

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ  
ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МАЗІ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи Фм20(4,10д)-04  
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

**Марія ЧИРКОВА**

**Керівниця:** завідувачка кафедри аптечної технології ліків,  
д. фарм. н., професор Лілія ВИШНЕВСЬКА

**Рецензентка:** завідувачка кафедри промислової технології  
ліків та косметичних засобів, д. фарм.н.,  
професор Олена РУБАН

**Харків – 2025 рік**

## АНОТАЦІЯ

Запропоновано склад та технологію м'якого лікарського засобу ранозагоювальної та протизапальної дії, що містить комбінацію таких активних фармацевтичних інгредієнтів, як нафталанова нафта, олія ромашки, олія звіробою, олія обліпихова та олія лаванди. Розроблено блок–схему виробництва емульсійної мазі в умовах аптеки, визначено контрольні параметри технологічного процесу її виготовлення.

Робота викладена на 53 сторінках основного тексту, включає 11 таблиць, 2 рисунки, 52 джерела літератури та 1 додаток.

*Ключові слова:* емульсійна мазь, нафталанова нафта, олія ромашки, олія звіробою, олія обліпихова, олія лаванди склад, технологія виготовлення.

## SUMMARY

The composition and technology of a mild anti-inflammatory drug containing a combination of such active pharmaceutical ingredients as naphthalan oil, chamomile oil, St. John's wort oil, sea buckthorn oil and lavender oil have been proposed. A flow chart for the production of emulsion ointment in a pharmacy has been developed, and the control parameters of the technological process of its manufacture have been determined. The work is presented on 53 pages of the main text and includes 11 tables, 2 figures, 52 literature sources and 1 appendix.

*Keywords:* emulsion ointment, naphthalan oil, chamomile oil, lavender oil, composition, manufacturing technology.

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>АНОТАЦІЯ.....</b>                                                                                                                                                           | <b>2</b>  |
| <b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....</b>                                                                                                                                          | <b>5</b>  |
| <b>ВСТУП .....</b>                                                                                                                                                             | <b>6</b>  |
| <b>РОЗДІЛ І. СУЧАСНИЙ СТАН ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ<br/>ПРЕПАРАТІВ В УМОВАХ АПТЕКИ. ВИКОРИСТАННЯ НАФТИ<br/>НАФТАЛАНОВОЇ У ФАРМАЦІЇ ТА МЕДИЦИНІ (Огляд<br/>літератури) .....</b> | <b>8</b>  |
| 1.1. Сучасний стан виготовлення лікарських препаратів в умовах аптеки<br>і госпітальна фармація в країнах Європейського Союзу .....                                            | 8         |
| 1.2. Сучасний стан використання нафти нафталанової у фармації та<br>медицині .....                                                                                             | 12        |
| 1.3. Допоміжні речовини в технології мазей .....                                                                                                                               | 21        |
| Висновки до розділу 1 .....                                                                                                                                                    | 28        |
| <b>РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>                                                                                                                             | <b>29</b> |
| 2.1. Об'єкти дослідження .....                                                                                                                                                 | 29        |
| 2.2. Методи дослідження .....                                                                                                                                                  | 32        |
| Висновки до розділу 2 .....                                                                                                                                                    | 34        |
| <b>РОЗДІЛ 3. ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБЛЕННЯ<br/>ОРИГІНАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ<br/>МАЗІ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ І РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЮ<br/>АКТИВНІСТЮ .....</b>             | <b>35</b> |
| 3.1. Приклади екстемпоральної рецептури з нафталановою нафтою у<br>різних лікарських формах .....                                                                              | 35        |
| 3.2. Обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів у<br>складі мазі з ранозагоювальною та протизапальною дією .....                                                | 39        |
| 3.3. Дослідження з вибору допоміжних речовин у складі мазі з<br>ранозагоювальною та протизапальною дією .....                                                                  | 41        |

|                                                                                              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.4 Розроблення технології виготовлення мазі ранозагоювальної та<br>протизапальної дії ..... | 49        |
| Висновки до розділу 3 .....                                                                  | 52        |
| <b>ВИСНОВКИ .....</b>                                                                        | <b>53</b> |
| <b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>                                                       | <b>54</b> |

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти

БАР – біологічно активні речовини

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЕЦ – гідроксietилцелюлоза

ГЛЗ – готові лікарські засоби

ГНР – гідрофільний неводний розчинник

ДФУ – Державна фармакопея України

НКМЦ – натрій карбоксиметилцелюлоза

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛФ – лікарська форма

МЛЗ – м'які лікарські засоби

ПАР – поверхнево-активні речовини

ЄФ – Європейська фармакопея

ЕЛЗ – екстемпоральні лікарські засоби

## ВСТУП

Екстемпорально виготовлені лікарські препарати (ЛП) є унікальним атрибутом аптечної практики, який відображає фаховий статус фармацевтів, зокрема і лікарняних. Попри суттєве зменшення асортименту та кількості лікарських засобів (ЛЗ) аптечного виготовлення, вони продовжують зберігати важливі функції [15, 30, 34, 39]. Вони є доповненням до арсеналу медикаментозної терапії лікарів, в першу чергу особливих категорій хворих: дітей різного віку, людей, похилого віку, у лікуванні окремих нозологічних захворювань тощо [10, 18].

Перспективи розвитку фармацевтичної технології визначаються вимогами сучасної фармакотерапії, що сприяє створенню максимально ефективних з лікувальної точки зору лікарських препаратів, особливо виготовлених на основі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) природного походження, із вмістом мінімуму лікарських субстанцій, що не володіють побічними діями.

**Мета дослідження.** Наукове і експериментальне обґрунтування складу активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин мазі протизапальної дії.

**Завдання дослідження.** Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз груп допоміжних речовин, які використовуються в технології м'яких лікарських форм;
- провести науковий пошук та обґрунтувати вибір активних фармацевтичних інгредієнтів з потужною ранозагоювальною та протизапальною активністю природного походження;
- обґрунтувати вибір допоміжних речовин та провести фізико-хімічні, фармакотехнологічні та структурно-механічні дослідження експериментальних зразків мазі;
- розробити технологію виготовлення мазі в умовах аптеки та визначити основні показники її якості.

**Об’єкти досліджень** – активні фармацевтичні інгредієнти: нафталанова нафта, олія ромашки, олія звіробою, олія обліпихова та ефірна олія лаванди; допоміжні речовини: гелеутворювачі, емульгатори; експериментальні зразки емульсійної мазі.

**Предмет досліджень** – розробка оригінального складу, технології виготовлення та визначення основних показників якості емульсійної мазі ранозагоювальної та протизапальної дії.

**Методи досліджень.** На підставі експериментально отриманих та статистично оброблених результатів у науковій роботі були використані бібліосемантичний, фізичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні методи дослідження.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено оригінальний склад та технологію виготовлення в умовах аптеки новий лікарський препарат у формі емульсійної мазі протизапальної дії.

**Елементи наукових досліджень.** Вперше науково обґрунтовано склад та розроблено технологію виготовлення мазі з нафтою нафталанською ранозагоювальної та протизапальної дії для виготовлення в умовах аптеки.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається з анотації, списку скорочень, вступу, огляду літератури, 2-х розділів експериментальних досліджень, висновків, списку літературних джерел і додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 53 сторінках. Робота ілюстрована 11 таблицями і 2 рисунками. Список літератури містить 52 джерела літератури.

## РОЗДІЛ 1

# СУЧАСНИЙ СТАН ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ В УМОВАХ АПТЕКИ. ВИКОРИСТАННЯ НАФТИ НАФТАЛАНСЬКОЇ У ФАРМАЦІЇ ТА МЕДИЦИНІ

(Огляд літератури)

### 1.1 Сучасний стан виготовлення лікарських препаратів в умовах аптеки і госпітальна фармація в країнах Європейського Союзу

Виготовлення ліків в аптеках завжди було традиційним. З професійної точки зору, екстемпорально виготовлені ЛП є унікальним атрибутом аптечної практики, який відображає фаховий статус фармацевтів, зокрема і лікарняних. Попри суттєве зменшення асортименту та кількості ЛЗ аптечного виготовлення в аптеках, вони продовжують зберігати важливі функції (медичну, терапевтичну, соціальну) [29, 30, 34]. Значні обсяги таких ЛЗ виробляються у аптеках, які забезпечують стаціонари лікарень різного профілю (лікарняні або міжлікарняні). Вони є доповненням до арсеналу медикаментозної терапії лікарів, в першу чергу особливих категорій хворих: дітей різного віку, людей, похилого віку, у лікуванні окремих нозологічних захворювань тощо [18]. Функції фармацевта відрізняються від аптеки до аптеки та від країни до країни залежно від низки чинників, зокрема і від організації охорони здоров'я [11]. В Україні наразі функція аптечного виготовлення ЛЗ стає незначущою, оскільки спостерігається суттєве зниження кількості виробничих аптек.

Проте, збереження аптечного виготовлення ЛЗ є важливим завданням фармацевтичної галузі. В країнах Європейського Союзу, Австралії також спостерігається тенденція до зменшення числа виробничих аптек [31, 37, 42]. Однак, у європейських країнах залишається достатньо велика кількість аптек, які виготовляють стерильні та нестерильні ЛЗ про запас та за індивідуальними

рецептами, в тому числі суміші для парентерального харчування, а також ЛЗ для клінічних випробувань і прогресивної терапії [33]. Незважаючи на суттєве зменшення кількості виробничих аптек в Україні, аптечна технологія лікарських засобів залишається однією з важливих дисциплін у навчальному плані підготовки провізора і фармацевта; в Державну Фармакопею України включаються загальні статті, що регламентують аптечне виготовлення ЛЗ, проводяться конференції, наради з метою збереження та розвитку екстемпоральної рецептури [3-5, 18]. Зокрема, 22-23 січня 2015 р. на базі НФаУ відбулася Всеукраїнська нарада «Актуальні питання виготовлення ліків в умовах аптеки» для визначення концепції розвитку екстемпоральної рецептури та виробничих аптек [3].

Директива Європейського парламенту та Ради Європи 2013/55/EU від 20.11.2013 р. подає виготовлення, виробництво та аналіз ЛЗ як види діяльності, які може здійснювати фармацевт. Така кваліфікація може додатково виражатися числом кредитів Європейської кредитно-трансферної системи ЕКТС [27]. Термінологія щодо аптечного виготовлення відрізняється в ЄС та США. В ЄС у нормативних документах переважає термін «preparation of medicinal products», тоді як у Фармакопеї США - «compounding» [32, 33, 43, 47, 49]. Загалом, відповідно до Фармакопеї США, термін «compounding» (аптечне виготовлення) включає не тільки виготовлення ЛЗ з вихідних компонентів для застосування людиною або для ветеринарії, а й маніпуляції з комерційно виробленими ЛЗ шляхом додавання одного або декількох компонентів, пакування, маркування ЛЗ і виробів медичного призначення відповідно до рецепту лікаря або замовлення лікувально- профілактичних закладів тощо [49].

ЛЗ аптечного виготовлення мають низку переваг: відсутність деяких допоміжних речовин, у тому числі консервантів, що використовуються для тривалого зберігання, барвників чи ароматизаторів для надання більш привабливого зовнішнього вигляду та приємного смаку, стабілізаторів для збільшення тривалості зберігання; зменшена ймовірність виникнення

алергічних реакцій на препарати за індивідуальними рецептами. У ЛЗ індивідуального виготовлення відсутній ризик фальсифікації, зазначений індивідуальний склад АФІ для конкретного пацієнта; під час екстемпорального виготовлення немає витрат на зберігання, доставку, рекламу та просування препаратів, відсутня процедура їх реєстрації [14, 15].

