

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ИМЕНИ П. Л. ШУПИКА

На правах рукописи

ДУЛЛАХ АРАМ

УДК: 615.014:615.454.1:616. 5-002.828-085.282

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МЯГКОГО
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГРИБКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и
судебная фармация

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель :

Власенко Ирина Алексеевна

кандидат фармацевтических наук, доцент

Киев – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВСТУПЛЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕРМАТОМИКОЗОВ	13
1.1 Этиопатогенез, клиника дерматомикозов и лекарственные средства для их лечения.....	13
1.2 Маркетинговое исследование дерматологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины.....	28
1.3 Биофармацевтические аспекты технологии мягких лекарственных форм... ..	42
Выводы к главе 1.....	52
ГЛАВА 2 ОБОСНОВАНИЕ ОБЩЕЙ МЕТОДОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ.....	54
2.1 Выбор методологии исследований	54
2.2 Характеристика объектов исследования	60
2.3 Методики технологического контроля мягких лекарственных средств.....	63
2.4 Качественное и количественное определение активных фармацевтических ингредиентов в составе разработанных лекарственных средств.....	76
Выводы к главе 2.....	87
ГЛАВА 3 ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	88
3.1 Обоснование выбора основы.....	88
3.2 Обоснование концентрации клотримазола и метронидазола методом <i>in vitro</i>	100
3.3 Обоснование концентрации бетаметазона дипропионата методом <i>in vivo</i> ...	107
Выводы к главе 3.....	112

ГЛАВА 4	ТЕХНОЛОГИЯ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	113
4.1	Обоснование способа введения активных фармацевтических ингредиентов в основу.....	113
4.2	Изучение структурно-механических свойств разработанных мягких лекарственных средств	116
4.3	Технологический процесс изготовления мягких лекарственных средств.....	122
4.4	Изучение физико-химических свойств разработанных мягких лекарственных средств.....	126
4.5	Изучение стабильности разработанных мягких лекарственных средств в процессе хранения	131
	Выводы к главе 4.....	134
ГЛАВА 5	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ...	136
5.1	Токсикологическая характеристика разработанных мягких лекарственных средств.....	136
5.2	Изучение противовоспалительного действия мягкого лекарственного средства под условным названием Бетакарбокломет методом <i>in vivo</i>	147
5.3	Определение антимикробной активности разработанных мягких лекарственных средств методом <i>in vitro</i>	152
5.4	Изучение микробиологической чистоты разработанных мягких лекарственных средств.....	154
	Выводы к главе 5.....	159
	ВЫВОДЫ	161
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	163
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	192

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТС	Anatomical Therapeutic Chemical classification system (англ.)
АФИ	Активный фармацевтический ингредиент
БАВ	Биологически активное вещество
в/м	Вода в масле
ВМС	Высокомолекулярные соединения
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ	Високоэффективная жидкостная хроматография
GMP	Good Manufacturing Practice (англ.) (Надлежащая производственная практика)
ГОСТ	Государственный отраслевой стандарт
ГНР	Гидрофильный неводный растворитель
ГФУ	Государственная фармакопея Украины
КОЕ	Колониеобразующие единицы
ЛД ₅₀	Полулетальная доза
ЛС	Лекарственное средство
ЛФ	Лекарственная форма
м/в	Масло в воде
МГД	Моноглицериды дистиллированные
МЗ	Министерство здравоохранения
МКК	Методика контроля качества
МЛС	Мягкое лекарственное средство
МЛФ	Мягкая лекарственная форма
МСГ	Глицерина моностеарат
Na-КМЦ	Натрий карбоксиметилцеллюлоза
НМАПО	Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

НТД	Нормативно-техническая документация
ОСТ	Отраслевой стандарт
ПАВ	Поверхностно-активное вещество
ПВП	Поливинилпирролидон
ПГ	Пропиленгликоль
ПЭО	Полиэтиленоксид
СКА	Соево-казеиновый агар
СДА	Сабуро-декстрозный агар
СО	Стандартный образец
<i>A. brasiliensis</i>	<i>Aspergillus brasiliensis</i>
<i>B. subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C. sporogenes</i>	<i>Clostridium sporogenes</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Актуальность и социально-экономическая значимость проблемы определена распространенностью грибковых заболеваний, которыми, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), страдает каждый 5 житель планеты. Среди грибковых заболеваний особую важность приобретают дерматомикозы, осложненные инфекцией и кератизацией кожных покровов.

В лечении дерматомикозов значительное место принадлежит наружной терапии (мази, кремы, гели, растворы для наружного применения). Фармацевтический рынок дерматологических лекарственных средств (ЛС) Украины заполнен преимущественно препаратами иностранного производства (58,2 %). Ассортимент многокомпонентных препаратов, влияющих на все звенья патологического процесса, представлен недостаточно (21 %). Поэтому разработка научно обоснованного состава и технологии многокомпонентного мягкого лекарственного средства (МЛС) для лечения дерматомикозов, осложненных гиперкератозом, является актуальной для фармации и медицины. Исходя из актуальности, перспективным является объединение в одной лекарственной форме (ЛФ) противогрибкового (клотримазол), антимикробного (метронидазол), противовоспалительного (бетаметазона дипропионат) средств и мочевины, обладающей кератолитическим действием.

Фармацевтической разработке комбинированных МЛС посвящены научные работы украинских ученых В. В. Гладышева, Е. В. Гладуха, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк, Н. В. Ляпунова, И. М. Перцева, А. И. Тихонова, В. И. Чуешова и др.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины (№ государственной регистрации 0112U002360) и проблемной комиссии «Фармация» МЗ и НАМН Украины.

Цель и задачи исследования. Целью данного исследования является разработка эффективных и стабильных ЛС в виде крема, имеющих полифакторное влияние на дерматомикозы на основе комплекса фармакотехнологических, биофармацевтических, физико-химических, микробиологических и фармакологических исследований.

Выполнение поставленной цели требует решения следующих задач:

- анализ данных научной литературы о современном состоянии проблемы лечения дерматомикозов;
- маркетинговое исследование ассортимента дерматологических ЛС на фармацевтическом рынке Украины и оценка степени заполненности рынка многокомпонентными препаратами;
- обоснование методологии создания МЛС комплексного действия с противогрибковой, антимикробной, противовоспалительной и кератолитической активностью для лечения дерматомикозов, осложненных гиперкератозом;
- разработка состава и технологии МЛС с клотримазолом, метронидазолом, бетаметазона дипропионатом и мочевиной на основании комплекса фармакотехнологических, биофармацевтических, физико-химических, микробиологических и фармакологических исследований;
- изучение стабильности разработанных МЛС с целью установления срока и условий хранения, вида упаковки;
- анализ и обобщение результатов микробиологических и фармакологических исследований разработанных МЛС в виде крема;

Объекты исследования. Объектами исследования являются эмульсионные основы, клотримазол, метронидазол, бетаметазона дипропионат, мочевина, крем с противогрибковой, антимикробной, противовоспалительной и кератолитической активностью.

Предмет исследования. Предметом исследования является состав и технология МЛС в виде крема для лечения дерматомикозов, осложненных гиперкератозом.

Методы исследования. С целью решения поставленных в работе задач использованы следующие методы: библиосемантический (для обобщения результатов анализа литературных и собственных экспериментальных данных); органолептические, физико-химические, фармакотехнологические, микробиологические и фармакологические (для обоснования состава и технологии МЛС с клотримазолом, метронидазолом, бетаметазона дипропионатом и мочевиной); статистические.

Научная новизна полученных результатов. Предложена методология создания МЛС в виде крема с комплексным противогрибковым, антибактериальным, противовоспалительным и кератолитическим действием, которая заключается в обосновании целесообразности комбинирования клотримазола, метронидазола, бетаметазона дипропионата и мочевины в ЛФ.

На основании результатов комплексных фармакотехнологических, физико-химических, микробиологических и фармакологических исследований впервые теоретически и экспериментально обоснованы состав и технология МЛС в виде эмульсионно-суспензионного крема 1 рода с клотримазолом, бетаметазона дипропионатом, метронидазолом, мочевиной под условным названием Бетакарбокломет и эмульсионного крема 1 рода с клотримазолом и мочевиной под условным названием Клотрикарб.

Установлена зависимость способа введения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в основу от антимикробной активности.

Исследованы фармакотехнологические и физико-химические свойства предлагаемых МЛС, установлена их стабильность в течение срока годности (2 года), обоснованы условия хранения.

На основании проведенных фармакологических и микробиологических исследований установлены специфическая активность и микробиологическая чистота разработанных МЛС.

Новизна исследований защищена двумя патентами Украины на полезную модель (патент № 99794 «Емульсионно-суспензийный крем для лечения гиперкератозных дерматомикозов "Бетакарбокломет"» (Бюл. № 12 от 25.06.2015 г.) и патент № 99301 «Емульсионный крем для лечения гиперкератозных дерматомикозов "Клотрикарб"» (Бюл. № 10 от 25.05.2015 г.).

Практическое значение полученных результатов. На основании комплексных фармакотехнологических, физико-химических, фармакологических и микробиологических исследований созданы и предложены для практической медицины новые МЛС комплексного действия с клотримазолом, метронидазолом, бетаметазона дипропионатом и мочевиной для лечения дерматомикозов, осложненных гиперкератозом, в виде крема под условными названиями Бетакарбокломет и Клотрикарб.

Разработаны проекты технологических регламентов на промышленное производство разработанных МЛС, которые апробированы в условиях ООО «Фармацевтична компанія "Фаркос"» (акт от 30.06.2015 г.).

Разработаны и утверждены технологические инструкции на изготовление МЛС под условными названиями Бетакарбокломет и Клотрикарб в условиях аптек. Технология изготовления разработанных МЛС апробирована в аптечных учреждениях: КП «Бориспільська центральная аптека № 24» (акт от 19.06.2015 г.); ООО «Ніжинська районна аптека Медікус-2» (акт от 02.03.2015 г.); аптека № 191 КП «Ліки України» (акт от 10.07.2015 г.); аптека № 207 ООО «Чернігівська фармацевтична компанія» (акт от 22.09.2015 г.); ООО «Аптека № 58» (акт от 16.11.2015 г.).

Отдельные фрагменты научных исследований внедрены в учебный процесс кафедр: фармацевтической технологии и биофармации НМАПО имени П. Л. Шупика (акт от 21.06.2015 г.); аптечной и промышленной технологии лекарств Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца (акт от 03.09.2015 г.); фармации Винницкого национального медицинского университета (акт от 10.09.2015 г.); организации и экономики фармации с технологией лекарств

Тернопольского государственного медицинского университета имени И. Я. Горбачевского (акт от 14.09.2015 г.); военной фармации Украинской военно-медицинской академии (акт от 15.09.2015 г.); технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета (акт от 20.09.2015 г.); технологии лекарств и биофармации Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого (акт от 23.09.2015 г.); технологии лекарственных средств Одесского государственного медицинского университета (акт от 23.09.2015 г.); аптечной технологии лекарств им. Д. П. Сала и промышленной фармации Национального фармацевтического университета (акты от 21.10.2015 г. и 16.10.2015 г. соответственно); курса клинической биохимии, судебно-медицинской токсикологии и фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования (акт от 05.10.2015 г.); фармацевтической технологии и биотехнологии Таджикского национального университета (акт от 18.09.2015 г.).

Личный вклад соискателя. Вместе с научным руководителем соискатель определил цель и задачи исследования, разработал методические подходы, на основании которых были выбраны методы выполнения экспериментальной части диссертации. Лично диссертантом осуществлен патентно-информационный поиск, проанализированы и обобщены данные научной литературы относительно современных ЛС для лечения дерматомикозов и создания МЛС с противогрибковым, антимикробным, противовоспалительным и кератолитическим действием. Проведено маркетинговое исследование фармацевтического рынка Украины дерматологических ЛС. Теоретически обоснованы и экспериментально разработаны состав и технология МЛС комплексного действия на основе клотримазола, метронидазола, бетаметазона дипропионата и мочевины. Проведены экспериментальные исследования по изучению физико-химических, фармакотехнологических и биофармацевтических свойств модельных образцов ЛС, изучена их стабильность при хранении. При участии автора исследованы острая токсичность и специфическая активность разработанных МЛС. Результаты испытаний статистически обработаны, систематизированы и

проанализированы диссертантом. Сформулированы выводы. Разработаны проекты технологических регламентов и технологических инструкций на предложенные МЛС. Персональный вклад во всех опубликованных работах в соавторстве (И. А. Власенко, Л. Л. Давтян, С. В. Бирюковой, Г. М. Войтенко, Г. П. Петюниным) приведен в тексте диссертационной работы, а также в автореферате в списке публикаций. Диссертант выражает большую благодарность всем соавторам публикаций за плодотворную совместную работу.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы изложены и обсуждены на: Международной научно-практической конференции «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та в країнах ближнього зарубіжжя» (Киев, 2013); Международной научно-практической конференции «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі» (Одесса, 2014); I Международной научно-практической интернет-конференции «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харьков, 2014); IV научно-практической конференции с международным участием «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харьков, 2014); Международной научно-практической конференции «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» (Львов, 2015); Международной научно-практической конференции «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (Днепропетровск, 2015); Международной научно-практической конференции «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (Львов, 2015).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 25 работ, из которых 1 монография, 15 статей (9 – в научных профессиональных изданиях Украины, 6 – в зарубежных журналах), 2 патента Украины на полезную модель и 7 тезисов докладов.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 271 странице печатного текста (объем основного текста – 156 страниц), она состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованных источников литературы и приложений. Диссертация иллюстрирована 26 рисунками и 46 таблицами. Список используемой литературы содержит 267 источников, из них 112 – латиницей.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕРМАТОМИКОЗОВ

1.1 Этиопатогенез, клиника дерматомикозов и лекарственные средства для их лечения

Вторая половина XX столетия характеризовалась заметным ростом заболеваемости микозами, а частота инфицированности населения европейских стран микозами стоп составляет от 20 до 70 % [1, 2].

