провідних фармакопей (наприклад, Європейської Фармакопеї), спеціальних монографіях (наприклад, «Aciclovir Cream» British Pharmacopoeia, 2013) та в певних посібники з якості. Загальні вимоги мають бути уточнені та конкретизовані у специфікаціях виробників на препарати. Незважаючи на загальний підхід, плани експериментів з фармацевтичної розробки, цільові профілі якості, критичні показники якості та критичні параметри процесів кардинально відрізнятимуться для препаратів у різних лікарських формах. Також для різних препаратів в одній і тій же лікарській формі, що необхідно враховувати при планування кожної розробки та кожного трансферу технології [12]. Для фармацевтичної розробки необхідні

багатофакторні взаємопов'язані експериментальні наукові дослідження, які є специфічними для даної лікарської форми та конкретного препарату. Необхідно, щоб стратегія експериментів включала фази скринінгу, визначення параметрів (кількісної оцінки ефектів змінних та їх взаємодії один з одним) та оптимізації (у тому числі вивчення стійкості процесу). При цьому найважливішого значення набувають аналітичного супроводу експериментів та оцінка аналітичних методик, необхідних для досліджень, контролю процесу та продукції. Загальні методологічні підходи до фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів (МЛЗ) в даний час офіційно не стандартизовані, на відміну від, наприклад, підходів до розробки та включення до специфікації необхідних показників якості для інгаляційних та назальних препаратів. У Європейській Фармакопеї встановлено класифікацію МЛЗ за лікарськими формами (мазі, креми, гелі, пасти, припарки, медичні та шкірні пластирі) та препаратами для різних шляхів введення (нашкірні, ректальні, вагінальні, вушні, назальні, оромукозні та очні). Крім того, викладено загальні вимоги до їх якості та деяких методів випробувань, які лише передбачають проведення відповідних досліджень при фармацевтичній розробці та трансфері технологій. Тому досліднику доводиться щоразу самотійно вирішувати перелічені вище завдання щодо планування експериментів, прийняття рішень на основі їх результатів, виявлення критичних показників та параметрів, а також їх стандартизації.

В результаті аналізу екстемпоральної рецептури було виявлено, що розробка емульсійних основ для оновлення та збільшення асортименту екстемпоральних лікарських засобів, що мають низьку токсичність, низький рівень алергічних випадків та пролонговану дію, є актуальною [10].

Для обґрунтування складу інгредієнтів під час розробки м'якої лікарської форми виходили з таких вимог до речовин:

- речовини, що утворюють основу повинні мати такі функціональні властивості як однорідність, рівномірний розподіл на шкіру та оптимальна липкість;

- основа має створювати умови для оптимального вивільнення комплексу діючих речовин;
- основа повинна забезпечувати таку споживчу властивість, як оптимальний контакт із рановою поверхнею [17].

При виборі оптимальної лікарської форми захисної дії яка може бути направлена на вирішення низки тератологічних патологій пов'язаних з atopією, зупинились саме на МЛФ на емульсійній основі другого роду. Адже вони володіють низкою переваг:

Лікарські креми на емульсійних основах другого роду (в/о) мають кілька переваг:

- гідратація : емульсійні креми забезпечують зволоження шкіри завдяки вмісту води в їх складі. Це дозволяє підтримувати відповідний рівень вологості шкіри, запобігаючи її пересушуванню.
- Захист шкіри: креми на емульсійній основі можуть містити різні компоненти, такі як вітаміни, антиоксиданти, фільтри для сонця, тощо, які допомагають захищати шкіру від впливу негативних чинників навколишнього середовища.
- Зручність в застосуванні: креми зазвичай мають приємну текстуру і швидко вбираються в шкіру, що робить їх зручними у використанні.
- М'який догляд: емульсійні креми можуть бути більш м'якими та дуже приємними на дотик, що робить їх ідеальними для людей з чутливою або сухою шкірою.
- Збереження активних речовин: завдяки стабільній емульсійній основі, вони дозволяють зберігати активні компоненти у стабільному стані, покращуючи ефективність засобу.
- Можливість введення жиророзчинних та незначної кількості водорозчинних речовин.

Звичайно, вибір крему залежить від індивідуальних потреб шкіри, її типу та конкретних проблем, які потрібно вирішити.