Аптечне виробництво дозволяє індивідуалізувати фармакотерапію кожного пацієнта з дотриманням так званої концепції «персональних ліків», яка останнім часом набуває все більшої актуальності. В європейських країнах та Австралії аптечне виготовлення розглядається як спосіб забезпечення специфічних потреб пацієнта, а ЛЗ, виготовлені в аптеці, вважають «персоналізованими ЛЗ». Це виготовлення набуває актуальності тоді, коли ЛЗ промислового виробництва відсутній на фармацевтичному ринку, чи відсутня відповідна ЛФ, доза або концентрація АФІ; спостерігається чутливість пацієнта до допоміжних речовин, які присутні в комерційно виготовленому ЛЗ, або проблеми комплаєнсу, наприклад у випадку невідповідності смаку ЛЗ [31, 33, 44, 47].

У європейських країнах функціонують центри з екстемпорального виготовлення ЛЗ. Наприклад, у Швеції функціонує ліцензована державна компанія під назвою APL, яка є національним центром передового досвіду у виробництві та розвитку екстемпоральних ЛЗ. Вона виготовляє ліки за індивідуальними замовленнями та про запас, а також отримані у результаті маніпуляцій з промислово виготовленими ЛЗ [32]. Госпітальна фармація Німеччини сфокусована на фармацевтичній логістиці, аптечному виготовленні та клінічних послугах [37].

В Україні спостерігається суттєве зниження кількості аптек, які мають ліцензію на право виготовлення лікарських засобів. Вітчизняні науковці зазначають такі причини зменшення кількості виробничих аптек: стрімке збільшення питомої ваги готових лікарських форм як вітчизняного, так і іноземного виробництва; відсутність деяких субстанцій та дозволу МОЗ України на їх застосування для виготовлення екстемпоральних ЛЗ; невеликий

товарообіг екстемпоральної рецептури за рахунок низької ціни; підвищення плати за оренду та комунальні послуги за рахунок наявності виробничого відділу; збільшення штату спеціалістів для роботи у виробничому відділі [2, 10]. Проте виготовлення ЛЗ в умовах аптеки сьогодні залишається актуальним, в тому числі для стаціонарів. Існуючий асортимент ЛЗ промислового виготовлення не може заповнити весь необхідний спектр ЛЗ, тим більше, що є такі ЛЗ, які не випускаються промисловістю з різних причин. У промислових умовах не можуть бути виготовлені такі засоби: розчини для внутрішнього вживання новонародженими; розчини окиснювачів; лікарські форми колоїдних препаратів срібла (протаргол і коларгол); розчини для електрофорезу; стерильні розчини для зовнішнього застосування; прописи ЛЗ, що мало зустрічаються; косметичні ЛЗ з використанням натуральних інгредієнтів з коротким терміном зберігання; полікомпонентні прописи для дерматологічної практики, що потребують спеціальних технологічних прийомів; розчини для внутрішнього вживання новонародженими та дітьми до року, деякі препарати промислового виробництва містять в своєму складі стабілізатори і регулятори кислотності, їх не можна використовувати для лікування дітей до 1 року, пацієнтам з рідкісними захворюваннями, розчини окиснювачів, ЛФ колоїдних препаратів срібла, розчини для електрофорезу, стерильні розчини для зовнішнього застосування та ін.); ЛЗ за авторськими прописами (мазь Симановського, мікстури Павлова, Образцова, Равкіна, збір Здренка (№ 1 та № 2), мікстури від кашлю з коренем алтеї та ін.) [10, 17, 18, 28]. Саме завдяки цьому, у більшості зарубіжних країн підтримка розвитку аптечного виготовлення є важливим елементом фармацевтичної опіки [18]. Виготовлення екстемпоральних ліків є важливим за надзвичайних ситуацій і військових дій [1, 7, 14].

Дані Державної служби лікарських засобів свідчать про значне скорочення кількості виробничих аптек у нашій країні – наразі виготовленням екстемпоральних ліків займається близько 1,52 % від загальної кількості в

Україні, при цьому за останні десять років їх кількість зменшилася на 77,5 % [10, 12, 18].

У Польщі ЕЛЗ виготовляють у 99 % аптек. У Франції, Швеції, Німеччині, США, Польщі, Австрії виготовлення в умовах аптеки становить приблизно 20 % від усіх ЛЗ, відпущених за рецептом, а необхідність екстемпорального виготовлення визнається як медичними спеціалістами, так і пацієнтами і також підтримується на державному рівні [17].

Отже, аптечне виготовлення ЛП необхідне для забезпечення спеціальних потреб індивідуального пацієнта. В європейських країнах існує централізоване аптечне виготовлення ЛЗ, реагентів для лабораторій, нестерильних та стерильних ЛЗ за індивідуальними рецептами та про запас, сумішей для парентерального харчування, цитостатиків, препаратів прогресивної терапії у великих госпіталях та центрах екстемпорального виготовлення.

На сьогодні важливим завданням вітчизняної фармації є не тільки збереження екстемпоральної рецептури, але й її удосконалення та розроблення нових оригінальних препаратів різної фармакотерапевтичної дії [15, 51].

## **1.2 Сучасний стан використання нафти нафталанської у фармації та медицині**

Нафталана, нафталанова нафта - це сорт нафти з родовища поблизу міста Нафталан, що в Азербайджані. Про її лікувальні властивості відомо уже понад 600 років. У практику офіційної медицини, з лікування шкірних захворювань вона увійшла в кінці 19 ст. З 1898 р. нафталанова нафта була визнана офіційною медициною і стала ефективним природним джерелом БАР для бальнеології, а також і для фармацевтичної хімії [50]. Нафталанова нафта була офіційно зареєстрована в Україні. Її клінічні випробування відбувалися в Німеччині, Чехії, Австрії та ін. країнах. Нові лікарські засоби, розроблені на основі білої нафталанової олії «White Naftalan Oil» було зареєстровано як лікарський засіб

у 2014 році Міністерством охорони здоров'я Азербайджанської Республіки, а як косметичний засіб у Саудівській Аравії у 2017 році [23, 24].

У місті Нафталан був створений однойменний бальнеологічний курорт. Завдяки своєму унікальному складу нафталанова нафта з давніх часів застосовувалася як лікувальний засіб для лікування різноманітних захворювань [8, 35, 40, 46, 48, 50, 52]. Склад, лікувальні властивості нафталанової нафти наведено у табл. 1.1.

Таблиця 1.1

**Склад, лікувальні властивості нафталанової нафти**

| Спектр лікувальної дії |                                                                     | Лікувальні властивості                                                                | Склад                                                                  |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 1                      | 2                                                                   | 3                                                                                     | 4                                                                      |
| Дерматологія           | Для лікування шкірних хвороб                                        | Протизапальна.<br>Знеболювальна.<br>Фотозахисна.                                      | Ароматичні вуглеводні - 10-15 %;                                       |
| Артрологія             | Під час терапії поліартритів різноманітної етіології, остеохондрозу | Розсмоктувальна.<br>Регулююча гормоноутворення.<br>Судинорозширювальна<br>Фунгіцидна. | нафтеніві вуглеводні - 50-55 %; смолисті речовини - 14-15 %;           |
| Неврологія             | Для зцілення попереково-крижового і шийно-грудного радикуліту       | Метаболічна.<br>Адаптогенна                                                           | нафтеніві кислоти – 1 %; сірка - 0,25-0,7 %; азотисті сполуки - 0,3 %; |
| Оториноларингологія    | Для лікування проблем з порушенням нюху                             |                                                                                       | мікроелементи (мідь, цинк, марганець, літій, бор, йод, бром та ін.)    |

| 1            | 2                                                                   | 3 | 4 |
|--------------|---------------------------------------------------------------------|---|---|
| Хірургія     | Для лікування опіків, травм нервової системи, трофічних виразок     |   |   |
| Гінекологія  | Для лікування жіночої репродуктивної системи, в основному безпліддя |   |   |
| Стоматологія | Під час терапії пародонтозу                                         |   |   |
| Урологія     | У терапії безпліддя                                                 |   |   |

Вважається, що саме особливості хімічного складу нафтових вуглеводнів нафталанової нафти зумовлюють універсальність та різноманітність її лікувальної дії.

Низкою науковців досліджено таку дію нафталанової нафти, як розширення судин, підвищення проникності шкіри, посилення функції залоз внутрішньої секреції. Завдяки здатності розширювати судини, ці препарати прискорюють розсмоктування інфільтратів. Під дією нафталанової нафти виникає резорбтивна, протизапальна, болетамувальна активності [23, 24]. Використання нативного нафталану, як ПАР, під час виготовлення мазей сприяло більш швидкому проникненню діючих речовин в епідерміс [8, 23, 24, 40].

Також відома гормоноподібна дія нафталанової нафти на організм за рахунок естрогенних складових, сукупності різних сполук нафтового характеру, гормоноподібних речовин, наявність, поліциклічних нафтових вуглеводнів з боковими ланцюгами вітаміну К. Існує науково підтверджена думка, що саме азотисті речовини нафталанової нафти сприяють її судинорозширювальній активності [8, 23, 24, 26, 35, 38, 40, 41, 45].

Застосування нафталанської нафти протипоказане при шкірних захворюваннях, що супроводжуються гострим запальним процесом. Нафталанова нафта, при нанесенні на шкіру, характеризується здатністю зменшувати біль і напруження, а також сприяє досить швидкому усуненню патологічних змін [8, 23, 24, 26, 35, 38, 40, 41, 45]. Під час використання мазей або самої нафти на шкірі не виникає подразнення; спостерігається розширення капілярів (почервоніння в місці нанесення), що сприяє розсмоктуванню вогнищ запалення. При свербіжі та опіках засіб чинить знеболювальну дію [23, 38, 40].

За наявності шкірних захворювань, таких як екзема, псоріаз, короста, склеродермія, іхтіоз, себорея, грибкові ураження шкіри, рожа, фурункули, опіки, варикозні виразки, забої, рани, розтягнення та укуси комах, дослідники зафіксували виражений лікувальний ефект від застосування нафталанової мазі [23, 25, 26, 35, 38, 40, 41, 45].

Згідно з даними наукових публікацій, знесмолений нафталан і нафтові вуглеводні при місцевому використанні сприяють зменшенню запальних процесів у шкірі, роблячи її більш м'якою та еластичною, знижують свербіж і біль, а також пришвидшують загоєння уражених ділянок. Ці засоби характеризуються нетоксичністю та відсутністю побічних ефектів, а протизапальний ефект після нанесення нафтових вуглеводнів проявляється досить швидко [38, 40, 46].

Препарати на основі нафталанової нафти проявляють низку терапевтичних властивостей, зокрема протизапальну, пом'якшувальну, антисептичну, кератолітичну, знеболювальну, відшаровувальну та

регенеративну дію. У низьких концентраціях вони характеризуються кератопластичним ефектом, тоді як при вищих концентраціях (5–10 %) – ексфоліативним. Протизапальна дія також зумовлена стимуляцією синтезу глюкокортикостероїдів корою надниркових залоз [45].

Відомий обґрунтований склад екстемпорального засобу у формі крему для зовнішнього застосування антипсоріатичної і протизапальної дії, який містить як АФІ субстанції природного походження – очищене нафталанове масло, олійний екстракт ромашки та 10 % олійний розчин вітаміну А [13].