Среди факторов, способствующих значительному росту грибковых заболеваний, следует отметить сложное социально-экономическое положение, неблагоприятные экологические условия, снижение иммунологической реактивности организма человека, бесконтрольное применение антибиотиков, цитостатиков, различных консервантов. Определенную роль играют рост эндокринологических (особенно, сахарного диабета) и сердечно-сосудистых заболеваний, а также алкоголизм, наркомания, ВИЧ-инфекция; пожилой возраст, гиповитаминоз, повышенный радиационный фон [3, 4]. Кроме того, в группу риска входят члены организованных коллективов (например, военнослужащие), посетители бань и бассейнов, а также люди, страдающие повышенной потливостью, плоскостопием, нарушением кровоснабжения нижних конечностей [5, 6, 7].

Длительное течение микотического процесса неизбежно ведет к глубоким, часто необратимым нарушениям, осложняет течение ряда других заболеваний и снижает качество жизни пациентов [8]. Грибковая инфекция может стать причиной инвалидности и даже, в определенных случаях, смерти больного. Кроме того, больной человек является резервуаром инфекции и представляет определенную опасность для окружающих [9].

Отмеченные выше обстоятельства определяют особую актуальность своевременной диагностики и адекватного лечения микозов.

Под микозом стоп понимают поражение кожи, вызываемое некоторыми дерматофитными и дрожжевыми грибами, имеющее общую локализацию и сходные клинические проявления. Микоз стоп занимает одно из первых мест среди заболеваний кожи. Как правило, заражение происходит в молодом возрасте [10]. Дерматомироз стоп возникает при прямом контакте ноги с загрязненной поверхностью и грибок начинает расти в толще кожи. В начале развития заболевания микотический процесс носит ограниченный характер, чаще инфицируются межпальцевые складки стоп, ногтевые пластинки и пальцы ног [11]. Распространение процесса в большей степени наблюдается при декомпенсации фоновых заболеваний [12]. Вероятность заражения при контакте возрастает с возрастом. У больных микозами пожилого возраста воспалительная реакция кожи выражена слабо, клиническая картина стерта и проявляется незначительной эритемой, сглаженностью краев очагов поражения, умеренно выраженным шелушением [13]. Основная причина обращения пациентов к врачу – это значительные субъективные ощущения (зуд, жжение) при слабо выраженной клинической картине. Микоз стоп обычно рецидивирует весной и осенью.

В основном все представители грибковой инфекции растут на поверхности или в верхних слоях кожи человека, лучше всего – в теплых, влажных местах кожи между пальцами ног. Возбудители крайне устойчивы в окружающей среде, могут расти на древесине, стельках обуви, длительно сохраняются в носках, чулках, на полотенцах, а также на предметах банного инвентаря.

Чаще всего дерматомироз стоп вызван действием нескольких типов возбудителей. Основными возбудителями грибковых заболеваний кожи и ее придатков являются дерматомицеты (около 85 % случаев). *Trichophyton rubrum* среди возбудителей микозов кожи и ее придатков занимает первое место в странах Европы и вызывает мокасиноподобную инфекцию, которая имеет хроническое течение и трудно поддается лечению [14]. *Trichophyton mentagrophytes* часто вызывает межпальцевую или везикулярную (волдыреподобную) инфекцию, которая возникает внезапно, имеет серьезные проявления, но в то же время легко поддается лечению. Грибы рода *Candida*

и плесневые грибы поражают кожу и придатки вторично, но у иммуноскомпрометированных больных и у пациентов с эндокринными заболеваниями они могут стать причиной первичного поражения кожи.

Вопрос о возбудителях микозов осложняется и тем, что ряд заболеваний, которые клинически очень подобны грибковым, на самом деле вызываются инфекционными агентами других таксономических групп (бактериями и хромовиками), поэтому они получили название псевдомикозов. К бактериям принадлежат возбудители эритразмы (*Corynebacterium minutissimum*), актиномикоза (*Actinomyces* spp.), нокардиозов (*Nocardia* spp.) и др.; к роду хромовиков (*Chromista*), недавно обособленному от рода грибов, – возбудители питиоза (*Pythium insidiosum*) и риноспоридиоза (*Rhinosporidium seeberi*) [2, 15].

Проблема микозов обусловлена определенным образом и тем, что до сих пор не существует общепризнанной классификации этих заболеваний.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра принята такая классификация [16]:

I. Микозы кожи и слизистых оболочек – поражают только кожу и ее придатки, а также поверхностные слои слизистых оболочек. Инфицирование происходит вследствие прямого контакта с активным очагом инфекции. Поражения собственно кожи называют дерматомикозами, волос – трихомикозами, ногтей – онихомикозами. Поражения часто ограничены локальными участками.

II. Подкожные микозы – поражают дерму и более глубокие мягкие ткани, которые расположены под кожей. Обычно они возникают при попадании грибов в результате травмы, основные очаги поражения находятся в дерме и гиподерме.

III. Оппортунистические глубокие микозы вызваны условно-патогенными грибами, которые развиваются на фоне тяжелого иммунодефицита. Возбудители таких заболеваний – сапрофиты, которые проникают из внешней среды или существуют эндогенно. Эти микозы являются постоянными спутниками СПИДа, сопровождаются поражением внутренних органов и глубоких тканей.

IV. Эндемические глубокие микозы – группа инфекций, вызванных диморфными грибами, которые живут в почве определенных географических областей. Отличаются респираторным механизмом передачи, возникают во время вдыхания спор с воздухом. Такие микозы способные к диссеминации с привлечением любых внутренних органов, что делает прогноз неблагоприятным при отсутствии лечения [17].

В зависимости от ответной воспалительной реакции и локализации поражений выделяют пять клинических форм микоза стоп: стертую, интертригинозную, дисгидротическую, острую, сквамозно-гиперкератотическую. Нередко у одного пациента можно обнаружить их сочетание [18, 19].

Стертая форма обычно проявляется слабым шелушением в III–IV межпальцевых переходных складках стоп и сопровождается незначительными воспалительными явлениями. Иногда в глубине пораженной межпальцевой складки можно обнаружить небольшую поверхностную трещину. Незначительное шелушение также может быть выражено в области подошв и боковых поверхностей стоп.

Интертригинозная форма напоминает опрелость. В межпальцевых переходных складках стоп, в местах трения соприкасающихся поверхностей пальцев возникает мацерация рогового слоя, маскирующая гиперемия пораженной кожи. Возможно также высыпание пузырьков. Это приводит к отслойке эпидермиса с образованием на этих участках эрозий и трещин. Над краями эрозий в виде воротника нависает беловатого цвета набухший эпидермис. Поражение сопровождается выраженным зудом, иногда – болью. Данная форма заболевания может осложняться пиогенной инфекцией: появляется отек, краснота пальцев и тыла стопы, лимфангит, регионарный аденит.

Дисгидротическая форма проявляется высыпанием сгруппированных пузырьков на коже сводов и боковых поверхностях стоп. На своде стоп они просвечивают через более тонкий роговой слой, напоминая своим видом и величиной разваренные зерна риса. Пузырьки возникают чаще на неизменной или слегка покрасневшей коже,

увеличиваются в размерах, сливаются, образуя более крупные многокамерные полостные элементы. При присоединении вторичной инфекции содержимое пузырей приобретает гнойный характер. Высыпания сопровождаются зудом и болью. После вскрытия пузырей образуются эрозии с обрывками покровов эпидермиса по краям. По мере стихания процесса прекращается высыпание свежих пузырьков, эрозии эпителизируются, в очагах поражения остается легкое шелушение.

Острая форма микоза стоп (выделена Я. Н. Подвысоцкой) [20] редкая и возникает в результате резкого обострения дисгидротической или интертригинозной разновидностей заболевания. Заболевание начинается остро с образования на коже стоп, а затем и голеней большого количества пузырьков на фоне отека и диффузной гиперемии. Вскоре возникают везикулезные элементы на коже кистей и нижних третей предплечий. Эти высыпания имеют симметричный характер. Элементы гриба в них не обнаруживаются, так как они имеют инфекционно-аллергический генез. После вскрытия полостных элементов образуются эрозии, окруженные обрывками мацерированного рогового слоя. Эрозии местами сливаются, образуя обширные диффузно мокнущие поверхности, часто с гнойным отделяемым. Заболевание сопровождается повышением температуры тела, нарушением общего состояния больного, резкими болями в пораженных стопах и кистях. Увеличиваются в размере и становятся резко болезненными паховые и бедренные лимфатические узлы.

Сквамозно-гиперкератотическая форма микоза стоп характеризуется очаговым или диффузным утолщением рогового слоя боковых и подошвенных поверхностей стоп. Пораженные участки кожи обычно имеют слабовыраженную воспалительную окраску и покрыты мелкими отрубевидными или муковидными чешуйками. Шелушение обычно хорошо заметно в кожных бороздах. Больные часто жалуются на зуд в очагах поражения. Трещины вызывают боль при ходьбе. Часто эритема распространяется на латеральный край стопы.

Диагноз «дерматомикоз» ставится на основании данных клинической картины, микроскопической и культуральной диагностики. При первичном обращении

пациента, ранее не получавшего антифунгальной терапии, можно ограничиться микроскопией патологического материала (кожных чешуек, ногтевых пластинок, волос и т. п.). В случае, если ранее больному проводили терапию и результаты лечения оказались неудовлетворительными или развился рецидив заболевания, необходима идентификация возбудителя с помощью культурального исследования. Лечение должно назначаться только после лабораторного подтверждения диагноза. На основании одной клинической картины лечение начинать нельзя, так как клинику дерматомикозов у больных пожилого возраста могут имитировать хронические кожные заболевания, ониходистрофии и возрастные изменения кожи [21].

Однако современные методы лабораторной диагностики микозов не всегда доступны пациенту и часто недостаточно информативны, а ожидание результатов культурального исследования достаточно длительное, в связи с чем приоритетным направлением лечения в большинстве случаев остается эмпирическая противогрибковая терапия [22].

При лечении грибковых заболеваний необходимо соблюдать несколько общих принципов (табл. 1.1) [20, 23, 24].

Таблица 1.1

Общие принципы этиотропной терапии микозов

Общие принципы		Пути их реализации
Эффективность	Соответствие ЛС этиологии инфекции	Знание этиологии: идентификация возбудителя; определение чувствительности к ЛС; знания спектра действия ЛС и показания для его назначения.
	Соответствие ЛС форме заболевания	Знание фармакокинетики ЛС: рациональный путь введения; распределение ЛС; время создания эффективной концентрации.
Безопасность	Предотвращение побочных и токсических эффектов	Знание побочных эффектов ЛС: сопоставление пользы и риска лечения; определение противопоказаний; подбор адекватной дозы. Контроль лечения: осмотр; корректирующая терапия.
	Предотвращение нежелательного взаимодействия ЛС	Знание взаимодействия и совместимости ЛС: исключение несовместимых ЛС; коррекция дозы и режима назначения.
Профилактика	Предупреждение повторного заражения	Дезинфекция вещей больного. Обследование и в случае необходимости лечение членов семьи больного.

Приказом МЗ Украины от 08.05.2009 № 312 «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи больным дерматовенерологическими заболеваниями» утвержден «Протокол оказания медицинской помощи больным микозами (микроспория)», «Протокол оказания медицинской помощи больным микозами (трихофития)», «Протокол оказания медицинской помощи больным дерматофией кистей и стоп». В этих лаконичных документах, степень научной доказательности которых – А, В, определена диагностическая и лечебная программа, требования к диетическим назначениям и ограничениям, режиму труда, отдыха и реабилитации.

Методы антифунгальной терапии включают: системную, местную, комбинированную – сочетание этиотропной, патогенетической и симптоматической – терапию; профилактическую терапию, которая применяется после проведения этиотропной терапии лицам группы риска [25, 26].

Выбор метода лечения определяется клинической формой дерматомикоза и его распространенностью. При выборе метода и тактики лечения больных пожилого возраста необходимо учитывать их сопутствующие заболевания и постоянное использование ЛС, которые могут взаимодействовать с системными противогрибковыми препаратами. Местное лечение назначается при ограниченном микотическом поражении кожного покрова.

Выбор противогрибковой терапии является достаточно сложным. Симптоматическая терапия дерматомикозов, направленная на уменьшение субъективных жалоб пациентов и клинических проявлений заболевания, не может заменить этиотропную терапию. Однако применение симптоматической терапии в сочетании с антифунгальными препаратами позволяет быстрее добиться улучшения состояния больных, уменьшить чувство дискомфорта и устранить косметический дефект. Такой эффект можно достичь применением препаратов комбинированного действия, АФИ которых влияли бы на все патологические проявления заболевания [23, 27].

Сегодня в распоряжении врачей находится широкий арсенал ЛС как для местного, так и для системного лечения микозов.

Выделяют несколько классификаций противомикозных средств.

По происхождению:

- антибиотики полиенового ряда (амфотерицин, амфоглюкамин, пимафуцин, нистатин, леворин, гризеофульвин);
- синтетические препараты (клотримазол, кетоконазол, миконазол, эконазол, флуконазол, итраконазол, тербинафин, нафтифин, аморолфин, нитрофунгин, декамин, октизил, кислота борная, кислота молочная и др.);
- растения (лопух, бузина, орех грецкий) [19].

По назначению: препараты, назначаемые при заболеваниях, вызванных патогенными грибами и препараты, назначаемые при заболеваниях, вызванных условно патогенными грибами.