Лікарські креми на емульсійних основах другого роду мають кілька

переваг у порівнянні з кремами на емульсійних основах першого роду:

- Більш стійка емульсія: креми другого роду мають більш стійку структуру емульсії, що дозволяє краще зберігати активні речовини і підтримувати стабільність формули протягом тривалого часу.
- Ефективніше зволоження: завдяки більш високому вмісту води в складі, креми другого роду забезпечують ефективніше зволоження шкіри, що особливо важливо для сухої або чутливої шкіри.
- Більш глибоке проникнення активних речовин: креми другого роду можуть допомагати активним компонентам проникати глибше в шкіру завдяки більш стійкій структурі емульсії.
- Збільшена стійкість до впливу зовнішніх факторів: більш стійка емульсія дозволяє краще захищати активні компоненти від дії зовнішніх факторів, таких як світло, температура, кисень тощо.
- Менша ймовірність подразнень шкіри: завдяки більш стійкій і менш водній структурі, креми другого роду можуть бути менш подразливими для шкіри, зокрема для людей з чутливою або проблемною шкірою.

Загалом, креми на емульсійних основах другого роду мають деякі переваги, які роблять їх більш ефективними в догляді за шкірою, особливо для людей з певними проблемами шкіри або вимогами до стійкості і ефективності продукту.

Емульгатори відіграють вирішальну роль у формуванні та стабілізації фармацевтичних емульсій, що необхідно для розробки місцевих лікарських форм, таких як гелі, мазі, креми тощо. Деякі з провідних фармацевтичних компаній, що пропонують комерційні допоміжні емульгатори, перераховані нижче [31].

- **PMC Isochem** (наприклад, вітамін E TPGS) PMC Isochem пропонує вітамін E TPGS на основі токоферсолану, водорозчинну похідну природного вітаміну E. Вітамін E TPG S багатоцільовий фармацевтичний ексципієнт, який

функціонує як емульгатор, пластифікатор, носій для фармацевтичних композицій на основі ліпідів, зв'язувальна речовина та як солюбілізатор. Токоферсолан (вітамін Е-TPGS) був схвалений FDA як безпечний ад'ювант і згодом широко використовувався в системах доставки ліків.

- **ABITEC** (наприклад, суміші Asconon для біодоступності та емульсії, Carmul MCG та ефіри пропілієнгліколю тощо) ABITEC пропонує повний асортимент ліпідів, корисних як емульгатори, співемульгатори та поверхнево-активні речовини. Емульгування ліпідів та/або жирних кислот дозволяє змішувати їх із речовинами на водній основі, що має важливі наслідки для травлення. Зокрема, у сфері доставки ліків емульгування відіграє ключову роль у розробці самоемульгувальних систем доставки ліків (SEDDS), які покращують пероральне введення та всмоктування ліпофільних препаратів [30].

- **Croda** (наприклад, Cithrol™ GMO HP, Super Refined™ CCMG 400, Super Refined™ Castor Oil, тощо) Емульсійна технологія завжди була основною сферою бізнесу Croda Industrial Chemicals. Визнаний експерт у своїй галузі, Croda створила ряд успішних емульсійних систем для широкого спектру застосувань. Вони пропонують аніонні поверхнево-активні речовини, катіонні поверхнево-активні речовини, неіонні поверхнево-активні речовини, полімерні поверхнево-активні речовини та диспергатори [29].

- **Gattefossé** (наприклад, Gelot™ 64, Plurol® Diisostearique, Tefose® 63 тощо) Щоб забезпечити просте формулювання стабільних емульсійних системи, Gattefossé пропонує ряд самоемульгувальних основ, що складаються з допоміжних речовин «все в одному».

Завдяки своїм специфічним композиціям, які поєднують ліпофільні та гідрофільні поверхнево-активні речовини з текстурувальними агентами, вони забезпечують стабільні емульсії незалежно від типу та концентрації олії [36].

- **Gangwal Chemicals** (наприклад, Sepineo DERM) Gangwal Chemicals пропонує Sepineo DERM на основі гідроксіетилакрилату, готовий до використання рідкий полімер для місцевого застосування (гелі, креми,

лос'їйони, пінки, тощо). Він загускає в широкому діапазоні рН (3-12) і діє як загущувач, емульгатор, стабілізатор, текстуроутворювальний агент, тощо.

- **Corel Pharma Chem** (наприклад, Acrysol EL-135) Поліоксил 35 на основі гідрогенізованої касторової олії Acrysol EL-135 від Corel Pharma Chem діє як стабілізатор, солюбілізатор і плівкоутворювач для розчинів і емульсій.