Відомо про такі способи застосування нафталанового масла [13, 22] (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

### Способи застосування нафталанового масла

| Назва процедури                                                     | Технологія                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Призначення                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                   | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3                                                                                                                                                                          |
| Нафталанові ванни (Загальні або сидячі ванни з нафталановим маслом) | Температура масла: 37–38 °С. Тривалість процедур: перші 2 – по 8 хв; наступні – по 10–12 хв. Частота: через день або з перервою на 3-й день. Курс лікування 10–12 процедур. Якщо реакція організму (бальнеологічна) з'являється пізно (після 8–9) і припиняється до 9–10, курс продовжують до 15 процедур | Призначають при ураженні суглобів нижніх кінцівок; попереково-крижової ділянки; сідничного нерва; захворюваннях периферичних судин; ознаках серцево-судинної недостатності |
|                                                                     | Принцип проведення сидячої ванни такий самий, як і загальної. Локальні ванни можуть бути одно-, дво- або чотирикамерними – для кінцівок                                                                                                                                                                   | Після ванни рекомендовано відпочити 1–2 год. У день проведення                                                                                                             |

| 1                               | 2                                                                                                                                                                                          | 3                                                                                                                  |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                                                                                                                                                            | нафталанової ванни не рекомендуються інші загальні фізіотерапевтичні процедури                                     |
| Змащування нафталановим маслом  | Масло наноситься тонким шаром на уражені ділянки шкіри. Після нанесення пацієнт має перебувати в теплі та спокої 1–2 год; курс лікування – 10–15 процедур щодня або через день             | Призначається пацієнтам, які не можуть приймати ванни                                                              |
| Аплікації з нафталановим маслом | Масло підігрівають до 38–40 °С, наносять на тканину та прикладають до проблемної зони; Поверх – ізоляційний матеріал і тепле покриття; тривалість процедури 20–30 хв; курс 10–15 аплікацій | Використовуються для локального впливу при захворюваннях суглобів і шкіри                                          |
| Електронафталан                 | Масло наноситься на тканину, яку прикладають до шкіри; пропускають слабкий струм                                                                                                           | Комбінація нафталанового масла та гальванічного струму – підсилює проникнення активних речовин і має знеболювальну |

| 1                                    | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | та протизапальну дію                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Нафталановий масаж                   | Тривалість масажу: 15–20 хв; курс 10–12 процедур                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Використовується як засіб для лікувального масажу під час хвороб опорно-рухового апарату – покращує кровообіг, зменшує біль і запалення                                                                                                                                        |
| Теплове опромінення після змащування | Після змащування ураженої ділянки шкіри нафталановим маслом проводиться опромінення штучними джерелами теплових променів, такими як: лампа «Соллюкс»; місцева електросвітлова ванна; інфрачервоний випромінювач; тривалість процедури 20–30 хв. Для запобігання загостренням і підгострим запальним процесам слід використовувати слабке свічення лампи «Соллюкс»; це зменшує кількість теплових променів і підсилює інтенсивність інфрачервоних, які мають виражений | Переваги методу: кожна процедура виконується зі свіжою порцією масла (10–20 мл), що значно зменшує витрати нафталану; зниження витрати нафталану в порівнянні з традиційними ваннами – у 550–650 разів; не створює значного навантаження на серцево-судинну систему, підходить |

| 1                   | 2                                                                                                                                                                                                                                          | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | <p>протизапальний ефект; регулювання ступеня нагрівання досягається зміною відстані між лампою і шкірою: менше тепла: 100 см; більше тепла: 50 см. Частота: 2 дні поспіль із перервою на 3-й день або через день; курс: 12–15 процедур</p> | <p>для пацієнтів з порушенням кровообігу I ступеня; може застосовуватись амбулаторно або вдома; форми випуску: масло, мазь, зубна паста, гель, свічки (виробництва «БІОІЛ»).</p> <p>Біохімічний вплив: незначне збільшення загального білка; зміни білкового спектра – в межах фізіологічної норми; рівень катехоламінів залишається в нормі; підвищується рівень амінокислот у крові та печінці</p> |
| Нафталано-фонофорез | Інтенсивність ультразвуку: 0,4–0,6 Вт / см <sup>2</sup> ; тривалість                                                                                                                                                                       | Метод поєднує ультразвукову                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| 1                                 | 2                                                                                                                                                                                                     | 3                                                                                                                      |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | процедури 12–15 хв; курс лікування 10–15 процедур (залежно від тяжкості захворювання)                                                                                                                 | терапію з використанням нафталанового масла як контактного середовища. Застосовується при широкому спектрі захворювань |
| Вагінальні нафталанові тампони    | ампон обробляється розчином «Рекутан» або «Рамозован» (10 хв); після цього просочується нафталановим маслом, нагрітим до 40 °С і вводиться у піхву. Тривалість процедури 4–5 год; курс 15–20 процедур | Застосовуються при гінекологічних захворюваннях                                                                        |
| Мікроклізми з нафталановим маслом | Уводиться нафталанове масло, підігріте до 41–42 °С у об'ємі 15–25 мл щодня. Курс 12–15 процедур                                                                                                       | Показання: гінекологічні захворювання; простатит; геморой; тріщини прямої кишки                                        |
| Нафталанові свічки                | Уводяться в пряму кишку щодня. Курс лікування 12–15 процедур                                                                                                                                          | Застосовуються при гінекологічних захворюваннях; геморої; тріщинах прямої кишки                                        |

З огляду на інформацію, наведену у табл. 1.2, нафталанове масло може ефективно використовуватись не лише при шкірних і венеричних захворюваннях, а й при гінекологічних, проктологічних, ревматичних та ін. патологіях. Застосування можливе як у стаціонарних, так і домашніх умовах.

Вплив компонентів нафталанової нафти на шкіру визначається дозуванням, площею та локалізацією нанесення, тривалістю експозиції, а також індивідуальною чутливістю організму до додаткових чинників. Застосування великих кількостей нафталанової нафти на шкіру може призводити до функціональних порушень печінки та підшлункової залози [8, 23].

Отже, з огляду на вище означене, а також враховуючи, що нафталанова нафта добре переноситься під час топічного застосування, не проявляє гепатотоксичності, цитотоксичності та гострої токсичності, актуальним є розроблення оригінальних лікарських препаратів у лікарській формі мазь, зокрема і екстемпорального виготовлення.

### 1.3 Допоміжні речовини в технології мазей

Мазі (лат. *unguenta*) – це м'яка лікарська форма, призначена для зовнішнього застосування на шкіру, рани або слизові оболонки. Вони складаються з основи, в якій рівномірно розподілені активні лікарські речовини. До складу мазей можуть також входити консерванти, ПАР та інші допоміжні компоненти, дозволені для медичного використання. Мазі застосовуються з лікувальною, профілактичною, діагностичною або косметичною метою [6].

Для ефективного фармакологічного впливу мазі мають відповідати низці вимог: мати стабільну консистенцію, що визначається реологічними характеристиками (в'язкістю, пластичністю, тривалістю релаксації), забезпечувати рівномірний розподіл лікарських речовин та їх оптимальну дисперсність. Це впливає на терапевтичну ефективність і збереження складу

під час зберігання. Крім того, мазі мають бути стабільними, не містити сторонніх домішок і точно відповідати заявленій концентрації АФІ [6, 9].

Створення ефективних мазевих препаратів потребує не лише вибору активної речовини, а й ретельного підбору допоміжних компонентів, які забезпечують бажані фізико-хімічні й фармакокінетичні властивості.

Мазеві основи — це окремі речовини або їх суміші, що формують об'єм мазі, забезпечують необхідну консистенцію та впливають на швидкість і характер дії лікарського засобу. Основа може становити до 90 % загальної маси мазі і відіграє ключову роль у визначенні її фізико-хімічних властивостей (наприклад, рН, в'язкість), стабільності, швидкості вивільнення активних компонентів і терапевтичного ефекту [6, 21].

Під впливом основи може підсилюватися природній захисний бар'єр шкіри, прискорюватися загоєння тріщин і подряпин, зменшуватися втрати вологи, що сприяє набухання рогового шару й утриманню тепла. Основа також може виконувати очищувальну функцію, поглинаючи зовнішні забруднення. Її вибір залежить від властивостей активної речовини та бажаного ефекту – поверхневого чи глибокого.

Оптимальна мазева основа повинна:

- мати добру мастильну здатність і структурно-механічні властивості (в'язкість, пластичність, плинність, тиксотропність);
- не змінюватися під впливом повітря, світла, температури;
- бути хімічно стабільною й фармакологічно індиферентною;
- не викликати подразнення або сенсibiliзації шкіри;
- підтримувати нормальний рівень рН шкіри;
- не сприяти росту мікроорганізмів;
- не залишати плям на одязі, легко змиватися водою;
- відповідати призначенню мазі (захисна, лікувальна, профілактична тощо).

Для різних типів мазей використовують різні типи основ. Захисні мазі повинні швидко висихати і щільно прилягати до шкіри. Основи для

поверхневих мазей не повинні проникати в шкіру, а для системної дії, навпаки, мають глибоко проникати до кровоносного русла.

Здатність основ проникати через шкіру залежить від її стану: здорова шкіра з непошкодженим епідермісом менш проникна, ніж ушкоджена або оброблена спиртом, естером, розчинами естерних олій тощо.

Для досягнення бажаної консистенції та властивостей часто використовують комбіновані (складні) мазеві основи, що складаються з декількох компонентів. Їх класифікують за джерелом походження (натуральні або штучні – синтетичні чи напівсинтетичні) та за хімічним складом (естери гліцерину і жирних кислот, високомолекулярні спирти, вуглеводні, аміни, неорганічні речовини, полісахариди тощо). У деяких класифікаціях не чітко розмежовують основи і їхні окремі компоненти, що є їхнім недоліком [6, 16, 21].

Допоміжні речовини – це складові частини ЛЗ, за винятком АФІ, які виконують низку технологічних і фармакотехнологічних функцій. Зазвичай допоміжні речовини класифікують за походженням (органічні, неорганічні, виділяючи синтетичні речовини), хімічною структурою та функціями, які вони виконують під час виробництва фармацевтичних препаратів. За походженням допоміжні речовини поділяють на природні (органічні та неорганічні), виділяючи в окрему групу синтетичні та напівсинтетичні. Вони можуть слугувати носіями (наприклад, мазеві або супозиторні основи), стабілізаторами, емульгаторами, загусниками, консервантами, пролонгаторами, плівко- та піноутворювачами, барвниками, підсолоджувачами, ароматизаторами та іншими функціональними компонентами. Окрім цього, допоміжні речовини застосовують для нанесення оболонки на таблетки, драже, гранули, а також для модифікації органолептичних властивостей і підвищення біологічної доступності препаратів.

Ці речовини можуть взаємодіяти з АФІ, впливаючи на терапевтичну ефективність лікарських засобів, змінюючи параметри їхнього всмоктування, локалізації дії, фармакокінетики та фармакодинаміки.

Класифікація допоміжних речовин охоплює велику кількість сполук, що відрізняються хімічною природою, фізико-хімічними властивостями та функціональним призначенням. Зокрема, їх поділяють на:

- формоутворювальні речовини (основи, наповнювачі, гелеутворювачі, розчинники);
- консерванти і стабілізатори, які подовжують терміни зберігання та попереджають мікробіологічне забруднення;
- пролонгатори – речовини, що уповільнюють вивільнення активних компонентів;
- органолептичні добавки – барвники, ароматизатори, підсолоджувачі тощо [6, 20].

У технології м'яких ЛФ ключову роль відіграє очищена вода як основний розчинник. Для пролонгування дії або розчинення деяких компонентів використовують співрозчинники: поліетиленгліколі (макроголи), пропіленгліколь та ін. гідрофільні рідини.

Пролонгатори відіграють ключову роль у складі назальних крапель, запобігаючи швидкому витіканню розчину з порожнини носа та підтримуючи стабільну терапевтичну концентрацію діючих речовин. У цьому аспекті використовують такі полімери, як:

- полівінілпіролідон;
- метилцелюлоза;
- натрію карбоксиметилцелюлоза;
- оксиетилцелюлоза;
- гідроксипропілцелюлоза;
- поліетиленгліколі різної молекулярної маси;
- полівініловий спирт;
- похідні поліакрилової кислоти тощо [Перцев].