По механизму действия: 1) нарушают проницаемость оболочки гриба (полиеновые антибиотики – нистатин и др.); 2) нарушают синтез эргостерола (аморолфин, производные имидазола и триазола); 3) нарушают синтез нуклеиновых кислот и белка (гризеофульвин).

Несмотря на то, что антимикотики отличаются по механизму действия, основным местом их влияния на клетку гриба является клеточная мембрана [28]. Антимикотики нарушают синтеза эргостерина, который обеспечивает барьерную функцию мембран и активность мембранных ферментов грибов. Изменение количества эргостерина в значительной степени влияет на метаболизм клетки грибка и приводит к ее гибели. Препараты, действующие на этапе синтеза эргостерина (морфолины), являются безопасными для человека в связи с отсутствием соответствующих ферментных систем в цитозоле клеток человека.

Некоторые антимикотики, действующие на этапе синтеза ланостерина (азолы, аллиламины), способны вызвать побочное действие, связанное с нарушением синтеза холестерина в организме человека, влиять на стероидогенез и детоксикационную

функцию печени, поскольку ланостерин является предшественником в синтезе холестерина в организме человека. Аналогичное побочное действие может проявляться и при применении полиеновых антибиотиков, механизм действия которых связан с образованием необратимых комплексов с эргостерином клеток грибов (могут образовываться также комплексы и с холестерином) [29]. Но такие побочные эффекты характерны при системном применении противогрибковых препаратов [30]. А при заболеваниях кожи ограниченной локализации часто достаточно местной терапии.

Следует отметить, что наличие на фармацевтическом рынке препаратов местного и системного действия обусловлено различными клиническими задачами, которые стоят перед врачом-практиком. Так, для лечения некоторых поверхностных микозов вполне достаточно применения местных антимикотиков, в то время как терапия глубоких микозов, когда перед врачом стоит задача полной элиминации возбудителя, требует применения системных ЛС [31, 32].

Выбор ЛФ для терапии заболевания зависит от остроты воспалительного процесса. Так, при остром воспалении с мацерацией (микровезикуляция, яркая эритема, эрозии) применяют примочки, аэрозоли, влажновысыхающие повязки, лосьоны, растворы, а при остром воспалении без мацерации (гиперемия, мелкоузелковые высыпания) – водные болтушки, кремы, липокремы, пасты, аэрозоли. При подостром воспалении (неяркая гиперемия, умеренный зуд) – кремы, липокремы, пасты, мази, а при хроническом воспалительном процессе (лихенизация, инфильтрация) – мази, компрессы, мази и кремы с кератолитическими свойствами [11, 33, 34, 35, 36].

В настоящее время наблюдается тенденция к применению средств растительного происхождения, которые могут быть вполне эффективными. Например, масло чабера садового и масло чайного дерева, сырье семейства Люффы [37]. Однако эти натуральные активные вещества могут вызывать раздражение кожи и от них приходится отказываться. Поэтому врачи предпочитают лечить дерматомикозы преимущественно современными антимикотическими средствами.

Арсенал местных средств терапии дерматомикозов достаточно обширен.

Препараты для местного применения – производные имидазола: клотримазол, эконазол, кетоконазол, миконазол – обладают широким спектром активности в отношении дерматофитов и дрожжей (в т. ч. *Candida albicans* и *Pityrosporum orbiculare*) [29, 38, 39, 40]. Клотримазол, кетоконазол и флуконазол получили наибольшую известность и распространение из всей группы имидазольных антимикотиков [41]. Клотримазол обладает широким спектром противогрибкового действия [42] и активен в отношении патогенных дерматофитов, дрожжевых грибов, возбудителей разноцветного лишая, эритразы, некоторых грамположительных (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) и грамотрицательных (*Trichomonas vaginalis*) бактерий. Достоинством препаратов клотримазола является его хорошая проникающая способность с поверхности кожи в роговой слой эпидермиса, также он способен накапливаться в глубоких слоях эпидермиса, где его концентрация может достигать значения выше минимальной подавляющей концентрации для дерматофитов. При нанесении препарата на ногти, клотримазол может проникать в слои кератина.

В последние годы широкое распространение получил тербинафин [41, 43, 44]. В некоторых странах применяют нистатин для борьбы с *Candida*, хотя встречаются изначально резистентные к этому препарату штаммы.

Происходит постоянный поиск новых молекул с противогрибковой активностью, например производные имидазо[2,1,b]-бензотиазола [45], 1,2,4-триазола [46], тиазолов [47], так и их комбинаций с уже известными субстанциями [48].

Исследователи Сингапура занимаются моделированием четырехвалентного пептида (B4010), который проявляет более выраженные противогрибковые свойства, чем натамицин и амфотерицин В [49].

Целью местной терапии является не только лечение грибковой инфекции, а также устранение воспалительной реакции и субъективных ощущений (зуда, боли, жжения), уменьшения сухости кожи и защита ее от неблагоприятных факторов внешней среды.

Но грибковые инфекции не являются монопроблемой, поскольку они могут носить тяжелый полихарактер и способствовать развитию бактериального инфицирования. На ногах участки с микотическими поражениями часто поражены также грамотрицательной микрофлорой. Развиваясь, грибы поражают кожу и ногти, разрушают кровеносные сосуды и нервы и вызывают ощущение боли и зуд. В пораженную кожу могут проникать гноеродных микроорганизмы, что может стать причиной резкого воспаления с появлением гнойников, повышением температуры тела, увеличением и болезненностью регионарных лимфатических узлов. На высоте развития воспалительных изменений может возникнуть аллергическая (амикотическая) сыпь на любых участках тела. Грибковое поражение межпальцевой кожи с мацерацией и десквамацией (шелушением) является основными «воротами» проникновения инфекции [50]. Азолы и некоторые противогрибковые антибиотики (например, циклопироксоламин, метронидазол) обладают наряду с антимикотическим также значительным антибактериальным действием. Метронидазол также влияет на анаэробную флору, а циклопироксоламин действует также против грамотрицательной флоры. Таким образом, эти вещества позволяют подавлять не только грибы, но и бактерии. Поэтому комбинированные препараты фунгицидного и антимикробного действия все чаще используют в современной терапии этого заболевания [51].

Известно, что дерматомикозы вследствие воспалительной и токсической природы сопровождаются дерматитом как защитной реакцией пораженной кожи [52]. При дерматитах кожа претерпевает ряд значительных изменений и перестает выполнять на должном уровне свою функциональную роль в организме. Кожный зуд, расчесы и хроническое кожное воспаление приводят к выраженной бессоннице и снижению повседневной активности [53]. Нарушение барьерной функции кожи за счет эпидермальной гиперплазии рогового слоя приводит к повышению трансэпидермальной потери влаги, к сухости кожи и также создает условия для инфицирования организма [54, 55].

Тактика современной местной терапии дерматитов направлена на ограничение поврежденной зоны и уменьшение воспалительной реакции, стимуляцию репаративных процессов на данном участке и восстановление барьерных функций кожи [56]. В таких случаях дерматомикозы, сопровождающиеся воспалительной реакцией кожи, целесообразно лечить комбинированным назначением противогрибковых средств и кортикостероидами местного действия [57, 58].

Глюкокортикоиды проявляют противовоспалительное, противозудное, антипролиферативное и иммуносупрессивное действие [59]. Механизм действия наружных глюкокортикоидов обусловлен их взаимодействием со стероидными рецепторами цитоплазмы клеток кожи, что приводит к подавлению воспалительной реакции благодаря сосудорасширяющему эффекту, торможению пролиферации клеток эпидермиса, ингибированию высвобождения медиаторов воспаления из эозинофилов и нейтрофилов, подавлению активности гиалуронидазы, стабилизации лизосомальных мембран клеток эпидермиса, воздействию на соединительную ткань (ингибирование митотической активности фибробластов, уменьшение продукции кислых мукополисахаридов, базофильное перерождение коллагена и эластических волокон) [60, 61].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины имеется большой ассортимент топикальных глюкокортикостероидных препаратов с разной фармакологической активностью.

По степени фармакотерапевтической активности кортикостероиды подразделяют на четыре группы: слабой активности (гидрокортизон, преднизолон), умеренной активности (флуметазон, триамцинолон, алкометазон, гидрокортизона бутират, дексаметазон), высокой активности (мометазона фуорат, бетаметазон, флутиказон, флуацинолон, метилпреднизолон), очень высокой активности (клобетазол) [60].

Среди кортикостероидов выделяют фторированные (дексаметазон, бетаметазон, флуоцинолон, флуметазон, флутиказон, триамцинолон, клобетазол) и нефторированные

(гидрокортизона ацетат, гидрокортизона бутират, производные преднизолона – мометазона фуорат, метилпреднизолона ацепонат) препараты.

Известно, что фторированные глюкокортикоиды – бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон и др. обладают наибольшей противовоспалительной активностью по сравнению с нефторированными [54], но фторированные кортикостероиды чаще приводят к побочным эффектам. Поэтому их не рекомендуют использовать на участках лица и кожных складок, продолжительность их применения не должна превышать 7 дней, тогда как нефторированные кортикостероиды можно использовать на этих участках в течение 2 недель, а на остальной поверхности кожи – до 30 дней. Два препарата – метилпреднизолона ацепонат и мометазона фуорат обладают пролонгированным действием и их применяют 1 раз в сутки, а другие кортикостероиды – 2–3 раза в сутки [62].

Имеются данные о том, что величина концентрации глюкокортикоидов позволяет распределять их по разным классам активности (чем выше концентрация действующего вещества, тем сильнее действие препарата) [63].

Также, согласно данным литературы, одно действующее вещество может находиться одновременно в различных классах фармакологической активности в зависимости от используемой наружной ЛФ. Так, мометазона фуорат в форме мази соответствует II классу (высокоактивные), а в форме крема или лосьона – IV классу (средней активности); бетаметазона дипропионат в форме крема или мази является высокоактивным средством (II класс), а в форме лосьона его активность ниже среднего уровня (V класс). Это объясняется тем, что от наружной ЛФ зависит глубина воздействия и количество препарата, проникающего в кожу [64, 65].

При использовании препаратов с глюкокортикоидами необходимо учитывать, что они могут проникать в кожу двумя путями – непосредственно через эпидермис или же через открытые волосяные фолликулы, сальные и потовые железы. Трансэпидермальное проникновение – основной путь проникновения топических глюкокортикоидов. Проникновение их через кожу зависит от некоторых факторов:

возраста пациента, стадии заболевания (состояние кожи), свойств действующих веществ и основы препарата, места и метода нанесения препарата [66].

Структура кожи на разных участках тела существенно отличается, соответственно различной является и ее проницаемость. Кожа лица достаточно чувствительна к влиянию топических глюкокортикоидов. Высокая чувствительность характерна для областей паха, сгибов и других крупных складок. Особенностью кожи пожилых людей является то, что она более сухая и тонкая. По этой причине повреждения кожи у них возникают легче, но заживление происходит гораздо медленнее. Сухости кожи способствуют также препараты, которые выводят из организма воду (мочегонные, слабительные).

Эффективность местных глюкокортикоидов также зависит от скорости их проникновения в эпидермис и дерму. Увеличению проницаемости кожных покровов способствует увлажнение кожи, увеличение концентрации ЛС и уровень его липофильности. Чем выше этот уровень, тем большая концентрация создается в клетках кожи и меньшая – в крови [67].

Поэтому важным аспектом при местной терапии является уход за кожей, который предусматривает использование увлажняющих и питательных кремов. Эти средства обладают противовоспалительным действием, небольшим бактериостатическим и противогрибковым эффектом, улучшают регенерацию тканей, а также способствуют уменьшению зуда, нормализуют процесс ороговения и усиливают защитную функцию. Наиболее часто в этих кремах используют такие компоненты: мочевину, салициловую кислоту, глицерин, незаменимые жирные кислоты, растительные масла, пироктон оламин, лактоферрин, лактопероксидазу, альфа-бисаболол, аллантоин, витамины, церамиды. Все эти компоненты обладают или увлажняющими и противовоспалительными, или бактериостатическими и противогрибковыми эффектами [68]. Наиболее сильное увлажняющее свойство присуще мочеvine. Кроме того, кератолитики известны как наиболее эффективные агенты усиления проникновения ЛС непосредственно в очаг поражения, что значительно усиливает

действие топических глюкокортикоидов. При заболеваниях с выраженными гиперкератическими проявлениями с успехом применяют топические кортикостероиды в сочетании с кератолитическими средствами (салициловая кислота, мочевины) [69].

Таким образом, учитывая сложность патологического проявления заболевания, для лечения инфицированных дерматомикозов применяют комбинированные МЛС, в состав которых входят антибиотики, антимикробные препараты, антимикотики, антисептики в сочетании с глюкокортикоидами (Гиоксизон, Кортонитол, Кремген, Флуцинар Н, Лоринден С, Дипрогент, Целестодерм-В с гарамицином, Микозолон, Дермозолон и др. [70, 71, 72, 73]. Популярностью у дерматологов пользуются уникальные препараты Тридерм и Триакутан, обладающие противовоспалительным, антимикотическим и антибактериальным свойствами, применяющиеся при широком спектре кожных заболеваний, осложненных бактериальной и грибковой инфекциями [74]. В результате сочетанного действия комбинации АФИ препараты обладают значительной терапевтической эффективностью, которая расширила возможности их применения и оптимизировала процесс лечения.

Проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение повторного заражения, должно завершать комплекс лечебных мероприятий. Для этого проводят дезинфекцию вещей больного, обуви, предметов личной гигиены. Также подлежат обследованию и лечению члены семьи больного. Длительное профилактическое применение местных антифунгальных препаратов предупреждает повторное заражение больного [75, 76].