Це похідна касторової олії, отримана шляхом хімічного процесу, який покращує відчуття м'якості та зволожує. Він солюбілізує нерозчинні маслянисті речовини у водних системах, таким чином покращує прозорість і блиск емульсійних складів [33].

Особливу увагу ми приділили саме фірмі Croda з асортименту якої і обрали емульгатори другого роду. При виборі емульгатора звертали увагу на ГЛБ він повинен був бути в межах від 3 до 7. Адже саме від емульгатора залежить тип утвореної емульсії.

В таблиці представлений перелік емульгаторів які обирали для створення експериментальних зразків [18].

Таблиця 3.1

Перелік емульгаторів другого роду представлених в асортименті фірми Croda

Міжнародна назва	код UNII	Назва продукту	Зовнішній вигляд	ГЛБ	НД що регламентують якість	Рекомендований відсоток введення
Гліцерил моностеарат	230OU9X XE4	Cithrol™ GMS 40 фарм	Твердий	3.4	USP-NF, Ph. Eur.	1–20 %
Гліцерил олеат	4PC054V7 9P	Cithrol™ GMO HP	Твердий	3.0	USP-NF, Ph. Eur.	1–3,5 %
Олет-O2	7L6R1SQ6 M0	Super Refined™ Brij™ O2	Рідина	4.9	-	163 мг**

Монолаурат пропіленглікол ю	668Z5835 Z3	Super Refined™ PGML	Рідина	4.5	USP-NF, Ph. Eur.	3 %
Сорбітан моноолеат	06XEA2V D56	Span™ 80 фарм Span™ 80 HP	Рідина Рідина	4.3	USP-NF, Ph. Eur. USP-NF, Ph. Eur.	0,2–7 %
Сорбітан монопальмітат	77K6Z421 KU	Span™ 40 фарм	Пастила	6.7	USP-NF, Ph. Eur.	0,5–8 %
Сорбітан моностеарат	NVZ4I0H5 8X	Span™ 60 фарм Span™ 60 HP	Твердий Твердий	4.7	USP-NF, Ph. Eur. USP-NF, Ph. Eur., JP/JPE	0,5–8 %
Сорбітан сесквіолеат	0W8RRI5 W5A	Span™ 83 фарм	Рідина	3.7	USP-NF, Ph. Eur.	2,5 %
Стерет-2	V56DFE46 J5	Brij™ S2 фарм	Густа рідина	4.9	USP-NF, Ph. Eur.	0,4–5 %

Для подальших досліджень були обрані емульгатори Span™ 60 HP (Сорбітан моностеарат), Span™ 80 HP (Сорбітан моноолеат) [14].

Спираючись на наукові дослідження які вже проводились, за для підвищення в'язкості до складу обраних емульгаторів в якості ущільнювача вводили цетилстеариловий спирт у концентрації від 2 до 6 % як рекомендує виробник. Склад зразків основи для розробки мазі представлений в таблиці.

Таблиця 3.2

Склад експериментальних зразків емульсійних основ

Зразок	Інгредієнт				
	Олія кукурудзяна	Span TM 60 HP	Span TM 80 HP	Цетилстеариловий спирт	Вода очищена
№ 1	50	4	6	—	до 100
№ 2	50	4	6	2	до 100
№ 3	50	4	6	4	до 100
№ 4	50	4	6	6	до 100

Результати досліджень органолептичних, фізико-хімічних, та структурно-механічних властивостей стабільних зразків наведено в табл. 3.2. Зразки мали різні консистентні властивості, витримували тест на термо- та колоїдну стабільність.

За результатами дослідження структурно-механічних властивостей експериментальних зразків будували реограми залежності напруги зсуву (D_r) від швидкості зсуву (τ) за температури 20 °C (рис. 3.1) та графік залежності в'язкості від швидкості зсуву (рис. 3.2) [40].

Петлі гістерезису, наявні на реограмах плинності, свідчить про необхідну тиксотропність розроблених зразків: під дією високих швидкостей зсуву структура руйнується, але поступово відновлюється після падіння швидкостей зсуву [38].