Ці високомолекулярні сполуки є нетоксичними, біологічно інертними, знижують подразнювальний ефект активних речовин на слизову оболонку. Експериментальні дослідження показали, що введення розчинів метилцелюлози, ОПМЦ, НКМЦ та ПВС у верхньощелепну пазуху не впливає на імунну відповідь організму та не порушує його захисних механізмів.

Залежно від концентрації полімери утворюють в'язкі розчини або гелі, які добре поєднуються з алкалоїдами, синтетичними сполуками, антибіотиками та вітамінами. У порівнянні з іншими природними полімерами (крохмаль, агар, декстрин), похідні целюлози є стійкішими до мікробного забруднення, не піддаються бродінню чи прокисанню за стандартних умов. Такі розчини рівномірно розподіляються на слизовій, утворюючи з її секретами гомогенні системи, що покращує адгезію лікарської форми та продовжує терапевтичну дію. Важливою є і адсорбційна здатність похідних целюлози, які поглинають запальні та гнійні виділення [11, 20, 21, 36]. Допоміжні речовини, дозволені для медичного застосування у м'яких лікарських формах та їх функціональне призначення наведено у табл. 1.3 [20, 21, 36].

Таблиця 1.3

**Допоміжні речовини, дозволені для медичного застосування у м'яких лікарських формах та їх функціональне призначення**

| Функціональне призначення           | Допоміжні речовини                                                                                              |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                   | 2                                                                                                               |
| М'які основи-носії                  | Гідрофобні: вазелін, ланолін, спирти вівняного воску та ін.                                                     |
| Речовини, що підвищують температуру | Парафін, спермацет, гідрогенізовані рослинні олії, воски, поліетиленгліколі з високою молекулярною масою та ін. |

| 1                            | 2                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| плавлення<br>в'язкість основ | й                                                                                                                                                                                                                          |
| Розчинники                   | Гідрофобні: мінеральні й рослинні олії, ізопропілпальмітат, поліалкілсилоксани та ін.; гідрофільні: вода, спирт етиловий та ізопропіловий, поліетиленгліколі 200–600, пропіленгліколь, гліцерин, димексид та ін.           |
| Емульгатори                  | Типу м/в: натрію лаурилсульфат, емульгатор № 1, твіни, поліоксіетиленгліколеві етери вищих жирних кислот, солі вищих жирних кислот та ін.; типу в / о: вищі жирні спирти, холестерин, спирти вовняного воску, спени та ін. |
| Гелеутворювачі               | Карбомери, альгінова кислота та її солі, похідні целюлози, поліетилен, полоксамери або проксаноли, поліетиленгліколі 1500–8000, бентоніт та ін.                                                                            |

Класифікація мазевих основ.

Гідрофобні основи:

*Жирові*: свинячий, гусячий жир; рослинні олії (персикова, мигдалева, арахісова).

*Вуглеводневі*: вазелін (білий, жовтий), парафін, церезин, озокерит.

*Силіконові* – менш поширені.

Найчастіше використовуються для мазей, паст і тампонів.

Гідрофільні основи:

Поліетиленгліколі (ПЕГ-1500–4000)

Похідні целюлози (метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза)

Карбомери (особливо Carbomer 980, 940)

Гелі на основі полісахаридів (наприклад, альгінати, желатин)

Проксанолові основи

Гелеутворювачі:

Карбомери (особливо Carbomer 980, 940)

Альгінова кислота та її солі

Аеросил

Похідні целюлози

ПЕГ (ПЕГ-1500–4000)

Желатин

Покращувачі проникнення АФІ (покращувачі біодоступності):

Етанол

Пропіленгліколь

Гліцерин

Цетилпальмітат

Цетиловий спирт

Особливості формування оптимальних складів мазей.

Гідрогелеві мазі мають найкращу відповідність фізіологічним умовам (рН, тонічність), забезпечують оптимальну біодоступність.

Мазі на ПЕГ-основі – викликають осмотичний ефект, підвищують терапевтичну ефективність.

Емульсійні мазі (типу олія / вода) краще адаптуються до слизової оболонки, ніж мазі на гідрофобних основах.

Гідрофобні мазі (на вазеліні, парафіні, ланоліні) мають обмежене застосування, здебільшого – у мазевих тампонах, оскільки є чужорідним середовищем для слизової оболонки носа.

## Висновки до розділу 1

1. Проведено бібліосемантичний аналіз і проаналізовано наукову інформацію щодо сучасного стану виготовлення лікарських препаратів в умовах аптеки, а також госпітальної фармації в країнах Європейського Союзу.
2. Проведено бібліосемантичний аналіз, а також аналіз сучасного стану використання нафти нафталанової у фармації та медицині. Наведено відому рецептуру ліків з нафтою нафталановою.
3. Проведено аналіз класифікації, властивостей та доцільності використання допоміжних речовин в технології мазей.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сучасні вимоги до розроблення лікарських препаратів у м'яких лікарських формах потребують обґрунтування вибору основи та активних фармацевтичних інгредієнтів з урахуванням призначення препарату, його ефективності, безпеки, біодоступності АФІ, сумісності усіх складових, реологічних, структурно-механічних властивостей, фізико-хімічної та мікробіологічної стабільності тощо. Під час розроблення технології виготовлення лікарського засобу необхідно враховувати також і вимоги до його виробництва.

У нашій роботі було використано АФІ та допоміжні речовини, дозволені до використання у фармації.

У роботі використовувалось лабораторне обладнання.

#### 2.1. Об'єкти дослідження

Активні фармацевтичні інгредієнти

*Нафталанова нафта (Naftalani olei)* – це субстанція природного походження, в'язка рідина густої консистенції чорно-коричневого кольору, зі специфічним запахом, нерозчинна у воді, слабо розчинна у етанолі, з оліями та жирами поєднується під час розтирання.

*Олія ромашки (Oleum Chamomillae)* – оліїста рідина світло-жовтого кольору з легким характерним специфічним запахом. Отримують шляхом екстракції жирною рослинною олією квіткових кошиків ромашки. Містить близько 8 % ефірної олії синього кольору (головним компонентом якої є БАР хамазулен), флавоноїди, фітостерин, кумарини, глікозиди, органічні кислоти, вітаміни групи В (В1, В2), каротин, гіркоти, тритерпенові спирти, жирну олію, холін, макро- та мікроелементи. Виробник ТМ Ароматика, Україна.

*Олія звіробою (Oleum Hypericum)* – оліїста рідина

Олію звіробою отримують зі свіжих квітучих пагонів рослини звіробою продирявленого, сім. *Hypericaceae*. Містить азулен, провітамін А, вітаміни С, Р, РР.

Виробник ТМ Ароматика, Україна.

*Олія обліпихи (Oleum Hippophaës)* – оліїста рідина помаранчово-червоного кольору, з характерним специфічним запахом. Допускається наявність незначного осаду, розчинного під час нагрівання до 40 °С із вмістом суми каротиноїдів (у перерахунку на б-каротин) не менше 180 мг у 100 мл олії.

Виробник Київське ОДКП «Фармацевтична фабрика», Україна.

*Олія лаванди ефірна (Oleum Lavandulae)* – є рухомою безбарвною або жовто-зеленою рідиною, злегка пекучого гіркого смаку, що володіє насиченим специфічним запахом лаванди. Виробник ТМ Ароматика, Україна.

Допоміжні речовини, використані в роботі, а також їх властивості, необхідні в технології виготовлення даної мазі, наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

### Допоміжні речовини, використані в роботі

| Речовина                                             | Основні властивості                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                    | 2                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Метилцелюлоза<br>(ДФУ 1.1)                           | Порошок білого, жовтувато-білого або сірувато-білого кольору, або гранули. Практично не розчинний у гарячій воді Р, розчиняється в холодній воді Р із утворенням колоїдного розчину                                                                                    |
| Натрій<br>карбоксиметилцелюлоза<br>(CAS № 9004-32-4) | Білий або майже білий гранульований порошок, гігроскопічний. Легко диспергується у воді з утворенням колоїдного розчину                                                                                                                                                |
| Гідроксіетилцелюлоза<br>(CAS № 9004-62-0)            | Білий, жовто-білий бо сіро-білий порошок або гранули, розчинні у гарячій і холодній воді з утворенням колоїдного розчину. Неіонний, водорозчинний полімер, виявляє загущувальну дію, у високих концентраціях утворює плівку, забезпечує захисний колоїдний вплив. Може |

| 1                                                         | 2                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | використовуватись для отримання розчинів із широким діапазоном в'язкості                                                                                                                                                           |
| Ксантан<br>(CAS № 11138-66-2)                             | Порошок білого або сіруватого кольору, без запаху і смаку. Добре розчиняється у воді, не втрачає своїх властивостей у широкому діапазоні кислотності і температур                                                                  |
| Натрію альгінат<br>(CAS № 9005-38-3)                      | Дрібнодисперсний порошок білого або блідо-жовто-коричневого кольору, рН (1 %) 6,5-7,0. Повільно розчинний у воді Р із утворенням в'язкого, колоїдного розчину, практично не розчинний у етанолі та етері                           |
| Вода очищена<br>(ДФУ 1.1)                                 | Безбарвна, прозора рідина без смаку і запаху, рН 5,00-7,00                                                                                                                                                                         |
| Емульгатор № 1<br>Інструкція виробника<br>(ТОВ «Біолайн») |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Olivem 1000<br>Інструкція виробника<br>(Італія, Hallstar) | рН 5 % розчину 5,0-7,0.<br>Дозування: 0.5 – 5 %<br>Використання: в оліях за температури 65-75 °С.<br>Розчинний у етанолі, етилацетаті, гліцерині, мінеральній олії, гарячій воді                                                   |
| Твін-80 (Полісорбат<br>(ДФУ))                             | Натуральний полісорбат у формі олійної рідкої субстанції від лимонного до бурштинового кольору без характерного аромату. Неіоногенна ПАВ. Активна речовина - моноолеат. Сировиною для отримання є оливкова олія. рН 5-10 % розчину |

| 1 | 2                                                                                 |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------|
|   | 5-7, гідрофільно-ліпідний баланс становить 15.<br>Розчинний в олії, воді, етанолі |

## 2.2 Методи дослідження

У процесі виконання роботи було використано сучасні фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біофармацевтичні методи досліджень (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

### Методики досліджень, використані в роботі

| Метод (методика)             | Коротка характеристика методу                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Прилад                                  |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 1                            | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3                                       |
| Визначення однорідності      | Дослідження проводили згідно з методикою ДФУ вид. 2, Т. 1, п. 2.9.40                                                                                                                                                                                                                                                                | Органолептично                          |
| Визначення рН                | Рівень значення рН зразків визначали потенціометрично (ДФУ вид. 2, Т. 1, 2.2.3 ). Зразок мазі поміщали в хімічну склянку місткістю 100 мл, електроди каліброваного приладу занурювали в неї і визначали значення рН                                                                                                                 | Прилад РВ-11 «Sartorius AG» (Німеччина) |
| Визначення термостабільності | Пробірку з $(8,0 \pm 2,0)$ г зразку поміщали в термостат із температурою $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$ залишали на 7 днів, переносили в холодильник із температурою $(10 \pm 2) ^\circ\text{C}$ на 7 днів, далі витримували протягом 3-х діб за кімнатної температури. Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування | Термостат                               |

| 1                                   | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Визначення колоїдної стабільності   | Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) зразком, зважували з точністю до 0,01. Поміщали їх на водяну баню за температури $(42,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ на 20 хв, після чого розташовували в центрифугі. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування                                                                                                                   | Центрифуга                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Визначення реологічних властивостей | Наважку зразка поміщали в ємність зовнішнього непорушного циліндра, кріпили його до станини приладу, вміщуючи в нього внутрішній рухомий циліндр. За певних швидкостей обертання внутрішнього циліндра фіксували показники індикатора приладу. Визначення проводили за збільшення швидкості обертання циліндра і в зворотному напрямку. Будували реограми, визначали тип течії системи, наявність тиксотропних властивостей тощо (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.10). | <p>Віскозиметр Brookfield марки DV-II + PRO (США) з системою коаксіальних циліндрів.</p> <p>Дотичну напругу зсуву обчислювали за формулою:</p> $\tau_r = Z \cdot a,$ <p>де <math>\tau_r</math> – дотична напруга зсуву, Па;<br/> <math>Z</math> – константа приладу (залежить від типу циліндра);<br/> <math>a</math> – покази приладу.</p> <p>Структурну в'язкість зразків розраховували за формулою:</p> $\eta = (\tau_r / D_r),$ <p>де <math>\eta</math> – структурна в'язкість, Па·с;<br/> <math>\tau_r</math> – дотична напруга зсуву, Па;</p> |

| 1                                  | 2                                                                                    | 3                                                                                                                                               |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |                                                                                      | $D_r$ – швидкість зсуву, $c^{-1}$                                                                                                               |
| Визначення механічної стабільності | Для вивчення реопараметрів розраховували і показники їх механічної стабільності (МС) | Значення МС визначають як відношення межі міцності структури до руйнування ( $\tau_1$ ) до величини межі міцності після руйнування ( $\tau_2$ ) |

### Висновки до розділу 2

1. Наведено коротку інформацію про властивості активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, які обрані як об'єкти дослідження під час розроблення лікарського препарату у формі мазі.