Общие профилактические мероприятия при микозах должны включать регулярные осмотры детей в детских учреждениях и лиц, которые обслуживают эти коллективы; выявление источников заражения; изоляцию и госпитализацию больных; дезинфекцию вещей, которыми пользовался больной; диспансеризацию больных; надзор за парикмахерскими; ветеринарный надзор за животными; санитарно-просветительную работу.

Таким образом, правильное использование групп и форм ЛС для наружного применения позволяет достаточно хорошо контролировать течение дерматомикозов, особенно при легкой и средней степени тяжести заболевания, значительно уменьшить системную фармакологическую нагрузку и улучшить качество жизни больного [77].

Но наряду с противогрибковой терапией целесообразно включать сосудорасширяющие препараты и другие средства, улучшающие микроциркуляцию [78], физиотерапевтические процедуры, направленные на улучшение кровоснабжения нижних конечностей [79, 80, 81, 82], а также коррекцию фонового заболевания.

1.2 Маркетинговое исследование дерматологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины

Арсенал дерматологических ЛС является одним из динамичных сегментов фармацевтического рынка. Несмотря на популярность использования дерматологических препаратов, наблюдается неравномерное по областям применения распределение их производства. Поэтому маркетинговые исследования зарегистрированных ЛС дают возможность выявить свободные участки для заполнения определенным ассортиментом.

Материалами для исследования были Реестр ЛС, зарегистрированных в Украине, и другие электронные и бумажные официальные источники информации [83, 84]. Применяли общепринятые системный, графический и структурный анализ, методы наблюдения, сравнения и обобщения.

В процессе исследования все зарегистрированные дерматологические ЛС были распределены по фармакологическим группам согласно классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system), разработанной и рекомендованной Европейским региональным отделением ВОЗ.

На первом этапе исследования на основе анализа справочников и Реестра ЛС в Украине сформировали информационный массив ассортимента дерматологических ЛС. На следующем этапе выбрали только ЛС, зарегистрированные на момент проведения анализа (ноябрь 2013 г).

Установили, что ассортимент дерматологических ЛС, разрешенных к применению в Украине, составил 366 торговых названий (315 без учета ЛФ).

На рис. 1.1 представлено распределение дерматологических ЛС по классификации АТС.

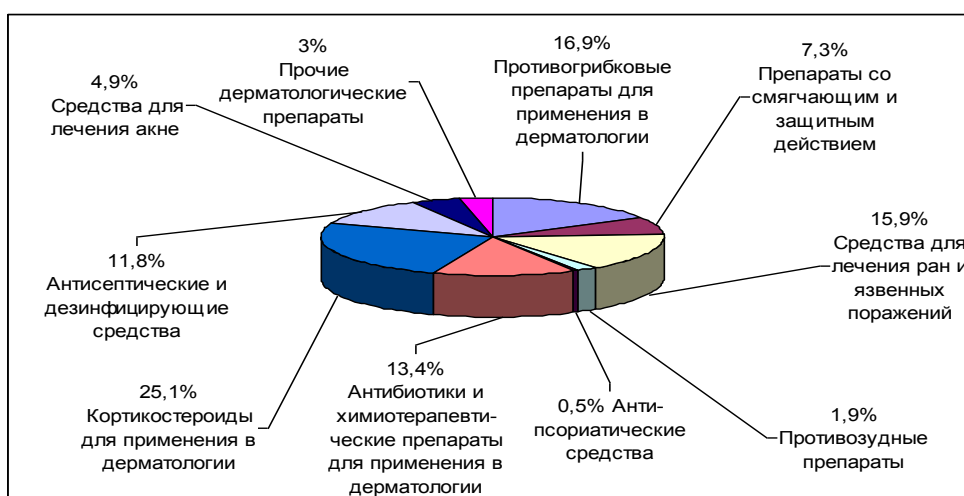


Рис. 1.1 Сегментация дерматологических ЛС по классификационной системе АТС

Исследование свидетельствует, что на фармацевтическом рынке Украины преобладают препараты импортного производства – 58,2 %, в том числе 6,6 % из стран ближнего зарубежья (Россия, Молдова).

В Украине зарегистрированы препараты 32 стран. Импортные дерматологические ЛС поступают на украинский рынок из стран, среди которых значительную часть занимают Германия (19,7 %), Индия (15,0 %), Польша (10,8 %), Хорватия и Россия (по 6,1 %). Страны, поставляющие 1–3 наименования препарата, составляют 10,8 % от общего количества поставщиков дерматологических ЛС иностранного производства (Аргентина, Болгария, Бангладеш, Эстония, Канада, Китай, Куба, Молдова, Португалия, Палестинская территория, Словения, США, Турция, Франция).

Структуризация рынка импортных дерматологических ЛС в зависимости от страны-производителя представлена на рис. 1.2.

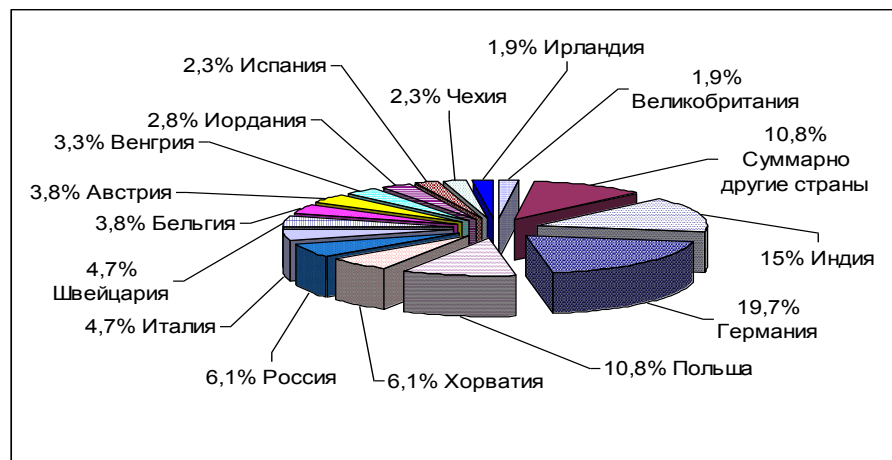


Рис 1.2 Структуризация импортных дерматологических ЛС в зависимости от страны-производителя

В Украине дерматологические ЛС производят 37 фармацевтических предприятий. В табл. 1.2 представлены предприятия, выпускающие наибольший ассортимент дерматологических ЛС.

Таблица 1.2

Украинские фармацевтические предприятия, выпускающие ЛС группы D

№ п/п	Название украинского предприятия	Количество ЛС, шт
1	ЗАО «Фармацевтическая фирма Дарница»	14
2	ОАО «Фитофарм»	13
3	ОАО «Лубныфарм»	13
4	ЗАО Фармацевтическая фабрика «Виола»	13
5	Житомирская фармацевтическая фабрика	9
6	ОАО «Киевмедпрепараты»	9
7	ОАО «Химико-фармацевтический завод «Красная звезда»	8
8	ООО «Фармацевтическая компания "Здоровье"»	8
9	ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»	7
10	ПАО «Фармак»	7

В ходе сегментации ассортимента дерматологических препаратов по ЛФ установлено, что доминируют мази (39,1 %) и кремы (29,8 %), которые вместе составляют основную часть ассортимента (рис. 1.3). Заслуживает внимания перспективная ЛФ в виде аэрозоля/спрея, которая в последние годы увеличила свое присутствие (3,5 %) на рынке Украины. Эту нишу заполняют и украинские фармацевтические предприятия.

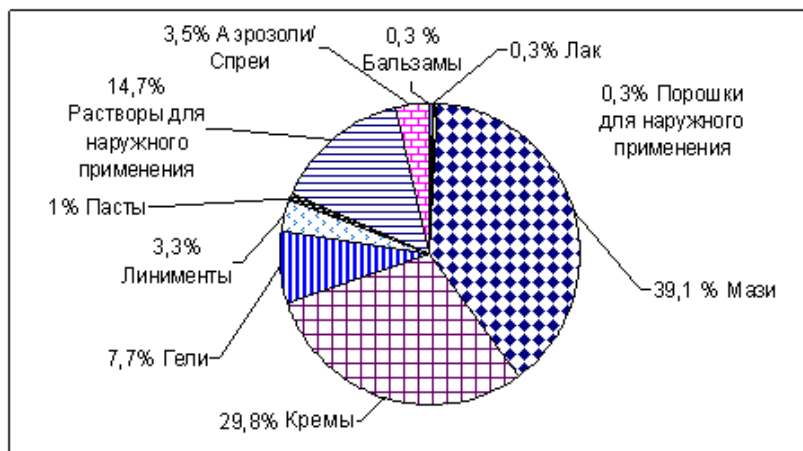


Рис. 1.3 Структура группы препаратов D в зависимости от ЛФ

Следующим этапом исследования было детальное изучение ассортимента ЛС в подгруппах группы D по форме выпуска, стране-производителю, лидирующим АФИ и их комбинациям.

Анализ показал, что группа D01 «Противогрибковые препараты для применения в дерматологии» состоит из 62 торговых названий (16,9 % от общего количества дерматологических ЛС) преимущественно зарубежного производства – 64,5 %. Импортные препараты этой группы поставляют на украинский рынок из стран, среди которых значительную часть занимает Индия – 9 ЛС (14,5 %), Чехия – 5 ЛС (8 %), Швейцария и Италия – по 4 (по 6,5 %), Венгрия – 3 (4,8 %). Испания и Германия зарегистрировали по 2 наименования (по 3,2 %). Такие страны как Болгария, Молдова, Россия, Бельгия, Палестинская территория, Польша, Франция предоставляют для украинского рынка по 1 наименованию ЛС.

В Украине 14 фармацевтических предприятий работают с номенклатурой противогрибковых средств для местного применения. Так, ОАО «Фитофарм» и ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» выпускают по 3 ЛС этой группы, ОАО «Фармак» и ОАО «Киевмедпрепарат» – по 2.

В ходе сегментации ассортимента препаратов группы D01 по ЛФ установлено, что кремы импортного производства составляют почти половину ассортимента (рис. 1.4). Растворы занимают 20,9 %, но необходимо отметить, что это в основном давно известные спиртовые растворы, дублирующиеся также и отечественными производителями (раствор салициловой кислоты, настойка календулы и др.).

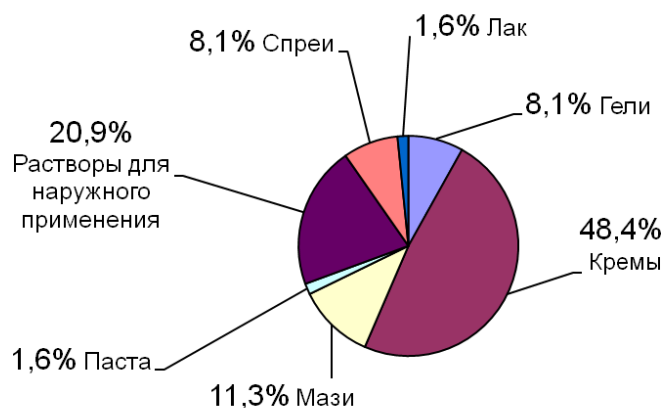


Рис. 1.4 Структура препаратов группы D01 в зависимости от характера дисперсной системы

Группа D01 состоит из подгрупп: Антибиотики (D01AA), Производные имидазола и триазола (D01AC), Другие противогрибковые средства для местного применения (D01AE).

В таблицу 1.3 по классификации АТС приведены АФИ, представляющие эту группу. Как следует из табл. 1.3, в группе D01 среди АФИ лидирующую позицию занимают тербинофин и клотримазол, на основе которых представлены 16 и 10 препаратов соответственно. В этой группе только 3 ЛС комбинированного действия, из которых 1 мазь украинского производства – Клотрекс

(ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ») и 2 импортных препарата – мазь Микосептин (Чехия), крем Травакорт (Италия/Германия).

Таблица 1.3

Структура фармацевтического рынка Украины группы D01

Код АТС	Международное непатентованное название	Количество ЛС, шт		
		импортные	украинские	всего
D01A A01	Нистатин (<i>Nystatin</i>)	–	–	–
D01A A02	Натамицин (<i>Natamycin</i>)	2	–	2
D01A C01	Клотримазол (<i>Clotrimazole</i>)	7	3	10
D01A C02	Миконазол (<i>Miconazole</i>)	–	2	2
D01A C03	Эконазол (<i>Econazole</i>)	1	1	2
D01A C05	Изоконазол (<i>Isoconazole</i>)	1	–	1
D01A C08	Кетоконазол (<i>Ketoconazole</i>)	2	1	3
D01A C10	Бифоназол (<i>Bifonazole</i>)	1	–	1
D01A C11	Оксиконазол (<i>Oxiconazole</i>)	1	–	1
D01A C12	Фентиконазол (<i>Fenticonazole</i>)	1	–	1
D01A C13	Омоконазол (<i>Omoconazole</i>)	2	–	2
D01A C14	Сертаконазол (<i>Sertaconazol</i>)	2	–	2
D01A C15	Флуконазол (<i>Fluconazol</i>)	–	–	–
D01A C51	Клотримазол, комбинации	–	2	2
D01A C55	Изоконазол, комбинации	1	–	1
D01A C60	Бифоназол, комбинации	1	–	1
D01A E12	Кислота салициловая (<i>Salicylic acid</i>)	1	6	7
D01A E15	Тербинафин (<i>Terbinafine</i>)	12	4	16
D01A E20	Комбинации	1	–	1
D01A E22	Нафтифин (<i>Naftifine</i>)	2	–	2
D01A E50	Другие препараты	1	1	1
D01A E54	Ундециленовая кислота (<i>Undecylenic acid</i>), комбинации.	4	–	4

Группа D02 – «Препараты со смягчающим и защитным действием», насчитывает 24 торговых названия (7,3 % от общего количества дерматологических ЛС). В группе D02 преобладают препараты украинского производства (70,8 %). Но часть отечественного ассортимента составляет дублирование производителями простой рецептуры: вазелин (4), глицерин (4), салициловая мазь (3), цинковая мазь (3) и салицилово-цинковая паста (1). Импортные препараты группы D02 поставляют в

Украину Швейцария – 3 наименования, что составляет 12,5 % от дерматологических препаратов этой группы, а Германия, США, Иордания и Египет зарегистрировали по 1 препарату.