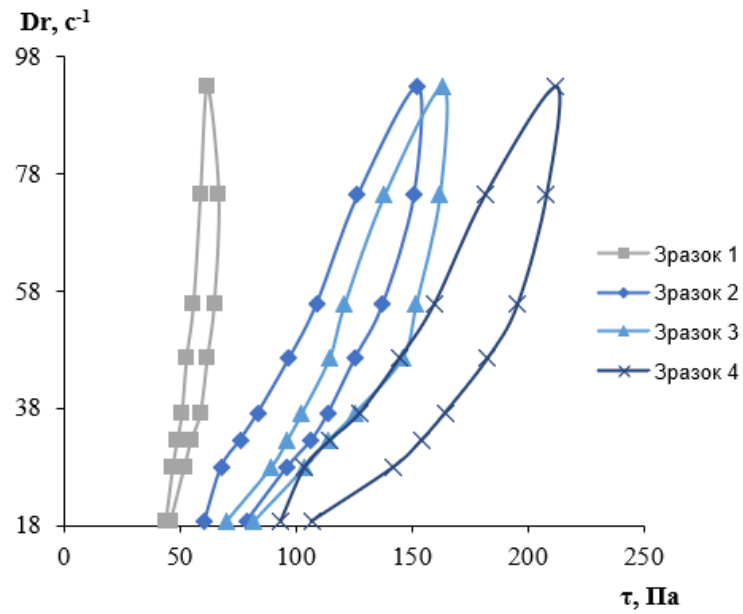


Рис. 3.1 Реограма залежності напруги зсуву ($D\tau$) від швидкості зсуву (τ) за температури 20 °C

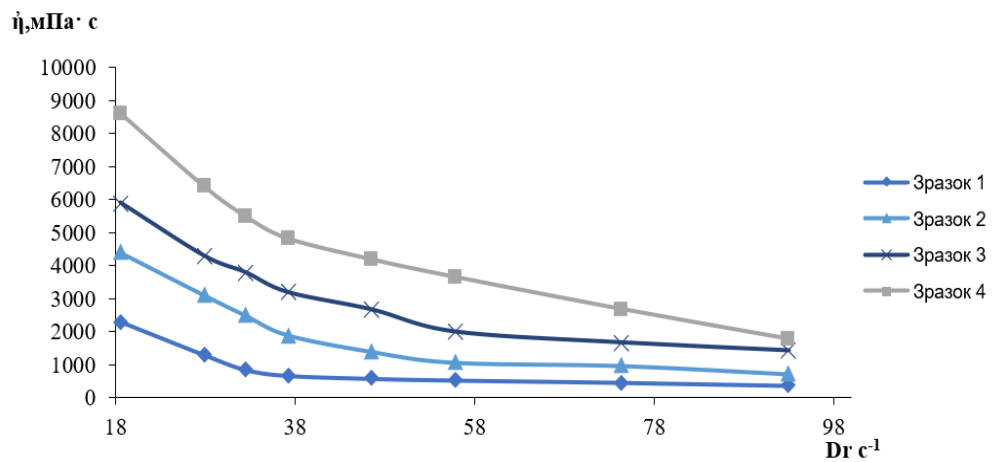


Рис. 3.2 Залежність структурної в'язкості модельних зразків від швидкості зсуву за температури 20 °C

Таблиця 3.3

Загальні показники зразків емульсійних основ

Показники	Зразок			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Органолептичні та сенсорні властивості	Рідка кремоподібна консистенція, легко наноситься, добре розподіляється та всмоктується	Кремоподібна консистенція, легко наноситься, добре розподіляється та всмоктується	Кремоподібна консистенція, легко розподіляється та всмоктується	Густа кремоподібна консистенція, добре розподіляється але повільно всмоктується
Термостабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
Структурна в'язкість, η мПа · с при 20 об/хв, D_r 6,8 s^{-1}	3350 $\pm$ 20	9840 $\pm$ 15	14820 $\pm$ 20	18220 $\pm$ 20
Структурна в'язкість, η мПа · с при 20 об/хв, D_r 18,6 s^{-1}	2300 $\pm$ 20	4900 $\pm$ 15	6500 $\pm$ 20	9100 $\pm$ 25
pH	7,3 $\pm$ 0,03	7,2 $\pm$ 0,01	7,1 $\pm$ 0,01	7,0 $\pm$ 0,02
Коефіцієнт динамічного розрідження (Kd)	71,74	67,64	72,88	72,73
Механічна стабільність (МС)	1,06	1,07	1,03	1,02

На основі вимірювань реологічних характеристик була обчислена механічна стабільність (МС) та коефіцієнт динамічного розрідження для досліджуваних зразків. Оптимальне значення для МС дорівнює 1. Зразки мають значення МС, яке наближається до оптимального, що свідчить про мінімальний руйнівний вплив на структуру основи. Це підтверджує їх здатність витримувати механічне навантаження під час змішування і гомогенізації, а також передбачати стабільність протягом тривалого

зберігання. Для вивчення екструзійних властивостей основ розраховували коефіцієнт динамічного розрідження, середнє значення якого складає 70. Високі значення цього коефіцієнта вказують на можливість більш якісного нанесення лікарських засобів при механічному розтиранні, характеризують краще розрідження в режимі перемішування, більш якісний розподіл активних фарбових інгредієнтів та легке заповнення туб. Це підтверджується графіком залежності в'язкості від швидкості зсуву (рис. 3.2).