2. Наведено методики, необхідні під час проведення досліджень з розроблення складу та технології виготовлення м'якої лікарської форми та визначення якості розробленого препарату.

## РОЗДІЛ 3

### ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБЛЕННЯ ОРИГІНАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ МАЗІ З РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЮ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ

#### 3.1 Приклади екстемпоральної рецептури з нафталановою нафтою у різних лікарських формах

Наразі відомі рецептури з нафталановою нафтою у різних лікарських формах (гелі, спреї, свічки, емульсії) та для використання під час фармакотерапії різних захворювань. Приклади деяких з них наведено нижче.

Rp.: Naphthalani olei – 10,0

Lanolini – 10,0

Vaselini flavi – 30,0

Zinci oxydi – 10,0

Talci – 10,0

Acidi salicylici – 1,0

Aq. purificatae – 5,0

M. f. unguentum

D. S. Наносити тонким шаром на уражені ділянки шкіри 1–2 рази на добу.

Даний лікарський препарат – мазь, у якій нафталанова нафта – це діюча речовина з протизапальною, болезаспокійливою та антисептичною дією; оксид цинку – підсушує, зменшує подразнення; тальк (Talci) – адсорбент, створює приємну текстуру; саліцилова кислота (Acidi salicylici) – кератолітик, сприяє очищенню шкіри; ланолін і вазелін – складові гідрофобної основи, забезпечують утримання вологи й пролонговану дію; очищена вода – частина емульсійної системи.

Rp.: Naphthalani olei – 5,0  
 Carbopol 940 – 1,0  
 Glycerini – 5,0  
 Triethanolamini – 0,5  
 Aq. purificatae ad 100,0  
 M. f. gel

D. S. Застосовувати на уражену ділянку шкіри 1–2 рази на добу

Даний лікарський препарат – гель, у якому нафталанова нафта – це діюча речовина; карбопол – гелеутворювач; тріетаноламін – нейтралізатор і стабілізатор гелю; гліцерин – зволожувач.

Rp.: Naphthalani olei – 5,0  
 Polysorbati 80 – 2,0  
 Ethanoli 96 % – 20,0  
 Propylenglycoli – 10,0  
 Aq. purificatae ad 100,0

M. D. S. Розпилювати 1-2 рази на добу на уражену поверхню

Даний лікарський препарат – спрей для шкіри або слизових (Spray Naphthalani), у якому нафталанова нафта – це діюча речовина; полісорбат 80 – емульгатор для розчинення олії у воді; етанол – антисептик, покращує проникнення; пропіленгліколь – зволожувач і пенетрант.

Rp.: Naphthalani olei – 0,2  
 Ol. cacao q. s.  
 M. f. suppositorium rectale № 10

D. S. Вводити по 1 супозиторію 1–2 рази на добу

Даний лікарський препарат – ректальні супозиторії з нафталаном (Suppositoria rectalia Naphthalani), у якому нафталанова нафта – це діюча речовина знеболювальної та протизапальної дії при проктитах, геморої; масло какао – основа для супозиторії

Rp.: Naphthalani olei – 10,0

Emulgenti T-2 (або Tween-80) – 3,0

Ol. Ricini – 5,0

Aq. purificatae ad 100,0

M. f. emulsio

D. S. Застосовувати зовнішньо або інтраназально (залежно від показань)

Даний лікарський препарат – емульсія з нафталаном (Emulsio Naphthalani), у якому нафталанова нафта – це діюча речовина; емульгатор Т-2 або Tween-80 – стабілізатор емульсії; касторова олія – допоміжний компонент, що покращує розподіл.

Rp.: Zinci oxydi

Amyli ana 2,5

Ichthyoli 1,0

Ung. Naphthalani 4,0

M. f. pasta

D. S. Наносити на вражені ділянки шкіри після відпадання кірок

Даний лікарський препарат – паста з нафталановою маззю, іхтіолом – це діючі речовини; крохмаль – допоміжний компонент

Rp.: Ung. Naphthalani 100,0

D. S. Наносити на вражені ділянки шкіри після опіків іпритом, пролежнях

Даний лікарський препарат – мазь з нафталановою нафтою – це діюча речовина; вазелін, ланолін – допоміжні компоненти

Rp.: Naphthalani 10,0

Zinci oxydi

Talci ana 5,0

M. f. pasta

D. S. Наносити на вражені ділянки шкіри

Даний лікарський препарат – мазь з нафталановою нафтою, цинку оксидом – це діючі речовини; тальк – допоміжний компонент

Rp.: Ichthyoli 1,0

Naphthalani 5,0

Pastae Zinci 25,0

M. f. pasta

D. S. Наносити шпателем на вражені ділянки шкіри 1 раз на день

Даний лікарський препарат – паста з нафталановою нафтою, іхтіолом, цинковою пастою – це діючі речовини

Rp.: Naphthalani 5,0

Vaselini

Lanolini ana 10,0

M. f. ung.

D. S. Наносити на вражені ділянки шкіри

Даний лікарський препарат – мазь з нафталановою нафтою – це діюча речовина; вазелін, ланолін – допоміжні компоненти

Rp.: Naphthalani 2,5

Talci ad 50,0

M. f. pulv.

D. S. Для припудрювання під час епідермофітії

Даний лікарський препарат – порошок з нафталановою нафтою – це діюча речовина; тальк – допоміжний компонент

Rp.: Naphthalani 10,0

Zinci oxydi 10,0

M. f. ung.

D. S. Змащувати вражені ділянки шкіри під час дисгідротичної форми епідермофітії

Даний лікарський препарат – мазь з нафталановою нафтою, цинку оксидом – це діючі речовини

Rp.: Naphthae naphthalani 10,0

Spiritus aethylici 96 % 100,0

M. D. S. Втирати у шкіру голови щодня на ніч

Даний лікарський препарат – розчин з нафталановою нафтою – це діюча речовина; етанол – допоміжний компонент.

Відомі також Нафталанова олія – 100 % очищений продукт для аплікацій, а також Крем з нафталаном – на емульсійній основі, зручний для застосування на великих поверхнях.

Подальша наша робота полягала у розробленні оригінального складу мазі з нафталановою нафтою протизапальної дії.

### **3.2 Обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів у складі мазі ранозагоювальної та протизапальної дії**

Лікарська форма мазь є розповсюдженою та важливою в фармацевтичній практиці завдяки своїм унікальним властивостям щодо можливості використання в одному рецепті АФІ різної природи та широкий спектр застосування.

*Олія звіробою (Oleum Hypericum)*

*Олію звіробою* отримують зі свіжих квітучих пагонів рослини звіробою продирявленого, сім. *Hypericaceae*. Містить азулен, провітамін А, вітаміни С, Р, РР. Олія звіробою володіє регенерувальною, ранозагоювальною,

знеболювальною, протизапальною, протинабряковою, антисептичною, антибактеріальною, розсмоктувальною, судинозміцнювальною дією. Традиційно використовується для лікування широкого спектру дерматологічних проблем, включаючи поверхневі рани та опіки, синці, контузії, обмороження, нариви, фурункули, крововиливи у разі ударів, інфіковані рани тощо [6, 19, 20]. Олія звіробою перешкоджає втраті вологи і нормалізує склад гідроліпідного шару шкіри. Використовується для догляду за жирною і змішаною, а також за чутливою і зневодненою шкірою.

#### *Обліпихова олія (Oleum Hippophaës)*

Обліпихова олія містить жири: омега-3 (4-6 %), омега-6 (15-16 %), омега-9 (10-13 %); ненасичені жирні кислоти: пальмітолеїнова кислота (23-31 %); насичені жирні кислоти: пальмітинова кислота (29-40 %), стеаринова кислота (1,5 %), міристинова кислота (1,5 %); вітаміни Е, С, К, Р, каротиноїди (250 мг%), токофероли, фітонциди тощо [6, 19, 20].

Володіє протизапальними, полівітамінними, бактерицидними, епітелізувальними, гранулювальними, знеболювальними та антиоксидантними властивостями. Обліпихову олію широко використовують під час лікування променевих ушкоджень шкіри, екзем, лишайів, трофічних виразок, опіків, відморожень, пролежнів, варикозного розширення вен тощо [5, 6, 19, 20].

#### *Олія ромашки (Oleum Chamomillae).*

Олія ромашки володіє вираженими ранозагоювальними, протизапальними, болетамувальними, антибактеріальними та антиалергічними властивостями. Здатна зволожувати та пом'якшувати шкіру, знімати почервоніння і симптоми алергії. Отже, вона є ефективним засобом для лікування ран, опіків, вугрової висипки, герпесу, екземи.

Олію ромашки отримують методом масляної екстракції квітів ромашки аптечної (*Matricaria recutita*), сімейства Айстрові (*Asterceae*) або Складноцвіті (*Compsitae*). Це рослинна олія з природним високим (до 20 %) вмістом азулену, що має яскраво виражені протизапальні, відновлювальні та регенерувальні властивості [5, 6, 19, 20].

#### *Олія лаванди (Oleum Lavandulae).*

Отримують ефірну лавандову олію (*Oleum Lavandulae*) методом парової дистиляції з суцвіть лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* Mill.), родина Ясноткові (*Lamiaceae*). До її складу входять ліналоол і його складні етери з різними кислотами, кумарини, герніарин, урсолова кислота, фітоестрогени, які блокують  $\alpha$ - і  $\beta$ -селективні естроген-рецептори тощо. Всього близько п'ятисот компонентів. Завдяки складу БАР має широкий спектр терапевтичної дії. Володіє потужними ранозагоювальними, протизапальними властивостями (в лікуванні ерозій, виразок, гнійничкових захворювань шкіри). Ефірна олія лаванди покращує венозний відтік [5, 6, 19, 20].

### **3.3 Дослідження з вибору допоміжних речовин мазі з ранозагоювальною та протизапальною дією**

Наступним етапом нашої роботи було експериментальне обґрунтування вибору допоміжних речовин для отримання якісної мазі протизапальної дії.

Вибір основи має ґрунтуватися на медико-біологічних вимогах та фармацевтичних аспектах розроблення мазей (фізико-хімічні, фармакотехнологічні, фармакологічні властивості АФІ та допоміжних речовин) [21].