В ходе распределения препаратов по ЛФ установлено, что более половины (54,2 %) от общего количества наименований составляют мази (рис. 1.5).

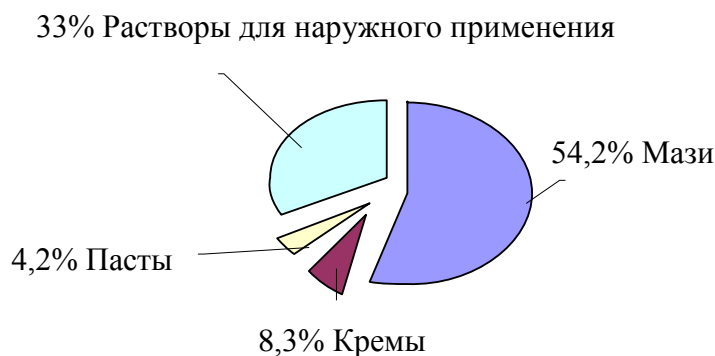


Рис. 1.5 Структура ЛС группы D02 в зависимости от характера дисперсной системы

Среди лидирующих АФИ в зарубежных препаратах этой группы значительное место занимает мочеви́на (табл. 1.4). Иностранные производители представили в этой группе лишь 3 комбинированных препарата: мазь Керасал (Швейцария), Судокрем (Ирландия), раствор Коломак (Египет).

Таблица 1.4

Структура фармацевтического рынка Украины группы D02

Код АТС / Группа		Международное непатентованное наименование	Количество ЛС, шт		
			импортные	отечественные	всего
D02A B Препараты цинка	D02A B01	Цинка оксид (<i>Zinc oxide</i>)	1	3	4
	D02A B51	Цинка оксид, комбинации	1	–	1
D02A C Препараты жиров и мягкого парафина		Вазелин (<i>Vaseline</i>)	–	4	4
D02A E Препараты карбамида	D02A E01	Карбамид (<i>Carbamide</i>)	5	1	6
D02A F Препараты салициловой кислоты		К-та салициловая (<i>Salicylic acid</i>)	2	4	6
D02A X Другие препараты со смягчающим и защитным действием		Глицерин (<i>Glycerol</i>)	–	5	5

В многочисленной группе D03 – «Средства для лечения ран и язвенных поражений» (58 торговых названий) преобладают препараты отечественного производства – 58,6 %, которые выпускают 24 фармацевтических предприятия. Импортные ЛС поставляют из таких стран как Германия – 8 наименований, Австрия – 4, Хорватия – 3. Венгрия, Россия, Германия/Швейцария зарегистрировали по 2 препарата, а Куба, Болгария и Польша – по 1.

Мази составляют около половины всего ассортимента этой группы (39,7 %), растворы – 31,0 %, кремы – 12,0 %, гели – 6,9 %, аэрозоли – 3 %, другой ассортимент представлен по 1 ЛС (спрей, пена, сок для наружного применения).

В этой группе установлено многообразие АФИ, но выделить можно декспантенол, который входит в состав 12 ЛС, и левомецетин, метилурацил, мирамистин, цинка гиалуронат. Ассортимент составляют преимущественно отечественные препараты, в том числе, повтор мази календулы и настойки календулы. Рассматривая 13 комбинированных ЛС группы D03, можно отметить, что это препараты преимущественно украинского производства: раствор масляный Аекол, Альтановая мазь, аэрозоль Ливиан, мази Альгофин, Вундехил, Метилурацил с мирамистином, Мефенат, Нитацид-Дарница, гель Пантестин-Дарница, мазь Тиотриазолин. При более детальном анализе оказывается, что комбинированная мазь Левомеколь дублируется тремя украинскими и одним российским предприятиями. Кроме того, зарубежная продукция представлена такими ЛС комплексного действия как Алантан Плюс (Польша), Ацербин (Австрия), Ебермин (Республика Куба), Контрактубекс (Германия).

В малочисленной группе D04 – «Противозудные препараты» (7 наименований) комбинированные препараты представлены только 2 мазями украинского производства – Кетоцин и Меновазин.

Группа D05 – «Антипсориазные средства» состоит только из 2 монокомпонентных мазей зарубежных компаний.

В группе D06 – «Антибиотики и химиотерапевтические препараты для использования в дерматологии» находятся 49 ЛС (13,4 % от общего количества

дерматологических ЛС) преимущественно зарубежного производства (61 %). Германия поставляет 6 ЛС этой группы (12 %), Россия, Иордания, Великобритания – по 3 (6 %), а Польша – 2 наименования (4 %), а остальные – по 1 ЛС. 19 препаратов группы D06 выпускают 12 украинских предприятий, из которых 5 наименований производит ОАО «Лубныфарм», а ЗАО «Фармацевтическая фирма "Дарница"», ОАО «ХФЗ "Красная Звезда"» и ООО «ДКП "Фармацевтическая фабрика"» – по 2 препарата.

В ходе анализа выявлено, что в группе D06 мази и кремы составляют почти весь ассортимент группы – 77,6 %, а гели и линименты – 8,2 % и 6,1 % соответственно.

В многочисленном ассортименте этой группы есть только 8 комбинированных препаратов, 6 из которых выпускают фармацевтические предприятия Украины: Инфларак, Офлокаин-Дарница, Стрептонитол-Дарница, Левосин, последний также поставляют из России. Также имеется мазь комбинированного действия зарубежного производства – Банеоцин (Австрия). В этой группе среди АФИ лидируют ацикловир (8), кислота фузидиновая (5), соли серебра (серебра сульфадiazин, серебра сульфатиазол) (5).

Группа D07 «Кортикостероиды для применения в дерматологии» является самой многочисленной из всех групп D и представлена 92 наименованиями, что составляет 25,1 % от общего числа дерматологических ЛС. Анализ показал, что в этой группе в основном препараты зарубежного производства – 81,5 %. Почти половину импортных дерматологических ЛС поставляют на украинский рынок Германия и Польша – по 16 ЛС (по 21,3 %), значительную часть рынка занимают Хорватия и Индия – по 8 ЛС (10,7 %), Бельгия поставляет 7 препаратов (9,4 %), Италия – 6 (8 %), Россия – 5 (6,7 %).

В Украине с номенклатурой группы «Кортикостероиды для применения в дерматологии» работают 9 фармацевтических предприятий, значительную часть ассортимента выпускают ЗАО «Фармацевтическая фирма "Дарница"» (5 ЛС) и ОАО «Киевмедпрепарат» (4 ЛС).

В табл. 1.5 по классификации АТС приведены АФИ и их комбинации, представляющие группу D07.

Таблица 1.5

Структура фармацевтического рынка Украины группы D07

Код АТС/ Группа	Код АТС	Международное непатентованное название	Количество ЛС, шт		
			З	У	Всего
D07A Простые препараты кортикостероидов	D07A A03	Преднизолон	1	1	2
	D07A B02	Гидрокортизон бутират	8	-	8
	D07A B09	Триамцинолон	1	1	2
	D07A B10	Алклометазолон дипропионат	2		2
	D07A C01	Бетаметазон	6	3	9
	D07A C04	Флуоцинолона ацетонид	3	2	5
	D07A C13	Мометазон	6	1	7
	D07A C14	Метилпреднизолон ацепонат	4	2	6
	D07A C17	Флутиказон	2	-	2
	D07A C18	Предникарбат	4	-	4
	D07A D01	Клобетазол	12	-	12
D07B Кортикостероиды в комбинации с антисептиками	D07B B01	Флуметазон и антисептики: +кислота салициловая	3	-	3
		+клиохинолон	1		
		+неомицина сульфат	1		
		1			
D07B B03	Триамцинолон и антисептики: +мирамистин	-	1	1	
D07B C01	Бетаметазон и антисептики: +цетилтиридин	-	1	1	
D07C Кортикостероиды в комбинации с антибиотиками	D07C A01	Гидрокортизон и антибиотики: +левомицетин	4	1	5
		+окситетрациклин	1		
		+неомицин+натамицин	1		
		+окситетрациклин	1		
		+ окситетрациклин		1	
			1		
D07C B01	Триамцинолон и антибиотики: +тетрациклин	1	-	1	
D07C C01	Бетаметазон и антибиотики: +клотримазол+гентамицин	9	2	11	
		3	2		
D07C C04	Беклометазон и антибиотики: +клотримазол+гентамицин	2	-	2	
		2			
D07C C05	Флуоцинолона ацетонид и антибиотики +гентамицин	-	1	1	
			1		
D07C D01	Клобетазол и антибиотики: +миконазол+гентамицин	1	-	1	
D07X Кортикостероиды в комбинации с другими препаратами	D07X A02	Преднизолон: +мочевина	1	1	2
		+клотримазол+гексамедин	1	1	
			1		
D07X C01	Бетаметазон: + кислота салициловая	3	1	4	
		2	1		
D07X C03	Мометазон: +кислота салициловая	1	-	1	
		1			

Примечание: «З» – ЛС зарубежного производства; «У» – ЛС украинского производства.

В ходе сегментации ассортимента препаратов группы D07 по ЛФ установлено, что мази составляют 45,7 %, кремы – 41,3 %, растворы – 9,8 %, аэрозоли – 2,1 %.

Анализ лидирующих АФИ показал, что гидрокортизон встречается в 13 препаратах, клобетазол – в 12, мометазол – в 9, флуоцинолол, алклометазол и метилпреднизолон соответственно в 4, 2 и 4 ЛС. Особого внимания заслуживает бетаметазон, который входит в состав 27 препаратов, в 18 из которых в комбинации с другими АФИ (рис. 1.6).

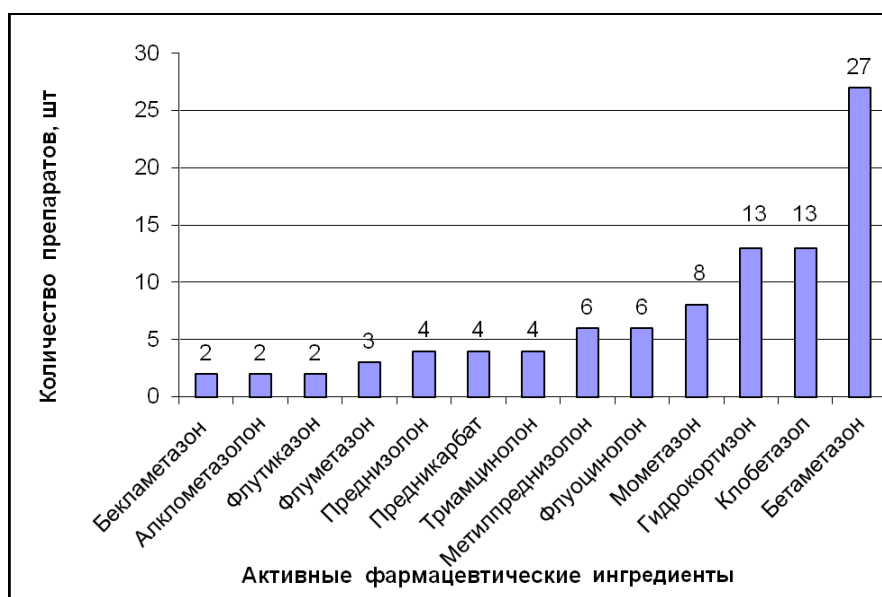


Рис. 1.6 Структура АФИ группы D07 на рынке Украины

Учитывая сложный патологический процесс грибковых поражений кожи, который часто сопровождается инфекцией, целесообразно использовать ЛС комбинированного действия. В группе D07 самый многочисленный ассортимент комбинированных ЛС, насчитывающий 33 наименования, из которых 25 – зарубежного производства. Имеются препараты с АФИ фунгицидного действия в комбинации с глюкокортикоидами, антибиотиками, антисептиками, субстанциями кератолитического действия. Зарегистрировано 4 МЛС, содержащих комбинацию бетаметазона, клотримазола и гентамицина, из которых 1 украинского производства – мазь Триакутан (ОАО «Киевмедпрепараты»), крем и мазь Тридерм (Португалия/США),

крем Тридокс (Индия). В состав вышеупомянутых препаратов входит антибиотик гентамицин, поэтому применение этих препаратов может привести к возникновению резистентности стафилококка к гентамицину.

Группа D08 – «Антисептические и дезинфицирующие средства» состоит из 43 ЛС, преимущественно украинского производства (67,4 %). В основном это мази и линименты, при этом Бальзамический линимент (по Вишневскому) выпускают девять украинских производителей, а мазь борную – четыре. Зарубежные производители поставляют ЛС комбинированного действия: Инстиллагель (Германия/Латвия), Бепантен Плюс (Германия/Швейцария), Вокадин (Индия) в двух концентрациях, Септиклин (Индия), Скинdez (Индия). Среди АФИ лидирующую позицию занимают повидон йод, ихтиол, ксероформ, хлоргексидин.