3.2 Обґрунтування вибору діючих речовин

Вітамін А відіграє ключову роль у підтримці правильної роботи імунної системи та здорового обміну речовин. Важливою властивістю цього вітаміну є його здатність зв'язувати вільні радикали, що обмежує їх негативний вплив та уповільнює процеси старіння. Вітамін А також захищає організм від утворення ракових клітин та впливає на перебіг запального процесу, маючи протизапальну та імунотропну дію в уражених ділянках, де пригнічує медіатори запалення.

Цей вітамін активує ретиноєві рецептори, що впливає на процеси проліферації епітелію. Його антиоксидантні властивості проявляються у здатності фізичного захоплення синглетного кисню. Крім того, вітамін А підсилює дію інших антиоксидантів, особливо вітаміну Е, що сприяє загальній антиоксидантній захисній функції організму.

Вітамін Е, або токоферол ацетат, є біологічно активним ефіром токоферолу та оцтової кислоти. Він виробляється синтетично з рослинної олії шляхом етерифікації кислоти та метильованого фенолу.

Токоферолі сприяють зниженню проникності судинних стінок і мають антитромботичні та протизапальні властивості. Вони також виявляють антиоксидантну дію, але їх антиоксидантний потенціал значно нижчий, ніж у каротиноїдів. Тому каротиноїди захищають токоферолі, токотриєноли та ліпіди від передчасного окислення, впливаючи на клітини Т-супресори. Токоферол також проявляє імуностимулювальний ефект.

Загальний вміст і якісний склад токоферолів у рослинних оліях залежить від способу виділення жирної олії та місця зростання рослини.

Враховуючі дану інформацію та проаналізувавши лікарські форм групи (АТХ код D03A), представлені на фармацевтичному ринку України та опрацювавши літературні джерела, обрали в якості діючих речовин: токоферолу ацетат, розчин ретинолу ацетату в олії 3,44 %. Склад мазі наведений у таблиці 3.3.

Таблиця 3.4.

Склад екстемпоральної мазі на емульсійній основі

Компонент мазі	Склад
Ретинолу ацетат (олійний розчин)	0,03
Альфа-токоферолу ацетат (олійний розчин)	0,04
Олія кукурудзяне	50,0
Span™ 60 HP	4,0
Span™ 80 HP	6,0
Вода очищена	До 100,0

3.3 Розробка технологічної схеми виготовлення емульсійної мазі

При виготовленні лікарської форми першочерговий етап технологічного процесу полягає у забезпеченні та дотриманні 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 активних речовин;
- гомогенізація;
- пакування, маркування готового лікарського засобу.

При виробництві МЛФ на емульсійної основі необхідно використовувати спеціальне обладнання – гомогенізатори, унгватори [21].

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.

Стадія 1. Зважування компонентів.

Після проходження вхідного контролю допоміжних та лікарських речовини, у допоміжній ємності зважують на електронних вагах олію кукурудзяну, емульгатор Span™ 60 HP, Span™ 80 HP, відмірюють ретинолу ацетат (олійний розчин), альфа-токоферолу ацетат (олійний розчин) та ро воду очищену.

Стадія 2. Приготування олійної фази

До порцелянкової чашки переносним відважений на електронних вагах емульгатор та починаємо розплавляти на водяній бані (45 – 65 °C) до повного розплавлення емульгатора, після чого додаємо олію кукурудзяну, олійний розчин ретинолу ацетат та альфа-токоферолу ацетат.

Стадія 3. Приготування водної фази

Воду очищену відмірюємо за допомогою мірного циліндра та нагріваємо до 75 ± 5 °C для подальшого змішування з олійною фазою.

Стадія 4. Приготування емульсійної системи.