За результатами проведеного аналізу наукових джерел відповідної тематики, ми обрали для експериментальних досліджень емульсійні мазеві основи типу олія / вода [9, 16, 21].

Під час розроблення складу носія мазі нами враховувалися такі вимоги до мазевих основ [21]:

- однорідність;
- рН;
- відсутність мікробного забруднення;
- стабільність протягом всього терміну зберігання;
- позитивні споживчі характеристики.

Дослідження з розроблення оптимальної композиції маzewої основи розпочинали з обґрунтування основи-носія, яка б сприяла забезпеченню терапевтичного ефекту.

За фізичними, фізико-хімічними властивостями саме емульсійні основи наближені до водно-ліпідної мантиї шкірного покриву. Емульсійні основи типу о / в легко вивільняють АФІ, можуть змішуватися з водними розчинами речовин і виділеннями ран, зумовлювати охолоджувальний ефект і зволожувальну дію; забезпечувати повне та швидке всмоктування субстанцій. Мазі, виготовлені на емульсійних основах, можна наносити на великі ділянки шкіри без порушення дихання шкіри [21, 36].

Під час вибору структуроутворювального компоненту, в якості гідрофільної фази до складу емульсійної основи досліджували можливість уведення в якості гелеутворювачів таких допоміжних речовин: натрій карбоксиметилцелюлоза (NaКМЦ), метилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза (ГЕЦ), ксантан і натрію альгінат.

Далі, зважаючи на фізико-хімічні властивості та механізм утворення гідрофільної системи, нами було напрацьовано експериментальні зразки з різними гелеутворювачами та проаналізовано їхні реологічні показники. Технології виготовлення розчинів гідрофільних речовин були наступними (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

### Технології виготовлення розчинів гідрофільних речовин

| Допоміжна речовина | Технологія виготовлення                                                                                                                                     | Опис                                                                    |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Метилцелюлоза      | Метилцелюлозу заливали гарячою водою (80-90 °С) у половинній кількості від потрібного об'єму розчину, охолоджували до кімнатної температури, додавали решту | Отримана маса була прозора, гелевої структури, однорідної консистенції, |

|                              |                                                                                                                                                            |                                                                                |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                                                                                                                                                            |                                                                                |
|                              | холодної води та залишали у холодильнику на 10-12 год                                                                                                      | світло-сірого кольору                                                          |
| Натрій карбоксиметилцелюлоза | Натрій карбоксиметилцелюлозу додавали до води очищеної і перемішували до повного розчинення за температури 80-90 °С, охолоджували за кімнатної температури | Отримували прозору масу однорідної гелевої консистенції світло-жовтого кольору |
| Гідроксіетилцелюлоза         | Гідроксіетилцелюлозу наносили на поверхню гарячої води (55-60 °С), перемішували та залишали до повного набухання на 24 год, без подальшого нагрівання      | Отримана маса була прозора, гелевої структури, однорідної консистенції         |
| Ксантан                      | Ксантан додавали до води очищеної і перемішували на середніх обертах унговатора до повного розчинення за температури 50-60 °С                              | Отримували прозору масу гелевої структури, світло-жовтого кольору              |
| Натрію альгінат              | Натрію альгінат додавали до води очищеної, залишали для набухання на 1 год, після чого перемішували на середніх обертах унговатора до повного розчинення   | Отримували непрозору масу гелевої структури світло-коричневого кольору         |

Як АФІ використовували нафталанову нафту, олію звіробою, олію ромашки, обліпихову олію та лавандову олію у співвідношенні 5 : 5 : 5 : 5 : 1 відповідно.

Оскільки обрані у результаті аналізу наукових джерел АФІ мають виражені гідрофобні властивості, необхідно було у технології мазі використовувати емульгатори (емульгатор № 1, Olivem 1000, твін-80). Концентрацію емульгаторів обирали за даними інформації, наведеної в науковій літературі, та як середньорекомендовану виробниками, з якою б емульгатор здатен був утворювати стабільні емульсії кремоподібної консистенції (якщо концентрація масляної фази становить не більше 30 %) [6, 9, 16, 49].

Склади експериментальних зразків емульсійної мазі ранозагоювальної та протизапальної дії наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

### Склади експериментальних зразків емульсійної мазі

| Інгредієнт        | Кількість інгредієнта, % |            |            |            |            |            |
|-------------------|--------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                   | Зразок № 1               | Зразок № 2 | Зразок № 3 | Зразок № 4 | Зразок № 5 | Зразок № 6 |
| 1                 | 2                        | 3          | 4          | 5          | 6          | 7          |
| Нафталанова нафта | 5                        | 5          | 5          | 5          | 5          | 5          |
| Олія ромашки      | 5                        | 5          | 5          | 5          | 5          | 5          |
| Олія обліпихова   | 5                        | 5          | 5          | 5          | 5          | 5          |
| Олія звіробою     | 5                        | 5          | 5          | 5          | 5          | 5          |
| Олія лавандова    | 1                        | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          |
| Емульгатор № 1    | 4,0                      | 4,0        | -          | -          | -          | -          |
| Твін-80           | -                        | -          | 4,0        | 4,0        | -          | -          |
| Olivem 1000       | -                        | -          | -          | -          | 4,0        | 4,0        |

| 1                             | 2        | 3        | 4         | 5         | 6         | 7         |
|-------------------------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Розчин метилцелюлози 0,5 %    | До 100,0 | -        | -         | -         | -         | -         |
| Розчин NaКМЦ 0,5 %            | -        | До 100,0 | -         | -         | -         | -         |
| Розчин ГЕЦ 0,5 %              | -        | -        | До 100,0- | -         | -         | -         |
| Розчин натрію альгінату 0,5 % | -        | -        |           | До 100,0- | -         | -         |
| Розчин ГЕЦ 0,5 %              | -        | -        | -         | -         | До 100,0- | -         |
| Розчин ксантану 0,5 %         | -        | -        | -         | -         | -         | До 100,0- |

До кожного з експериментальних зразків гелевих основ додавали олійну фазу, концентрація якої складала 21 %, що є прийнятним для виготовлення і визначали фізико-хімічні показники отриманих експериментальних зразків емульсійної мазі. Далі визначали рН отриманих зразків (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

### Визначення рН експериментальних зразків емульсійної мазі (n = 3)

| Досліджуван<br>а величина | Зразок           |               |               |               |               |               |
|---------------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                           | № 1              | № 2           | № 3           | № 4           | № 5           | № 6           |
| рН                        | 6,4<br>±<br>0,09 | 6,39±0,0<br>7 | 6,48±0,0<br>8 | 6,53±0,0<br>9 | 6,41±0,0<br>6 | 6,56±0,0<br>8 |

Як видно з даних табл. 3.3, усі експериментальні зразки мазі знаходяться в допустимих значеннях рН для лікарських засобів наскірного застосування.

Далі ми проводили визначення термостабільності експериментальних зразків мазі протягом 7 діб за температури  $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$  з огляду на те, що у процесі транспортування, чи зміни умов зберігання (наприклад, підвищення температури), можливий процес синерезису. Колоїдну стабільність визначали шляхом центрифугування зразків протягом 5 хв на швидкості 6000 об / хв. Результати досліджень термо і колоїдної стабільності експериментальних зразків мазі наведено у табл. 3.4. Методику досліджень наведено у розділі 2.

Таблиця 3.4

**Результати дослідження термо- і колоїдної стабільності  
експериментальних зразків мазі  $(40 \pm 2 ^\circ\text{C})$  (n = 3)**

| Показники             | Зразок |       |              |              |       |       |
|-----------------------|--------|-------|--------------|--------------|-------|-------|
|                       | 1      | 2     | 3            | 4            | 5     | 6     |
| Термо-стабільність    | Стаб.  | Стаб. | Розшарування | Розшарування | Стаб. | Стаб. |
| Колоїдна стабільність | Стаб.  | Стаб. | Розшарування | Розшарування | Стаб. | Стаб. |

Як видно з даних табл. 3.3, експериментальні зразки № 3 та 4 не витримують випробування на термостабільність та колоїдну стабільність, вони розшарувалися, тому у подальших дослідженнях ми їх не використовували.

Далі ми провели реологічні дослідження зразків № 1-2, 5-6. Залежність структурної в'язкості експериментальних зразків мазі від швидкості зсуву наведено на рис. 3.1.

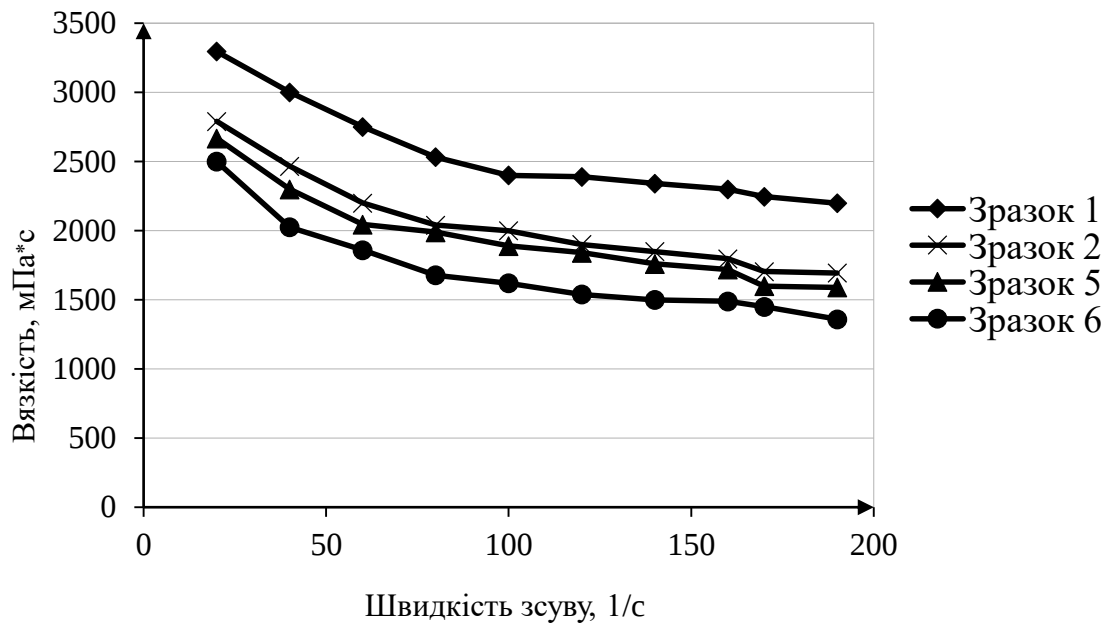


Рис. 3.1 Залежність структурної в'язкості експериментальних зразків мазі від швидкості зсуву

Як видно з рис. 3.1, структурна в'язкість експериментальних зразків мазі поступово зменшується зі збільшенням швидкості зсуву. Ця залежність характерна для систем із пластичним типом течії та характеризує їх як структуровані дисперсні системи, у яких за додавання АФІ не відбувається взаємодії з основою.

Під час подальшого дослідження для експериментальних зразків мазі визначали їх окремі структурно-механічні параметри (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Структурно-механічні характеристики експериментальних зразків мазі**

| Зразок | Структурно-механічні параметри |                                       |
|--------|--------------------------------|---------------------------------------|
|        | Механічна стабільність         | Коефіцієнт динамічного розрідження, % |
| № 1    | 1,08                           | 67,3                                  |
| № 2    | 1,10                           | 69,1                                  |
| № 5    | 1,03                           | 77,2                                  |
| № 6    | 1,04                           | 73,6                                  |

Згідно з результатами, наведеними в табл. 3.5, показники механічної стабільності експериментальних зразків мазі показують незначний ступінь руйнування структурного каркасу утворених емульсійних систем.