Незначительный ассортимент группы D10 «Средства для лечения акне» (18 ЛС) представлен в основном гелями. Можно выделить такие АФИ: кислота азелаковая, которая содержится в 5 ЛС, клиндамицин – в 5, адапален – в 3, эритромицин – в 3 ЛС. Три украинских фармацевтических предприятия выпускают серную мазь. Представленные на рынке комбинированные препараты только зарубежного производства: Адацин (Индия), Дерива С (Индия), Клиран Цинк (Индия), Изотрксин (Ирландия).

В группе D11 – «Другие дерматологические препараты» (11 наименований) установлено дублирование ЛС (Паста Теймурова) двумя отечественными производителями. Другие два препарата с комбинацией действующих веществ растительного происхождения представлены мазью Аркален (Польша) и Перфект кремом (Индия).

Анализ объектов исследования показал монокомпонентность препаратов группы D, а ЛС комбинированного действия составляют 21,0 %.

Обобщающая информация о препаратах группы D на фармацевтическом рынке Украины в разрезе классификации АТС, страны-производителя, ЛФ и ценовой политики представлена в табл. 1.6.

Таблица 1.6

Обобщенная информация о препаратах группы D на рынке Украины

Код АТС	Подгруппа	Всего ЛС	Украинские ЛС		Импортируемые ЛС	
			количество, шт	границы цены, грн	количество, шт	границы цены, грн
1	2	3	4	5	6	7
D01	Противогрибковые препараты для применения в дерматологии	7 мазей	5 мазей	6–46	2 мази	36
		30 кремов	3 крема	13–40	27 кремов	13–86
		5 гелей	4 геля	7–23	1 гель	87
		1 паста	–	–	1 паста	45
		13 растворов	8 растворов	2–7	5 растворов	14–30
		5 спреев	2 спрея	49	3 спрея	29–122
		1 лак	–	–	1 лак	–
D02	Препараты со смягчающим и защитным действием	13 мазей	10 мазей	2,5–4	3 мази	52–110
		2 крема	1 крем	29	1 крем	37
		1 паста	1 паста	2,5	–	–
		8 растворов	5 растворов	2,3–2,5	3 раствора	91–150
D03	Средства для лечения ран и язвенных поражений	23 мази	12 мазей	4–18	11 мазей	15–100
		7 кремов	2 крема	19–33	5 кремов	22–53
		4 геля	1 гель	26	3 геля	31–119
		19 растворов	18 растворов	3–21	1 раствор	62
		5 спреев	3 спрея	25–28	2 спрея	20–35
D04	Противозудные местноанестезирующие и прочие средства	4 мази	3 мази	18–19	1 мазь	34
		2 геля	–	–	2 геля	39–46
		1 бальзам	–	–	1 бальзам	4
D05	Антипсориазные средства	2 мази	–	–	2 мази	35–59
D06	Антибиотики и химиотерапевтические препараты для местного применения	19 мазей	11 мазей	3–36	8 мазей	12–55
		19 кремов	3 крема	10–19	16 кремов	12–230
		4 геля	1 гель	12–14	3 геля	23–25
		3 линимента	2 линимента	5–7	1 линимент	8–9
		2 раствора	2 раствора	2	–	–
		1 спрей	–	–	1 спрей	428
		1 порошок	1 порошок	36	–	–
D07	Кортикостероиды для применения в дерматологии	42 мази	8 мазей	6–41	34 мази	9–108
		38 кремов	9 кремов	10–47	29 кремов	14–99
		1 гель	–	–	1 гель	29–30
		9 растворов	–	–	9 растворов	42–115
		2 спрея	–	–	2 спрея	46–240
D08	Антисептические и дезинфицирующие средства	25 мазей	19 мазей	4–17	6 мазей	18–33
		4 крема	–	–	4 крема	15–55
		4 геля	1 гель	8	3 геля	21–55
		9 линиментов	9 линиментов	4–16	–	–
		1 раствор	–	–	1 раствор	19–44

Продолжение таблицы 1.6

1	2	3	4	5	6	7
D10	Препараты для лечения акне	4 мази	3 мази	3-4	1 мазь	23
		4 крема	1 крем	72-78	3 крема	30-148
		8 гелей	1 гель	65-70	7 гелей	55-97
		2 раствора	–	–	2 раствора	30-32
D11	Прочие дерматологические препараты	4 мази	1 мазь	20-24	3 мази	37-195
		5 кремов	1 крем	–	4 крема	224
		2 пасты	2 пасты	9-14	–	–

Примечание: «←» предложений в аптеках не было; курс 1 € = 11,7 грн. (02. 2014 г.)

Проведен анализ ценовой политики фактически имеющихся ЛС группы D на фармацевтическом рынке Украины. Анализируя приведенные в табл. 1.6 данные, можно выявить закономерность – цены на мази и кремы зарубежного производства в 1,7–2,2 раза выше, чем цены на ЛС украинского производства, и достаточно дорогостоящие, что снижает доступность лечения для всех слоев населения.

Одновременно установлено, что на февраль 2014 г. из зарегистрированных дерматологических ЛС фактическое предложение в аптечных учреждениях Украины составляет 81,6 % (табл. 1.7).

Таблица 1.7

Соотношение зарегистрированных ЛС и их фактического наличия в аптеках

Код АТС	Дерматологические ЛС, шт		Соотношение, %
	зарегистрированные	наличие по факту	
D 01	24	24	100
D 02	62	53	85
D 03	58	48	82
D 04	7	6	85
D 05	2	1	50
D 06	49	42	85
D 07	92	84	91
D 08	43	37	87
D 010	18	16	88
D 011	11	7	63
			81,6

В результате исследования выявили ниши фармацевтического рынка Украины, которые недостаточно заполнены ЛС украинского производства. Маркетинговое

исследование показывает актуальность разработки дерматологических ЛС украинскими производителями. Несмотря на значительный ассортимент МЛС для лечения грибковых поражений кожи, актуальным остается вопрос создания МЛС комплексного действия, учитывая течение этого заболевания, осложненное воспалительным процессом, бактериальной инфекцией, гиперкератозом. Таким образом, перспективным является разработка и внедрение в производство нового МЛС комплексного действия с противогрибковой, противовоспалительной, антимикробной и кератолитической активностью.

1.3 Биофармацевтические аспекты технологии мягких лекарственных форм

Фармацевтические факторы (путь введения ЛС, вид ЛФ, физико-химическое состояние АФИ, вспомогательные вещества, технология изготовления) определяют эффективность и безопасность ЛС и являются базисом фармацевтической разработки [85, 86, 87].

Правильный выбор лекарственной формы. Состав и конструкция ЛФ являются компромиссом между жесткими требованиями к ЛФ и уровнем развития современных технологий. Требования, предъявляемые к ЛФ, зависят от вида заболевания, локализации очага патологического процесса, свойств АФИ, способа введения препарата, наличия дополнительных требований [88, 89].

На сегодняшний день номенклатура ЛФ особенно не расширилась, но появились разновидности с модифицированным высвобождением АФИ (продолжительным или ускоренным). Исследования в области создания ЛФ с заданными фармакокинетическими характеристиками привели к изобретению множества различных типов микро- и наноносителей АФИ – систем доставки лекарств [90, 91]. Анализ типов и структур наноносителей, а также классификация вспомогательных веществ для систем доставки по их функциональному признаку уже приводятся в работах ученых [87, 88, 92, 93].

Таким образом, биофармацевтическое развитие понятия ЛФ в настоящее время дает возможность для создания ЛС с высокими характеристиками эффективности и безопасности.

Физико-химические свойства (состояние) АФИ. Это касается измельченности, полиморфизма, кристалличности, оптических свойств АФИ. Химическая модификация вещества значительно сказывается на кинетике всасывания и высвобождения его из организма [94]. Для изменения свойств АФИ используют общие методы фармацевтики: образование солей, сокристаллов, гидратов, сольватов, полиморфных модификаций [95, 96].

В последнее время субстанции многих АФИ выпускают на рынок в виде твердых дисперсий (дисперсия вещества в водорастворимом носителе), в которых в качестве носителя используют полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон (ПВП), гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт и др. [97].

Например, ученые Бразильского университета улучшили биодоступность дексаметазона путем гомогенного диспергирования в матрице полимера. Фармакологические исследования показали контролируемую кинетику высвобождения дексаметазона в полимере и значительно большее накопление его в коже по сравнению с составами, содержащими не полимерные частицы или свободный АФИ [98].

Вспомогательные вещества, их природа и количество оказывают влияние на терапевтическую активность АФИ и физико-химические характеристики ЛФ в процессе их изготовления и хранения [99, 100, 101, 102].

Международные фармацевтические организации (ICH, IPEC, FDA) предложили отнести вспомогательные вещества наряду с АФИ к особой градации веществ «для фармацевтического применения», а контроль их качества осуществлять по соответствующим фармакопейным статьям [97].

В настоящее время в мире при производстве ЛС используют более 500 наименований вспомогательных веществ. Большая часть из них включена в национальные и международные фармакопеи (*Eur.Ph.*, *Br.Ph.*, *USP*, *JP*) или

национальные справочники (Inactive Ingredients Guide's of the FDA, Handbook of Pharmaceutical Excipients и другие) [97].

Особенно широк ассортимент вспомогательных веществ в технологии МЛС, где их значение и роль в качестве основ весьма важны и разнообразны [103].

Известно несколько классификаций основ МЛФ, принцип построения которых имеет значение для способа их изготовления: это степень сродства свойств АФИ и основ, возможность растворения АФИ в основе. В соответствии с этим принципом все мазевые основы делят на три группы: липофильные, гидрофильные, липофильно-гидрофильные.

К липофильным (гидрофобным) основам относят: а) жировые основы (животные и растительные жиры – свиной жир, гусиный жир, говяжий жир, миндальное масло, абрикосовое, персиковое, подсолнечное, оливковое и др.), жиры гидрогенизированные (продукты промышленной переработки жиров и растительных масел); б) углеводородные основы (вазелин, парафин, петролатум, вазелиновое масло, нафталанская нефть, озокерит, церезин); в) силиконовые (полидиметилсилоновая жидкость, полидиэтилсилоновая жидкость, полиметилфенилсилоновая жидкость, аэросил, эсилон – 4, 5, эсилон – аэросильная основа).

Общим недостатком жировых и углеводородных основ является лёгкая прогоркаемость на воздухе, особенно в присутствии воды. Фармакологическая индифферентность жиров находится в прямой зависимости от их свежести, прогорклые жиры раздражают кожу и слизистые оболочки. Кроме того, жирные основы имеют неприятный запах и пачкающие свойства, снижают скорость высвобождения АФИ, подвергаются микробной обсеменённости, являются дефицитными пищевыми продуктами и непригодны для приготовления мазей, содержащих щёлочи, оксиды и соли тяжёлых металлов.

Гидрофобные основы гарантированно обеспечивают форму МЛС, но сводят к минимуму динамические процессы, связанные с диффузией и высвобождением АФИ, в результате чего ЛС оказываются малоэффективными [104]. При использовании

гидрофобных основ разработчики ЛС должны повышать эффективность препаратов за счет увеличения концентрации АФИ. Кроме того, такие основы препятствуют нормальному функционированию кожи, а в отдельных случаях применение мазей на вазелиновых основах категорически противопоказано.

К гидрофильным основам относят: а) гели высокомолекулярных углеводов и белков (мыльно-глицериновые, крахмально-глицериновые, желатиново-глицериновые, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ); б) синтетические (полиэтиленоксидные основы, полиэтиленовые гели; в) гели неорганических веществ (бетонитовые глины, аэросил); г) фитостериновые гели.

Липофильно-гидрофильные основы: а) абсорбционные (сплавы липофильных основ с эмульгаторами (ланолином б/в, спермацетом, воском); б) эмульсионные (типа м/в, в/м). Однако эта классификация неполно отражает современные представления о вспомогательных веществах, т. к. одно и то же соединение может быть использовано в разных ЛФ [105].

Другая классификация разделяет вспомогательные вещества в зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику ЛФ на такие группы: формообразующие, стабилизирующие, пролонгирующие, солюбилизующие, корригирующие [106].

Но некоторые авторы исключают группу формообразующих веществ, поскольку формообразование, как правило, есть результат совокупного действия нескольких вспомогательных веществ с разными технологическими функциями [97].

Важное значение для создания новых МЛФ имеют полимеры. Полимеры используют как безжировые основы и для стабилизации эмульсий, суспензий. Основными среди предназначенных для этого полимеров являются полиэтиленоксид (ПЭО), поливиниловый спирт, ПВП [105, 107, 108].

Перспективными являются полимерные соединения, молекулы которых содержат несколько типов мономерных звеньев или так называемые сополимеры [109, 110].

Для создания систем доставки АФИ пролонгированного действия наиболее часто применяемыми полимерами являются полимолочная, полигликолевая кислоты, а также полимеры и сополимеры на основе молочной и гликолевой кислот [111].

В результате исследований в области полимеров для пролонгации предложен ряд новых перспективных полимеров, имеющих высокое сродство с биологическими тканями живых организмов и в некоторых случаях – подвергающихся биодеструкции не до свободных кислот, а до спиртов и других, менее агрессивных по отношению к биологическим системам, мономеров. В качестве основы для местных анестетиков применяют биодеструктируемые полиалкилкарбонаты, такие как полиэтиленкарбонат, полипропиленкарбонат, сополимеры этилен- и пропиленкарбонатов [112].

Большими возможностями в качестве биологически совместимых носителей АФИ обладают полиангидриды [113]. Продуктами биодеструкции полиангидридов являются соответствующие дикарбоновые кислоты, которые участвуют в процессах обмена веществ. В результате деструкции модифицированных полиангидридов дополнительно образуются остатки модификатора (например аминокислоты), которые выбирают так, чтобы они усваивались организмом. В этом отношении интересны полиангидриды – сложные эфиры, которые способны подвергаться деструкции с образованием салициловой кислоты, обладающей противовоспалительными свойствами [114].