До підігрітою олійною фазі поступово (крапельно) додаємо гарячу водну фазу при безперервному перемішуванні за допомогою лабораторного гомогенізатора (Homogenizer HG – 15A) (3000 об / хв.) до отримання однорідної маси протягом 10 хвилин. до утворення однорідної емульсії [32].

Стадія 5. Охолодження готової мазі.

Охолоджують мазь за допомогою води або льодяної бані, до температури 25 °C при постійному перемішуванні шпателем або на мінімальних обертах . Після повного охолодження (через 24 год.) і структурування системи

проводять контроль якості готової продукції. Від отриманої мазі відбирають пробу для проведення контролю якості

Стадія 6. Пакування, маркування.

Після отримання позитивних результатів контролю якості, отриману масу переносять до скляного або полімерного контейнеру (контейнер для відпуску). Контролюють точність дозування, оформлюють етикетками [39].

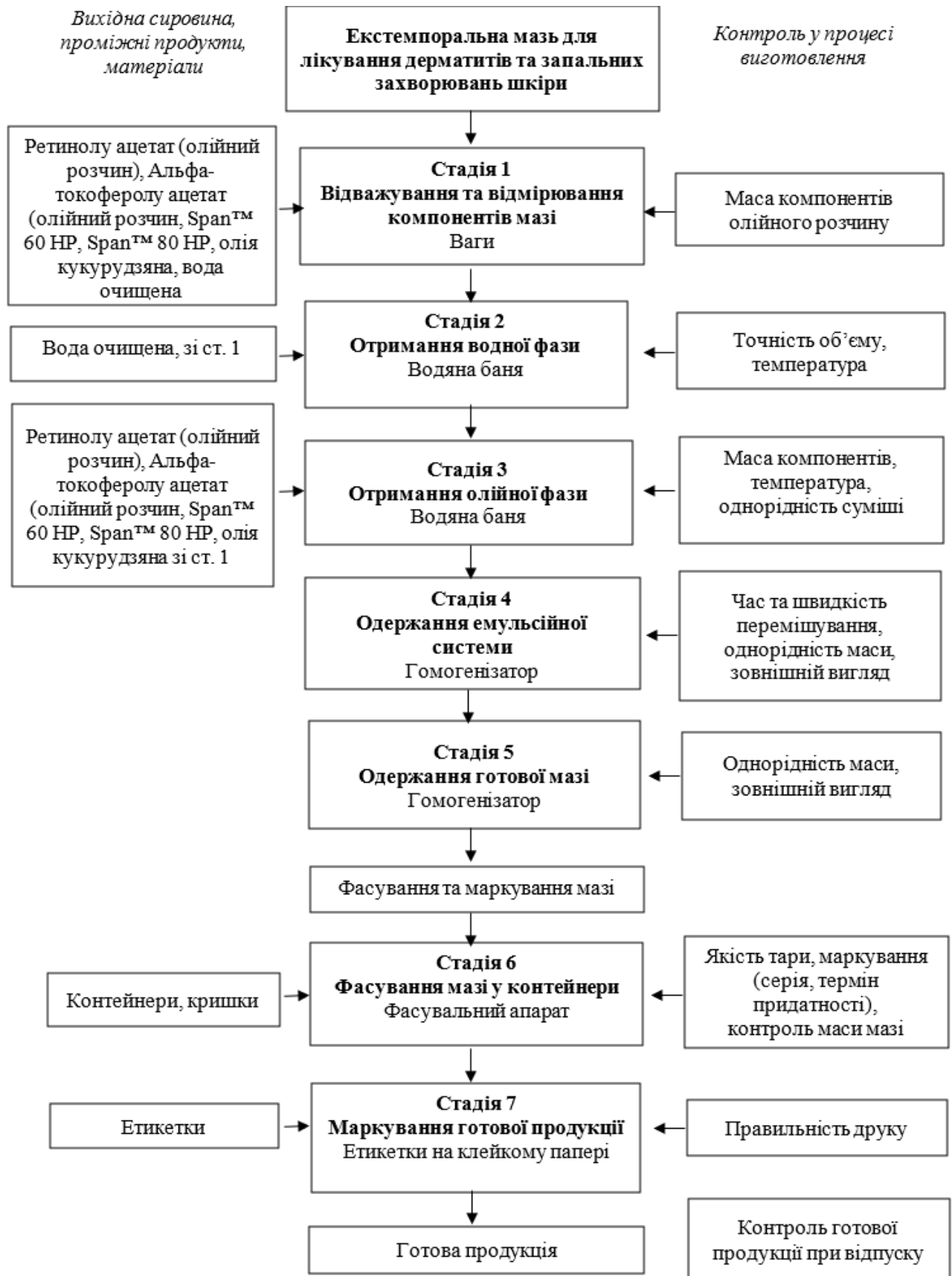


Рис. 3.4 Технологічна схема виготовлення мазі в умовах аптеки

Висновки до розділу 3

1. На основі отриманих результатів фізико-хімічних, органолептичних та фармакотехнологічних досліджень експериментально обґрунтовано склад обраної емульсійної основи для екстемпоральної мазі.
2. На основі результатів літературно-пошукових досліджень та отриманих експериментальних даних обґрунтовано АФІ у складі мазі, що розробляється.
3. Проведено реологічні та структурно-механічні дослідження з встановлення характеристик екстемпоральної м'якої лікарської форми.
4. Запропонована технологічна схема виготовлення екстемпоральної мазі захисної дії на емульсійній основі.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Зволоження шкіри є ключовим аспектом у лікуванні запальних захворювань шкіри. Це допомагає підтримувати бар'єрні функції шкіри, запобігаючи втраті вологи та зменшуючи рівень запалення. Зволожувальні засоби можуть включати в себе різні складові, такі як гліцерин, гіалуронова кислота, масла та інші емолієнти. Правильно підібрані засоби для зволоження допомагають зменшити сухість, свербіж та подразнення шкіри, що сприяє швидшому відновленню та зменшенню запалення.
2. Лікарські та лікувально-косметичні форми на емульсійній основі є популярними в лікуванні шкірних захворювань, оскільки вони забезпечують ефективну доставку активних речовин на шкіру. Емульсії можуть бути олійно-водними (о/в) або водно-олійними (в/о), залежно від співвідношення складових. Їх характеристики включають в себе ступінь зволоження, легкість нанесення, абсорбцію та збереження активних компонентів. Різні типи емульсій мають свої переваги та застосування в залежності від потреби шкіри та типу лікування.