Достатньо високий коефіцієнт їх динамічного розрідження свідчить про можливість зручного нанесення під час механічного розтирання і краще розрідження у режимі перемішування, більш якісне розподілення складових препарату, що розробляється.

Отже, на підставі проведених фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних досліджень обґрунтовано можливість використання низки складів емульсійної мазі з різними допоміжними речовинами ранозагоювальної та протизапальної дії:

|                                      |                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| Нафталанова нафта - 5,0              | Нафталанова нафта - 5,0          |
| Олія ромашки - 5,0                   | Олія ромашки - 5,0               |
| Олія обліпихова - 5,0                | Олія обліпихова - 5,0            |
| Олія звіробою - 5,0                  | Олія звіробою - 5,0              |
| Олія лавандова - 1,0                 | Олія лавандова - 1,0             |
| Емульгатор № 1 - 4,0                 | Olivem 1000 - 4,0                |
| Розчин метилцелюлози 0,5% - до 100,0 | Розчин ГЕЦ 0,5 % - до 100,0      |
| Нафталанова нафта - 5,0              | Нафталанова нафта - 5,0          |
| Олія ромашки - 5,0                   | Олія ромашки - 5,0               |
| Олія обліпихова - 5,0                | Олія обліпихова - 5,0            |
| Олія звіробою - 5,0                  | Олія звіробою - 5,0              |
| Олія лавандова - 1,0                 | Олія лавандова - 1,0             |
| Емульгатор № 1 - 4,0                 | Olivem 1000 - 4,0                |
| Розчин NaКМЦ 0,5 % - до 100,0        | Розчин ксантану 0,5 % - до 100,0 |

Подальша робота полягала у розробленні та викладенні технологічного процесу виготовлення емульсійної мазі в лабораторних умовах.

### 3.4 Розроблення технології виготовлення емульсійної мазі ранозагоювальної та протизапальної дії

Для виготовлення експериментальних зразків емульсійної мазі з нафтою нафтанною використовували стандартне лабораторне обладнання для використання в технології м'яких лікарських засобів. Черговість введення компонентів мазі, а також умови було обрано з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей та опрацьовано в лабораторних умовах.

Технологію виготовлення експериментальних зразків емульсійної мазі наведено у табл. 3.6.

Таблиця 3.6

#### Технологію виготовлення експериментальних зразків емульсійної мазі (n = 3)

| Склад експериментального зразка                                                                                                                                                       | Технологія виготовлення                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                     | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Нафталанова нафта - 5,0<br>Олія ромашки - 5,0<br>Олія обліпихова - 5,0<br>Олія звіробою - 5,0<br>Олія лавандова - 1,0<br>Емульгатор № 1 - 4,0<br>Розчин метилцелюлози 0,5% - до 100,0 | Метилцелюлозу заливали гарячою водою (80-об'єму розчину, охолоджували до кімнатної температури, додавали решту холодної води та залишали у холодильнику на 10-12 год. Нафталанову нафту у ступці розтирали послідовно з олією ромашки, олією обліпиховою, олією звіробою, емульгатором № 1, частинами додавали гель метилцелюлози, постійно перемішуючи. В останню чергу, при перемішуванні, додавали ефірну олію лаванди |
| Нафталанова нафта - 5,0<br>Олія ромашки - 5,0<br>Олія обліпихова - 5,0                                                                                                                | Натрій карбоксиметилцелюлозу додавали до води очищеної і перемішували до повного розчинення за температури 80-90 °С.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| 1                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Олія звіробою - 5,0<br/> Олія лавандова - 1,0<br/> Емульгатор № 1 - 4,0<br/> Розчин NaКМЦ 0,5 % - до 100,0</p>                                                                                 | <p>Охолоджували за кімнатної температури. Нафталанову нафту у ступці розтирали послідовно з олією ромашки, олією обліпиховою, олією звіробою, емульгатором № 1, частинами додавали гель натрій карбоксиметилцелюлози, постійно перемішуючи. В останню чергу, при перемішуванні, додавали ефірну олію лаванди</p>                                                                                                                  |
| <p>Нафталанова нафта - 5,0<br/> Олія ромашки - 5,0<br/> Олія обліпихова - 5,0<br/> Олія звіробою - 5,0<br/> Олія лавандова - 1,0<br/> Olivem 1000 - 4,0<br/> Розчин ГЕЦ 0,5 % - до 100,0</p>      | <p>Гідроксіетилцелюлозу наносили на поверхню гарячої води (55-60 °C), перемішували та залишали до повного набухання на 24 год, без подальшого нагрівання. Нафталанову нафту у ступці розтирали послідовно з олією ромашки, олією обліпиховою, олією звіробою, емульгатором Olivem 1000, частинами додавали гель гідроксиметилцелюлози, постійно перемішуючи. В останню чергу, при перемішуванні, додавали ефірну олію лаванди</p> |
| <p>Нафталанова нафта - 5,0<br/> Олія ромашки - 5,0<br/> Олія обліпихова - 5,0<br/> Олія звіробою - 5,0<br/> Олія лавандова - 1,0<br/> Olivem 1000 - 4,0<br/> Розчин ксантану 0,5 % - до 100,0</p> | <p>Ксантан додавали до води очищеної і перемішували на середніх обертах унгватора до повного розчинення за температури 50-60 °C. Нафталанову нафту у ступці розтирали послідовно з олією ромашки, олією обліпиховою, олією звіробою, емульгатором Olivem 1000, частинами додавали гель ксантану, постійно перемішуючи. В останню чергу, при перемішуванні, додавали ефірну олію лаванди</p>                                       |

Загальну блок-схему виготовлення експериментальних зразків емульсійної мазі наведено на рис. 3.2.

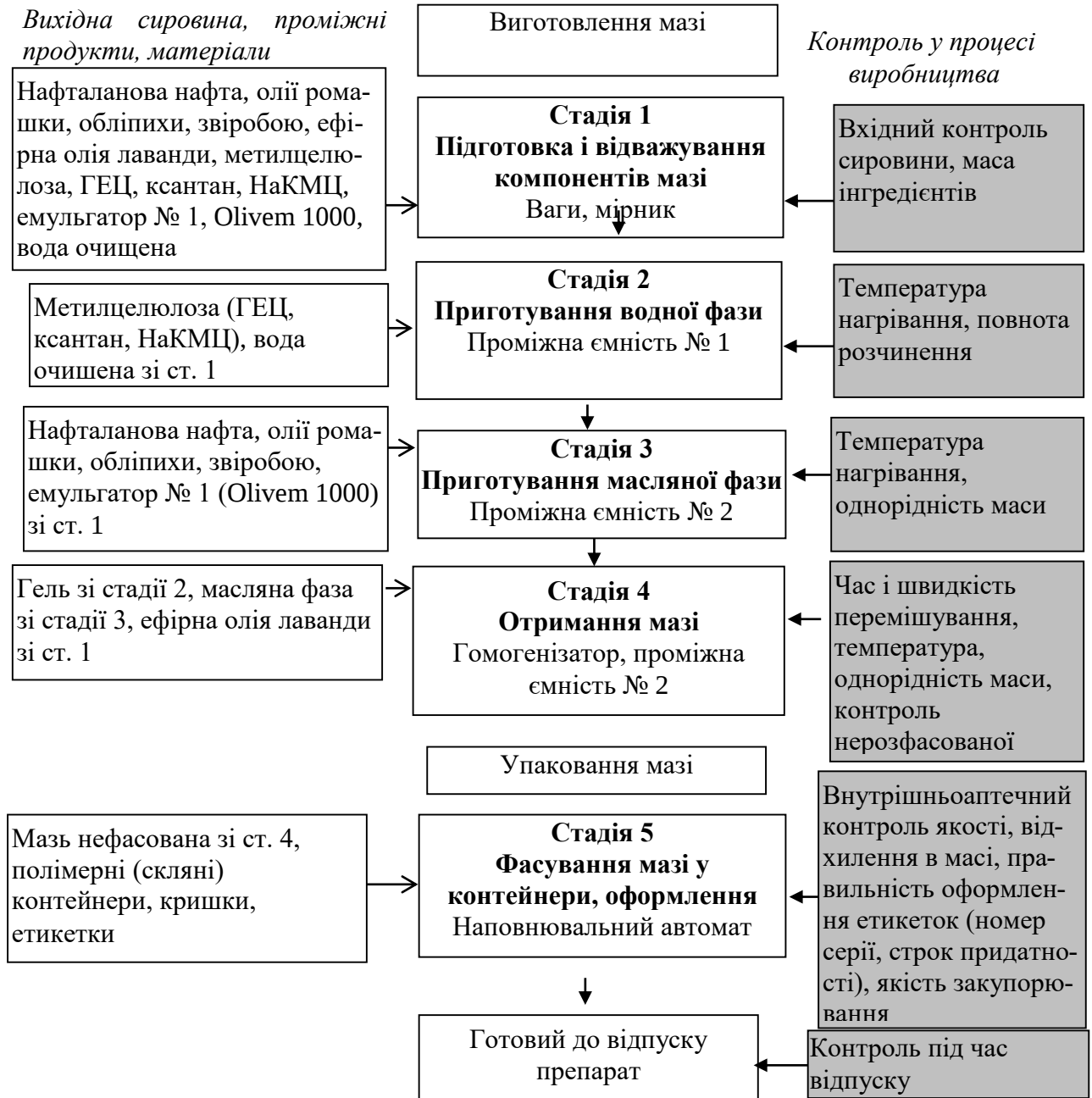


Рис. 3.2. Загальна блок-схема виготовлення експериментального зразка емульсійної мазі в умовах аптеки

Отримана мазь є однорідною густою в'язкою масою від світло-коричневого до коричневого кольору зі специфічним запахом, властивим вхідним інгредієнтам. Готову мазь фасують і пакують у скляні або пластикові

контейнери. Оформлюють етикетками.

### Висновки до розділу 3

1. За результатами проведеного аналізу літературних джерел наведено приклади екстемпоральної рецептури з нафталановою нафтою у різних лікарських формах.
2. Обґрунтовано вибір активних фармацевтичних інгредієнтів та складено оригінальну рецептуру мазі з ранозагоювальною та протизапальною дією: нафталанова нафта, олія ромашки, олія обліпихи, олія звіробою, ефірна олія лаванди (5 : 5 : 5 : 1).
3. У результаті проведених досліджень зроблено вибір допоміжних речовин для отримання емульсійної мазі: метилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, ксантан, натрій карбоксиметилцелюлоза, емульгатор № 1, Olivem 1000, вода очищена.
4. Проведено дослідження гідрофільних гелевих основ різного складу та отриманих експериментальних зразків мазі з ними. Вони є структурованими системами, які характеризуються постійністю реологічних властивостей та мають задовільні споживчі, структурно-механічні та фізико-хімічні властивості.
5. Визначено технологічні параметри виготовлення емульсійної мазі, раціонального шляху введення активних фармацевтичних інгредієнтів до її складу. Встановлено критичні параметри та критичні стадії технології виготовлення розробленої мазі.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено бібліосемантичний аналіз і проаналізовано наукову інформацію щодо сучасного стану виготовлення лікарських препаратів в умовах аптеки, а також госпітальної фармації в країнах Європейського Союзу. Проведено аналіз сучасного стану використання нафти нафталанової у фармації та медицині.

2. За результатами проведеного аналізу літературних джерел наведено приклади екстемпоральної рецептури з нафталановою нафтою у різних лікарських формах.

3. Обґрунтовано вибір активних фармацевтичних інгредієнтів та складено оригінальну рецептуру мазі з ранозагоювальною та протизапальною дією: нафталанова нафта, олія ромашки, олія обліпихи, олія звіробою, ефірна олія лаванди (5 : 5 : 5 : 1).