Значительный интерес вызывают полимерные комплексы, в частности полиионные, формирующиеся при смешении в растворе противоположно заряженных полиэлектролитов [115]. Направленное изменение условий получения таких комплексов (тип и концентрация полимеров, соотношение заряженных фрагментов поликатиона и полианиона, температура и пр.) позволяет получить наночастицы различных типов (наночастицы, мицеллы, наногели, полые наносферы) [115, 116, 117]. В качестве примера можно привести полиионные комплексы на основе поли- γ -глутаминовой кислоты и хитозана, используемые для получения наночастиц, гидрогелей и пленок биомедицинского применения [118].

Ученые Национального университета «Львовская политехника» занимаются синтезом физиологически активных полимеров, являющимся перспективным направлением в создании новых лекарственных субстанций. Они получили гидрофильный продукт взаимодействием нерастворимого есулана с растворимым пероксидсодержащим олигомером ПВП и малеинового ангидрида. Результаты микробиологических исследований свидетельствуют о наличии у них значительной биологической активности по отношению к *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Мyc. luteum* и грибам *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum* [119].

Для практической фармации украинские ученые приводят обобщенную информацию свойств часто используемых эмульгирующих веществ на основе Международных фармакопей, с помощью которой можно целенаправленно подбирать вспомогательные вещества, учитывая медико-биологические требования к разрабатываемому препарату [120].

В качестве загустителей, структурообразующих и смягчающих веществ используют полиэтиленгликоль-400, эмульгатор № 1, ПЭО, ПВП-3, масло касторовое, глицерин, производные метилцеллюлозы [121].

В современной фармации широко используется микрокристаллическая целлюлоза, учитывая ее способность под воздействием высоких сдвиговых напряжений в воде диспергироваться с образованием устойчивых гелеобразных дисперсий [122, 123]. Высокая химическая чистота и физиологическая инертность целлюлозы в сочетании с химической стойкостью, нерастворимость в воде и органических растворителях, отсутствие вкуса, запаха, окраски позволяют использовать его в качестве наполнителя, стабилизатора и эмульгатора в фармацевтической и косметической промышленности [124].

В настоящее время ведётся интенсивный поиск новых вспомогательных веществ с целью увеличения сроков годности препаратов. Добавление различных стабилизирующих веществ обеспечивает высокую эффективность ЛС в течении

длительного времени, что имеет не только большое медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить срок их годности [125].

Наиболее перспективным в этом отношении является создание многокомпонентных композиций с использованием в качестве основообразующих веществ полиэтиленгликоль, ПВП, производных целлюлозы, коллагена. Коллаген может быть получен в виде волокон, плёнок, губок, порошка и гелей различной вязкости. В отличие от других основообразующих и полимерных веществ он водо- и газопроницаем, имеет высокую сорбционную способность по отношению к БАВ, индифферентен, как биополимер имеет высокое сродство с человеческим организмом, легко резорбируется и утилизируется в нём [125].

Сегодня промышленность выпускает не только значительную номенклатуру, но и линейки одного вида вспомогательных веществ, марки которых отличаются размерами частиц, насыпной плотностью, сыпучестью, что позволяет выбирать продукт, обеспечивающий заданные технологические параметры качества, при этом уделяется внимание морфологии частиц и их размерам. Уже в некоторых странах составлена классификация частиц, связывающая форму и рельеф их поверхности с технологическими характеристиками [126, 127, 128].

Перспективными для разработки новых основ для МЛФ признаны гидрогели на основе редкосшитых акриловых полимеров. При нанесении на кожу такие гели образуют тончайшие гладкие пленки, обеспечивая пролонгированный эффект препаратов, более полно и равномерно высвобождают АФИ, хорошо распределяются по слизистой и кожной поверхности, оказывают охлаждающее действие, не обладают токсичностью и раздражающим действием. Аппликации препаратов на гидрогелевой основе эстетичны по внешнему виду, не растекаются, не пачкают одежду, легко смываются водой [129].

Полоксамерные гели используют из-за их уникального свойства, такого как термореактивное гелеобразование веществ *in situ*. Полоксамеры хорошо известны как неионные поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые образуют водные гели,

претерпевающие превращения от состояния низкой вязкости до состояния высокой вязкости в результате повышения температуры (термическое гелеобразование) [130].

Румынские исследователи показали преимущества полоксамера *Lutrol F 127* перед *Carbopol 980* и *Ultrez 10* для содания гелей [131].

В современной дерматологии для лечения гиперкератоза получили широкое распространение гидроксикислоты – альфа-гидрокси-, бета-гидрокси-, полигидроксикислоты, а также так называемые бионовые кислоты, так как они обладают не только отшелушивающим действием, но и специфической активностью. Альфа-гидроксикислоты: гликолевая кислота стимулирует клетки эпидермиса и дермы, молочная – имеет увлажняющее действие, яблочная – стимулирует клеточный метаболизм, винная – хорошо отбеливает и увлажняет, лимонная – обладает антиоксидантным и антибактериальным действием, миндальная – проявляет выраженный антибактериальный эффект. Салициловая кислота (бета-гидроксикислоты) имеет кератолитические, антисептические и противовоспалительные свойства, также угнетает пото- и салоотделение, повышает проницаемость кожи. Из полигидроксикислот все чаще используют глюконолоктон, способствующий укреплению эпидермального барьера и увлажнению кожи, обладающий антиоксидантным действием. К бионовым кислотам относят лактобионовую, мальтобионовую, целлобионовую кислоты. Они являются чрезвычайно гигроскопичными соединениями, в водной среде образуют прозрачный гель [23, 132, 133, 134, 135].

Современные высокомолекулярные соединения (ВМС) (кремофор RH-40, ССМА, *Lutrol F-68*) способствуют повышению адсорбционной активности препаратов [136].

Фармацевтическая технология. Повышение растворимости АФИ в растворителях предполагает значительное увеличение их эффективности. Поэтому важным вопросом фармацевтической технологии является повышение растворимости труднорастворимых АФИ в воде и липидах, поскольку их биологическая доступность в

значительной степени зависит от размера частиц и степени коагуляции. Чем меньше радиус частицы, тем меньше энергия адсорбции, которая выражает прочность закрепления частицы на межфазной поверхности. Поэтому слишком маленькие частицы не закрепляются на поверхности. Экспериментально показано, что частицы размером менее 100 нм закрепляются на поверхности в/м только в агрегированном виде [137]. Связь агрегации частиц и эмульсионной стабильности объясняется повышенными реологическими характеристиками межфазных пленок [138].

Размеры частиц влияют не только на транспортную функцию и специфичность АФИ, но и на скорость их выделения из организма при прочих равных условиях [139, 140].

Также повысить растворимость АФИ можно за счет использования соразтворителей (бензилбензоат, бензиловый спирт, пропиленгликоль (ПГ), ПЭО и др.), гидротропных средств (мочевина, натрия салицилат и др.), а также явления солюбилизации и комплексообразования [141].

Индийские ученые для повышения биодоступности труднорастворимых АФИ используют перспективную методику гомогенизации высоким давлением с целью получения наносuspензий. Наносuspензии состоят из чистого труднорастворимого в воде АФИ без матричного материала, суспендированного в дисперсии [142].

Сотрудники Египетского Университета с целью повышения растворения альбендазола использовали технику распылительной сушки – метод бинарной смеси с *Kollicoat IR* и ПВП [143].

Польские ученые показали, что разработанная ими и полученная диспергированием система твердой дисперсии клотримазола с *Pluronic F127* в соотношении 60 : 40 повышает скорость растворения АФИ [144].

В Украины также работают в области создания твердых дисперстных систем. Так, учеными НМАПО имени П. Л. Шупика созданы комплексы немисулида, милоксикама, ибупрофена, полученные методом соосаждения с полиэтиленгликолем 6000,

Колидоном 25, β -циклодекстрином, растворимость которых повышается по сравнению с чистыми субстанциями [145].

Важнейшей проблемой в фармацевтической технологии является стабилизация ЛС. Связано это с тем, что АФИ под воздействием химических (гидролиз, омыление, окисление, полимеризация и др.), физических (испарение, изменение консистенции, расслаивание, укрупнение частиц) и биологических (прокисание и др.) явлений изменяют свои свойства. С этой целью для стабилизации гомогенных МЛС широко используют различные химические (добавление стабилизаторов, антиоксидантов, консервантов и т. д.) или физические (использование неводных растворителей и др.) методы [146]. Для стабилизации гетерогенных лекарственных систем (суспензии, эмульсии) используют загустители и эмульгаторы в виде ПАВ и ВМС [147, 148].

Перспективными для получения эмульсионных основ в производстве МЛС являются современные силиконовые эмульгаторы – эластомеры Dow Corning, которые уже перешагнули границу понятия вспомогательных веществ благодаря увлажняющим, смягчающими и другим свойствами [149].

Также для стабилизации дисперстных систем (эмульсий) используют тонкодисперстные порошки, это обусловлено физико-химическими свойствами и явлениями (энергия абсорбции, капиллярное давление, стерическое и электростатическое отталкивание между слоями, упругость сетки-структуры, образуемой твердыми частицами) [150, 151, 152, 153].

С другой стороны, для легко растворимых и адсорбирующихся ЛС проблема пролонгации времени высвобождения, снижения пиковых концентраций остается сложной задачей, для решения которой разработаны различные методы (создание контейнеров, химическая модификация и др.) [90].

Сегодня зарубежные ученые активно применяют передовые технологии создания наноэмульсий с использованием различных вспомогательных веществ. С помощью ультразвука производят наноэмульсии из лауриновой кислоты с размером капель масла

около 100 нм. Используют также методику струи высокого давления для создания наноэмульсий кокосового масла [154, 155].

Таким образом, развитие физики, химии, биохимии определяет стремительное развитие в области фармации. Варьируя различные сочетания вспомогательных веществ, можно регулировать силу и продолжительность терапевтического действия МЛС, регулировать биодоступность АФИ, влиять на их накопление в тканях и на процесс элиминации. Основная тенденция развития производства МЛФ связана с использованием все более эффективных АФИ, современных вспомогательных веществ и созданием на их основе комбинированных препаратов, предназначенных для лечения определенных заболеваний, учитывая их этиологию и патогенез.

По материалам главы опубликовано [156, 157, 158, 159].

Выводы к главе 1

1. Изучена актуальность проблемы грибковых поражений кожи. Обобщены данные литературы, характеризующие патологические особенности дерматомикозов и современные аспекты их лечения.

Отмечено, что чаще всего для лечения грибковых заболеваний кожи используют лекарственные средства местного действия. Наиболее распространенными противогрибковыми средствами являются препараты группы азолов. Учитывая патологический процесс осложненных дерматомикозов, целесообразным является применение мягких лекарственных средств комплексного действия на основе антимикотиков, антимикробных препаратов, кератолитиков, глюкокортикоидов.

2. Маркетинговое исследование дерматологических лекарственных средств (группа D) на фармацевтическом рынке Украины свидетельствует, что их ассортимент составляет 366 торговых названий, среди которых 58,2 % – препараты зарубежного

производства. По виду дисперсной системы основной сегмент рынка составляют мази и кремы, 143 и 109 торговых наименований соответственно.

Установлено, что многокомпонентные лекарственные средства составляют 21 % от всего арсенала дерматологических препаратов, преимущественно зарубежного производства (74,8 %). Анализ выявил ниши лекарственных средств фармацевтического рынка Украины, которые недостаточно заполнены украинскими производителями.

Проведенный анализ ценовой политики фактических предложений дерматологических лекарственных средств в аптечных учреждениях Украины установил, что цены на импортные препараты в 1,7–2,2 раза выше, чем цены на лекарственные средства украинского производства, которые дорогостоящие, что снижает доступность лечения для всех слоёв населения.

3. Доказана перспективность создания и внедрения в медицинскую практику новых мягких лекарственных средств комплексного действия для лечения грибковых поражений кожи с использованием активных фармацевтических ингредиентов, имеющих противогрибковую активность и одновременно действующих на сопутствующую бактериальную микрофлору, обладающих противовоспалительным и кератолитическим эффектами.

ГЛАВА 2

ОБОСНОВАНИЕ ОБЩЕЙ МЕТОДОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

2.1 Выбор методологии исследований

Дерматомикозы часто осложнены гиперкератозом, чему способствует ряд причин, в том числе возраст, эндокринологические заболевания и т. д. Достаточно сложным является выбор противогрибковой терапии, которая давала бы излечение на длительный срок, была удобной для пациента (комплаенс) и имела минимальный побочный эффект [42]. Поэтому поиск и разработка новых эффективных МЛС являются актуальными.

Согласно современным требованиям, основу для МЛС необходимо подбирать с учетом назначения препарата, его эффективности, безопасности, биодоступности АФИ, совместимости компонентов препарата, реологических свойств, физико-химической и микробиологической стабильности. Кроме того, при разработке технологии ЛС необходимо учитывать требования к его производству: экономичность энергозатрат и оборудования, минимальность стадий технологического процесса, воспроизводимость и надежность технологии производства [160, 161].

Маркетинговые исследования ЛС, которые применяются для лечения дерматомикозов, является первым этапом разработки препарата, дающим представление о степени заполненности фармацевтического рынка, об аналогах и перспективах разрабатываемого ЛС.