3. В сучасній екстемпоральній практиці для виготовлення м'яких лікарських форм (МЛФ) використовуються різні типи емульсій, такі як о/в, в/о, гелі та креми. Емульсії о/в зазвичай застосовуються для зволоження та відновлення сухої шкіри, оскільки вони легко абсорбуються та не залишають жирного відчуття. Емульсії в/о частіше використовуються для захисту шкіри та збереження вологи, особливо в умовах підвищеної сухості або екземи. Гелі забезпечують легке та швидке вбирання активних компонентів, а креми можуть бути більш жирними та захисними, добре підходячи для сухої або пошкодженої шкіри. Ці типи емульсій використовуються з метою забезпечення оптимального ефекту лікування шкірних захворювань, зокрема запальних, засобами, які ефективно зволожують, живлять та захищають шкіру.
4. Наведено перелік та характеристику речовин (об'єктів дослідження), які були

використані при розробці екстемпоральної мазі репаративної дії на емульсійній основі.

5. Опрацьовано методики органолептичних, фізико-хімічних та реологічних досліджень, що дозволяють розробити оптимальний склад, технологію та провести контроль якості препарату.
6. На основі отриманих результатів фізико-хімічних, органолептичних та фармакотехнологічних досліджень експериментально обґрунтовано склад обраної емульсійної основи для екстемпоральної мазі.
7. На основі результатів літературно-пошукових досліджень та отриманих експериментальних даних обґрунтовано АФІ у складі мазі, що розробляється.
8. Проведено реологічні та структурно-механічні дослідження з встановлення характеристик екстемпоральної м'якої лікарської форми.
9. Запропонована технологічна схема виготовлення екстемпоральної мазі захисної дії на емульсійній основі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек : Настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.5:2015 / розроб.: О. І. Тихонов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2016. 128 с. (Юридична б-ка «Щотижневика Аптека»)
2. Горлачова В. І., Вишневська Л. І. Розробка технології крему з ліпофільним екстрактом насіння моркви дикої для лікування опікових ран. *ScienceRise*. 2016. № 2/4 (19). С. 51–57.
3. Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Якимів О. В. До питання класифікації мазей і кремів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали 4 міжнар. наук. практ. конф. Харків, 2014. С. 95–96.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 1. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с. (Інформація та документація).
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с. (Інформація та документація).
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 3. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с. (Інформація та документація).
7. 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).

8. 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.3. 732 с. (Інформація та документація).