4. У результаті проведених досліджень зроблено вибір допоміжних речовин для отримання емульсійної мазі: метилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, ксантан, натрій карбоксиметилцелюлоза, емульгатор № 1, Olivem 1000, вода очищена.

5. Проведено дослідження гідрофільних гелевих основ різного складу та отриманих експериментальних зразків мазі з ними. Вони є структурованими системами, які характеризуються постійністю реологічних властивостей та мають задовільні споживчі, структурно-механічні та фізико-хімічні властивості.

6. Визначено технологічні параметри виготовлення емульсійної мазі, раціонального шляху введення активних фармацевтичних інгредієнтів до її складу. Встановлено критичні параметри та критичні стадії технології виготовлення розробленої мазі.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки і госпітальна фармація в країнах Європейського Союзу / Р. С. Коритнюк та ін. *Фармаком.* 2015. № 3. С. 73.
2. Власенко І. Екстемпоральне виготовлення – візитна картка класичної аптеки [Електронний ресурс]. *Фармацевт Практик.* 2007. № 5. С. 1-4. – Режим доступу: <http://inmeds.com.ua/content/farm/C1.pdf> (дата звернення 04.10.2015).
3. Горбунова Е. Аптечное производство: есть ли в Украине перспективы для его развития? [Електронний ресурс]. Аптека. 2015. № 975(4). – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/321661> (дата звернення 07.10.2015).
4. Гудзь Н., Калинюк Т. Формування компетентностей фахівців за спеціальністю «фармація» з урахуванням європейського досвіду. Реалізація Закону України «Про вищу освіту» у вищій медичній та фармацевтичній освіті України»: матер. Всеукраїнської навчально-наукової конф. з міжнар. уч., присвяченої пам'яті чл.-кор. НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука, м. Тернопіль, 21-22 трав. 2015 р.: ТДМУ, 2015. С. 168-170.
5. 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.
6. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
7. Євстратьєв Є. Є., Калинюк Т. Г., Бойко О. П. Вивчення можливостей аптек міста Львова з екстемпорального виготовлення лікарських засобів в умовах надзвичайних ситуацій. *Фармацевтичний журнал.* 2011. № 5. С. 11-16.

8. Зайченко Г. В., Горбач А. О., Стан І. Ю., Горчакова Н.О. Ренесанс нафтопрепаратів, що містять очищене нафталанове масло, і обґрунтування перспективи розробки на їх основі антипсоріатичних лікарських засобів. Збірник матеріалів наукового конгресу з міжнародною участю, залученням молодих вчених, студентів «Комплементарна/народна медицина, освіта, культура: від традиційних практик доклінічного дослідження» (13–14 червня 2024р.). Київ, ТНУ імені В.І. Вернадського, 2024:275.

9. Ковальова Т. М., Половко Н. П. Фізико-хімічне та реологічне дослідження емульсійних основ з комплексним емульгатором Olivem 1000. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2013. № 2. С. 222–229.

10. Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Шматенко В. В., Малецька З. В. Відродження практики виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2015. Вип. 24(5). С. 322-328.

11. Наказ МОЗ України № 455 від 30.05.2013 р. «Про настанову ВООЗ та МФФ «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг». – Режим доступу: [http:// mozdocs.kiev.ua/view.php?id=14526](http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=14526).

12. Немченко А. С., Царьова К. О., Хоменко В. М. Аналіз сучасного стану та проблем аптечного виготовлення ліків в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2020, Т. 75, № 3. С. 29-38.

13. Обґрунтування складу екстемпорального крему антипсоріатичної та протизапальної дії / Ж.М. Полова та ін. *Вісник фармації*. 2025. №1. С.38-45.

14. Олійник П. В., Громовик Б. П. Штатні нормативи і кваліфікаційні вимоги до персоналу аптеки лікарняного закладу в умовах надзвичайних ситуацій. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 3-4. С. 107-111.

15. Половко Н. П., Зуйкіна Є. В. Стан екстемпоральної рецептури України та проблеми сьогодення. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018. Вип. 32. С. 294–307.

16. Розробка рецептури емульсійного косметичного продукту на основі колоїдних закономірностей / В. Єфімова та ін. *Технічні науки та технології*. 2018. № 1(11). С. 178–187.
17. Савченко Л. П., Георгіянц В. А. Сучасні тенденції аптечного виготовлення лікарських засобів та його законодавче регулювання в зарубіжних країнах. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 4. С. 6-17.
18. Самборський О. С. Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 102-114.
19. Сучасна фітотерапія. Навч. посібник / Гарна С. В. та ін. Харків, вид-во «Друкарня Мадрид». 2016. 576 с.
20. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>
21. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: навч. посіб. / І. М. Перцев [та ін.] ; за ред. І. М. Перцева. Вид. 2-ге, перероб. та доп. Вінниця : Нова Книга, 2007. 641 с.
22. Шмыгло М. П., Кязимов Г. А. Нафталан в дерматологии и косметологии. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2004. № 2. С. 13.
23. Adigozalova V. A. Naftalan oil is a specific balneological factor of Azerbaijan. *Azerbaijan J Physiol*. 2023. № 38(1), P. 48–56. doi: 10.59883/ajp.52.
24. Analysis of scientific results on the study of therapeutic Naftalan oil / V. M. Abbasov et al. *PPOR*. 2024;25(4):953-984. doi: 10.62972/1726-4685.2024.4.953.
25. Antifungal activity of substances obtained from different sources / G. E. Ismayilova et al. *Int J Adv Res Biol Sci*. 2019;6(6):1-6. doi: 10.22192/ijarbs.2019.06.06.001.
26. Chemical Composition and Physical Properties of «Pale Yellow» Naphtalan / I. Alajbeg et al. *Croat Chem Acta*. 2011. № 84(4). P. 521-530. doi: 10.5562/cca1886.

27. Directive 2013/55/EU of the European Parliament and of the Council of 20 November 2013 amending Directive 2005/36/ EC on the recognition of professional qualifications and Regulation (EU) No 1024/2012 on administrative cooperation through the Internal Market Information System ('the IMI Regulation') [Electronic recourse]. *Official Journal of the European Union*. 2013. Vol. 56. P. 132-170. – Access mode: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=EN>.

28. Dooms M., Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases. *Orphanet J. Rare Dis*. 2018. V. 13.

29. Morecroft Charles W.; Thornton David; Caldwell Neil A. Inpatients' expectations and experiences of hospital pharmacy services: qualitative study. *Health Expectations*. 2015, 18.5: 1009-1017.

30. Falconer J. R., Steadman K. J. Extemporaneously compounded medicines. *Austr. Prescr*. 2017. V. 40, N 1. P. 5–8.

31. Feldschuh M. Compounding in community pharmacy [Electronic recourse]. *Australian Prescriber*. 2008. № 31. P. 30-31. – Access mode: <http://www.australianprescriber.com/magazine/31/2/30/1>.

32. Frenssen K. Ways to improve patient safety in the compounding supply chain – cooperation between health care professionals and the hospital pharmacy [Electronic resource]. Access mode since 7.10.2015: <http://www.farmaactueel.nl/webcasts/extern/EAHP2015/PDF/Frenssen.pdf>.

33. Frontini R., Miharija-Gala T., Sykora J. EAHP Survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: Part 3. Production and quality assurance [Electronic resource]. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2012. № 19. P. 510-513. – Access mosince 1.06.2015: <http://www.eahp.eu/publications/survey/eahps-2010-survey-hospital-pharmacy-practice-europe>.

34. Gould Odette; Buckley Paula; Doucette Douglas. What patients want: preferences regarding hospital pharmacy services. *The Canadian journal of hospital pharmacy*. 2013. № 66.3. P. 177.

35. Heavy naphthen oil exhibits antipsoriatic efficacy in vivo and antiproliferative as well as differentiation-inducing effects on keratinocytes *in vitro* / D. Thaci et al. *Arch Dermatol.* 2000 May;136(5):678-9. doi: 10.1001/archderm.136.5.678.

36. Honcharov I., Vyshnevskaya L., Bodnar L. Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2024. Vol. 5, № 51. P. 47–54.

37. Kraemer I., Vetter-Kerkhoff C., Fellhauer M. Highlights of German Hospital Pharmacy [Electronic resource]. Access mode since 7.10.2015: <http://www.farmaactueel.nl/web-casts/extern/EAHP2015/PDF/German.pdf>.

38. Kravchenko V. G., Kyazyamov G. A. Naphtalan – the curative gift of nature, or a new appearance of an old friend. *Dermatovenerol Cosmetol Seksopatol.* 2006. № 1-2. P. 89–96.

39. Managing Access to Medicines and Health Technologies [Electronic resource]. Access mode since 07.10.2015: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19622en/s19622en.pdf>.

40. Naphthalan oil in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis / G. Krnjevic-Pezic et al. *Psoriasis Forum.* 2012;18a(1):26-31. doi: 10.1177/247553031218a00104.

41. Non-aromatic naphthalane preparation; preliminary clinical study in the treatment of psoriasis vulgaris / I. Alajbeg et al. *J. Pharm Biomed Anal.* 2001 Dec;26(5-6):801-9. doi: 10.1016/s0731-7085(01)00458-7.

42. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study [Electronic resource] / J. E. Klopotoska et al. *Critical Care.* 2010. № 14. P. 1-11. – Access mode: <http://www.ccforum.com/content/pdf/cc9278.pdf>.

43. Resolution AP (97) 2 on the development of the function of pharmacists and the adaptation of their initial training (Adopted by the Committee of Ministers on 30 September 1997 at the 602<sup>nd</sup> meeting of the Ministers' Deputies) [Electronic resource]. – Access mode since 7.10.2015: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp>.

Ref=ResAP(97)2&Language=lanEnglish&Site=CM&Back.

44. Resolution CM/ResAP (2011) 1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients (Adopted by the Committee of Ministers on 19 January 2011 at the 1103<sup>rd</sup> meeting of the Ministers' Deputies) [Electronic resource]. – Access mode since 7.10.2015: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM>.

45. Study of Croatian non-aromatic naphthalene constituents with skeletons analogous to bioactive compounds / I. Alajbeg et al. *J Chromatogr A*. 2001 May 18;918(1):127-134. doi: 10.1016/s0021-9673(01)00720-8.

46. Topical NAVS naphthalan for the treatment of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis: A double blind, randomized, parallel group study / A. A. Rogulj et al. *PLoS One*. 2021 Apr. 8;16(4):e0249862.

47. The European Statements of Hospital Pharmacy [Electronic resource]. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2014. Vol. 21. P. 256-258. – Access mode since 7.10.2015: <http://ejhp.bmj.com/content/21/5/256.full.pdf+html>.

48. Theoretical and experimental justification of development of dermatological medicinal products based on natural compounds of Naftalan oil / Zaychenko G. et al. *J. Fitoterapiia. Chasopys*. 2024. № 3. P. 52–61. doi: 10.32782/2522-9680-2024-3-52.

49. The United States Pharmacopeia, 37-th ed., NF 32. 2014. 5230 p.

50. Vrzogić P., Ostrogović Z., Alajbeg A. Naphthalan - a natural medicinal product. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2003. № 11(3). P. 178-84.

51. Yusuff K. B. Extent of extemporaneous compounding and pattern of prescribing and use of extemporaneous medicines in a developing setting. *J. Pharmac. Health Services Res*. 2019. V. 10, N 2. P. 255–260.

52. Zaychenko G, Horbach A. Perspective for the development of new medicines based on purified Naftalan oil for the treatment of dermatological diseases. Proceedings of the 15th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) (June 25–28, 2022) Athens, Greece. Springer. 2022. P. 48-49.

Кваліфікаційну роботу захищено  
у Екзаменаційній комісії

« \_\_ » червня 2025 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Володимир ЯКОВЕНКО/