9. 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).

10. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument> (дата звернення 22.09.2023).

11. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01]. Вид. офіц. Київ : Держспоживстандарт України, 2009. 11 с.

12. Заліська О., Парновський Б., Бик Н., Худзін І. Екстемпоральне виготовлення ліків: традиції і проблемні аспекти / *Ежнедельник Аптека*. 2014. №22 (943). URL: <http://www.apteka.ua/article/293675> (дата звернення: 25.02.2024).

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., Зуйкіна С., Буряк М., Вишневська Л., Олійник С. Дослідження з розробки складу екстемпорального лікарського засобу з декспантенолом. *Annals of Mechnikov Institute*. № 1 (2024) С. 39-45 DOI: 10.5281/zenodo.10838552

15. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011/ розроб.: М. Ляпунов, та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2010. 169 с. (Юридична б-ка «Щотижневика Аптека»)
16. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9): Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. / розроб.: М. Ляпунов, та ін. Вид. офіц. Київ: МОЗ України, 2011. 30 с. (Юридична б-ка «Щотижневика Аптека»)
17. Ляпунова, А.М. Фармацевтична розробка і стандартизація м'яких лікарських засобів мометазону фууроату для лікування дерматозів: автореф. дис. канд. фармацев. наук: 15.00.03 / А. М. Ляпунова. - Харків, 2019. - 25 с. - Бібліогр.: с. 19–21.
18. Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів. *Ежнедельник Аптека*. 2003. № 13 (387). С. 4–12.
19. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. Лікарські засоби. Належна практика зберігання. Міністерство охорони здоров'я України. Вид. офіц. Київ: вид-во ТОВ «Моріон». 2011. 19 с. (Інформація та документація).
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 та ін. 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. Соловйов О.С., Тихонов О.І., Ярних Т.Г. та ін. Проблема наукового обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури та шляхи її вирішення. Повідомлення II. Ретроспективний погляд на аспекти уніфікації екстемпоральної рецептури. *Фармацевтичний журнал*. 2014. № 1. С. 3–21.
24. Шостак, Т.А., Білоус, С.Б., Гудзь, Н.І., Калинюк, Т.Г. Порівняльний аналіз фармакопей провідних країн світу щодо класифікації м'яких лікарських засобів. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 3-4. С. 136–139.
25. 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 (Date of access: 27.09.2023).
26. European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe. Strasbourg, 2014. Vol. 1. 1456 p
27. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2014. Vol. 1. 3719 p. ; Vol. 2. 2133 p.
28. Falconer J. R., Steadman K. J. Extemporaneously compounded medicines. *Aust Prescr*. 2017. № 40(1). P. 5–8.
29. 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. P. 52.
30. Guide to Good Practices for the Preparation of medicinal products in healthcare es-tablishments: PE 010 – 2 / The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceuti- cal Inspection Cooperation Scheme (PIC/S). April 2008, Geneva. Brussels. P. 46. April 2008, Geneva, 2008. 46 p.
31. Hallstar Company URL: <https://www.hallstarbeauty.com/product/olivem-900/> (дата звернення: 18.09.2023).
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. Shmatenko, O., Pidlisny, O., Prykhodko, T., et al. Technological aspects of creating soft dosage forms for the treatment of purulent wounds. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2020. №1(1)/ P. 50-63. URL: [https://doi.org/10.46847/-ujmm.2020.1\(1\)-050](https://doi.org/10.46847/-ujmm.2020.1(1)-050) (Date of access: 12.09.2023).
35. The Japanese Pharmacopoeia. 16th edition. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. URL : <http://jpdb.nihs.go.jp/jp16e> (Date of access: 19.09.2023).
36. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol.1. / EC of the European parliament and of the council. November. 2011. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en (Date of access: 12.09.2023).
37. The United States Pharmacopoeia. Rockville, 2007. 1674 p.
38. 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.
39. Zuikina Ye., Polovko N. P. Biopharmaceutical justification for the choice of emulsion base in vitro. *Norwegian Journal of development of the International Science: Pharmaceutics*. 2021. № 59. Vol 1. P. 31 – 35.
40. 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. 69(6). P. 1073–1079.

ДОДАТКИ

Додаток А



Продовження дод. А



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

за участь

отримав(ла)

Кушнарченко Андрій

у секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри
аптечної технології ліків

XXX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
**"Актуальні питання створення нових
лікарських засобів"**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р.
м. Харків