Для последующего этапа четкого обоснования и экспериментального подтверждения выбора состава и технологии нового ЛС нами разработан план научного исследования:

- 1) выбор АФИ и вспомогательных веществ, эффективно влияющих на течение заболевания [162];

- 2) определение оптимальной концентрации АФИ и вспомогательных веществ;
- 3) разработка рациональной технологии и определение критических точек технологического процесса;
- 4) исследование физико-химических, микробиологических, фармакологических свойств ЛС;
- 5) установление спецификационных характеристик качества ЛС и разработка НТД;
- 6) изучение стабильности ЛС, обоснование условий хранения, срока годности, вида упаковки;
- 7) проведение биофармацевтических исследований разработанных ЛС;
- 8) проведение и интерпретация результатов фармакологических исследований ЛС.

Фармацевтическую разработку ЛС необходимо проводить с учетом медико-биологических требований к разрабатываемому препарату и особенностей его применения. С целью воздействия на основные этапы патогенеза заболевания и достижения оптимального фармакотерапевтического эффекта (противогрибкового, антимикробного, противовоспалительного и кератолитического) в состав разрабатываемых МЛС включены АФИ, хорошо зарекомендовавшие себя в дерматологической практике, а именно: клотримазол, метронидазол, бетаметазона дипропионат и мочеви́на (табл. 2.1).

Выбор этих АФИ основан на анализе литературы [23, 42, 163, 164] и листов назначения больных дерматомикозами препаратов местного применения. О целесообразности объединения вышеупомянутых АФИ в одной ЛФ для лечения дерматомикозов получены заключения профессорско-преподавательского состава НМАПО имени П. Л. Шупика: кафедры дерматовенерологии (профессор Л. Д. Калюжная) и кафедры промышленной, клинической фармации и клинической фармакологии (профессор Г. Н. Войтенко) (Приложения А1 – А2).

Таблица 2.1

Фармакологический анализ АФИ в составе МЛС

АФИ	Фармакологический эффект/спектр действия	Показания к применению
1	2	3
Клотри-мазол	Противогрибковый препарат местного действия из группы производных имидазола. <i>In vitro</i> имеет широкий спектр действия, включая все патогенные грибы, в частности: дерматофиты (<i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Microsporum sp.</i> , <i>Trichophyton sp</i>) бластомикозы и плесневые грибы (<i>Candida sp.</i> , <i>Cryptococcus neofo Torulosis sp.</i> , <i>Aspergillus sp.</i> , <i>Cladosporium sp.</i> , <i>Madurella sp.</i>), диморфные грибы (<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>), а также актиномицеты из семейства <i>Nocardia</i> . В малых концентрациях препарат действует фунгистатически, в больших – фунгицидно. Кроме того, обладает антибактериальным (грамположительные микроорганизмы, в частности стафилококки и стрептококки, в меньшей степени коринебактерии), антитрихомонадным (<i>Trichomonas vaginalis</i>), антиамёбным (<i>Naegleria fowleri</i>) действиями	Назначают при микозах кожи, вызванных дерматомицетами, бластомицетами, плесневыми грибами, при микозах кожи с вторичной инфекцией, а также при урогенитальном кандидозе
Метро-нидазол	Препарат имеет противомикробное, антибактериальное, противопротозойное, трихомонацидное, противоязвенное действие. Нитрогруппа молекулы, являющаяся акцептором электронов, встраивается в дыхательную цепь простейших и анаэробов, что нарушает дыхательные процессы и вызывает гибель клеток. Кроме того, обладает способностью подавлять синтез ДНК и вызывать ее деградацию у некоторых видов анаэробов. Активен в отношении <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Giardia intestinalis</i> , <i>Lamblia spp.</i> , а также облигатных анаэробов <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i> , <i>Prevotella</i> и некоторых грамположительных микроорганизмов (<i>Eubacter spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Peptococcus spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i>)	Применяют для лечения розовых угрей, вульгарных угрей, инфекционных заболеваний кожи, жирной себореи, себорейного дерматита, трофических язв нижних конечностей, ожогов, длительно незаживающих ран, пролежней, геморроя, трещин заднего прохода. Также при урогенитальном трихомониазе, неспецифическом вагините различной этиологии

Продолжение таблицы 2.1

1	2	3
Бета-метазон	<p>Синтетический кортикостероид. Обладает сильным противовоспалительным действием. Взаимодействует со специфическими рецепторами в цитоплазме клетки, образующийся комплекс проникает в ядро клетки, связывается с ДНК и стимулирует синтез мРНК, индуцирующей образование белков, в т. ч. липокортина, опосредующих клеточные эффекты. В некоторых клетках (например в лимфоцитах) вызывает супрессию мРНК. Липокортин угнетает фосфолипазу А₂, блокирует либерацию арахидоновой кислоты и биосинтез эндоперекисей, лейкотриенов (способствующих развитию воспаления, аллергии и других патологических процессов). Влияет на все фазы воспаления. Одним из ведущих факторов, который обуславливает противовоспалительный эффект, является ингибирование фосфолипазы А₂ с последующим угнетением образования провоспалительных медиаторов. Кроме того, стабилизирует клеточные мембраны, в т. ч. мембраны лизосом, предотвращает выход лизосомальных ферментов и снижает их концентрацию в очаге воспаления. Тормозит миграцию нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления и их фагоцитарную активность. Улучшает микроциркуляцию, снижает проницаемость сосудов, вызывает вазоконстрикцию капилляров, уменьшает экссудацию жидкости. Обладает противоаллергическим действием</p>	<p>Назначают при коллагенозах, ревматоидном артрите, острой ревматической лихорадке, системной красной волчанке, склеродермии, дерматомиозите. Аллергические заболевания: бронхиальная астма, аллергический ринит, отек Квинке. Дерматозы с аллергическим компонентом: атопический дерматит, воспаление кожи, контактный дерматит, нейродермит, аллергическая экзема, крапивница, герпетический дерматит. Воспалительные заболевания глаз: увеит, хориоретинит, симпатический иридоциклит, центральный ретинит, опоясывающий герпес глаза, неврит. Заболевания мягких тканей: бурсит, синовит, тендосиновит. Геморагические заболевания: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и аллергическая пурпура. Другие заболевания: аденогенитальный синдром, острый подагрический артрит, пузырчатка, язвенный колит, нефротический синдром, эмфизема легких, паралич Белла</p>
Мочевина	<p>Кератолитическое, кератопластическое средство, имеющее бактериостатические и фунгистатические свойства. Мочевина сохраняет влагу и является хорошим пенетратором БАВ, входящих в состав препарата. Местное применение мочевины в виде крема не приводит к ее всасыванию в системный кровоток и повышению содержания азота в организме</p>	<p>Лечение заболеваний кожи, сопровождающихся нарушением кератинизации, – хронической лихенифицированной экземы, нейродермита, атопического дерматита, псориаза (исключая экссудативные формы), себореи, кератомикозов, гиперкератозов, гиперкератотических форм экземы, ихтиоза</p>

В современной дерматологии проблема терапии дерматомикозов с нарушением кератинизации относится к сложным. Важной задачей в уходе за стопами является устранение гиперкератоза (чрезмерного утолщения рогового слоя эпидермиса). Участок гиперкератоза может достигать нескольких сантиметров в толщину и доставляет значительный дискомфорт при ходьбе. Кроме того, гиперкератоз в современном обществе является еще и эстетической проблемой, особенно для женщин.

Применение мочевины для ухода за стопами обусловлено ее кератолитическим и увлажняющим действием. Связывая воду в верхних слоях кожи, мочевина препятствует потере жидкости эпидермисом. При применении препаратов на ее основе происходит смягчение кожи и отслаивание чешуек ороговевшего эпидермиса, что способствует ускорению процессов эпителизации. Являясь низкомолекулярным веществом, мочевина легко всасывается в месте нанесения. Мочевина по своему происхождению является продуктом метаболизма белков, поэтому препараты на ее основе являются низкоаллергенными. В средствах для ухода за сухой, но здоровой кожей рекомендуемая концентрация мочевины составляет 5 %. В более высокой концентрации это вещество оказывает кератолитическое действие [165]. Есть данные об антибактериальном и противогрибковом действии мочевины в зависимости от концентрации [68]. Кроме того, существуют данные о том, что мочевина потенцирует фармакологическое действие (противовоспалительное, сосудосуживающее) бетаметазона дипропионата [68]. Ее слабый анестезирующий эффект способствует снижению зуда и неприятных ощущений в области нанесения МЛС [166]. Предпочтительная концентрация мочевины составляет 3–20 г/100 г композиции, но более предпочтительно от 5 до 12 г/100 г композиции [68].

Учитывая то, что дерматомикозы трудно поддаются лечению и часто требуют длительной терапии, предусмотрено создание не только четырехкомпонентного МЛС на основе клотримазола, метронидазола, бетаметазона дипропионата, мочевины, а и двухкомпонентного – на основе клотримазола и мочевины. Это обусловлено тем, что

рекомендованный курс лечения кортикостероидными препаратами непродолжительный – до 2 недель [167], поэтому целесообразно создание комбинированного двухкомпонентного противогрибкового препарата с кератолитическим действием, с помощью которого можно продолжать лечение после устранения воспалительного процесса. Причем нами предусмотрено уменьшение концентрации кератолитика, но это требует подтверждения микробиологическими исследованиями.

Важным в антимикотической терапии является правильный выбор транспортного средства для АФИ – основы. Биодоступность препарата зависит как от самой ЛФ, так и от других факторов (основа, вспомогательные вещества, способ приготовления и т. д.). Выбор ЛФ зависит от распространенности воспалительного поражения кожного покрова. Так, для оказания поверхностного эффекта применяют пасты, растворы, тогда как для оказания эффекта на более глубоко лежащие ткани (например дерма) применяют мази, кремы, гели при тщательном втирании, компрессы, повязки [168]. Для местного лечения чаще всего применяют ЛС в форме мазей, кремов, спреев, растворов и др. [27, 30].

Основными вспомогательными веществами, входящими в основы МЛС, являются гидрофильно-неводные растворители (ГНР) (ПГ, глицерин и др.), эмульгаторы для эмульсий типа масло в воде (м/в) или вода в масле (в/м), гидрофобные вещества (масло, вазелин), гидрофильные полимеры. Некоторые вспомогательные вещества (ПГ, глицерин, полимеры) в составе основы могут проявлять дегидратационные свойства. Так как разрабатываемые ЛС планируется применять для лечения сухих дерматомикозов, то необходимым медико-биологическим условием является получение основы с мягкой осмотической активностью. Достижению этой цели будет способствовать введение в основу ПАВ [169, 170, 171, 172].

За рубежом МЛС разрабатывают в виде ЛФ, щадяще действующих на кожу и слизистые – это, в основном, мази и кремы на эмульсионных основах 2 рода типа в/м [173, 174]. Обеспечение повышенной резорбции АФИ, поддержание нормального

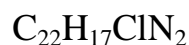
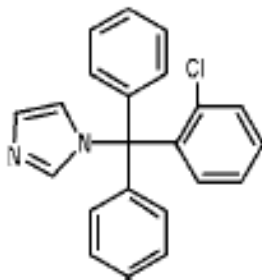
водного баланса кожи (без влияния на тепло- и газообмен кожи), снижение воспалительных явлений оказывают эмульсионные основы 1 рода – м/в, что является перспективным для дерматологических МЛС. Это связано с тем, что при нанесении на кожу они проявляют охлаждающее действие благодаря испарению воды, что положительно влияет на лечение кожных заболеваний. Поэтому в дальнейших наших исследованиях нами будет разработан состав и технология четырехкомпонентного крема с клотримазолом, метронидазолом, бетаметазона дипропионатом и мочевиной и двухкомпонентного крема с клотримазолом и мочевиной на эмульсионной основе 1 рода.

Таким образом, используя системный подход разработанного плана, можно успешно реализовать создание новых эффективных, безопасных препаратов для лечения грибковых поражений кожи, осложненных кератозом, при разных клинических проявлениях (инфекция и воспаление, а также без них), с целью расширения ассортимента украинских препаратов.

2.2 Характеристика объектов исследования

Характеристика активных фармацевтических ингредиентов:

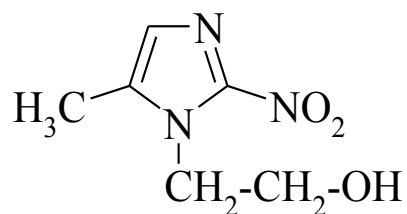
Клотримазол – 1-(о-хлоро- α,α -дифенилбензил)имидазол (Br Ph).



М. м 344,85

Белый кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, хорошо растворим в ПЕГ-400, этаноле, хлороформе.

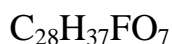
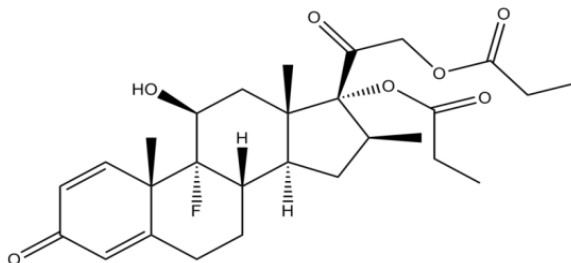
Метронидазол – 2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-этанол (ГФУ).



М. м 171,2

Кристаллический порошок белого или зеленовато-желтоватого цвета, без запаха, горьковатого вкуса. Умеренно растворим в воде, мало в этаноле, растворим в ледяной уксусной кислоте.

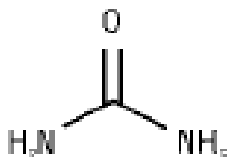
Бетаметазона дипропионат – [(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-fluoro-11-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-17-(2-propanoyloxyacetyl)-6,7,8,11,12,14,15,16-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl] propanoate (ГФУ).



М. м 504.59

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Практически нерастворим в воде, мало – в ацетоне и метилхлориде, умеренно – в 96 %-м этаноле.

Мочевина – карбамид (ГФУ).



М. м 60,06

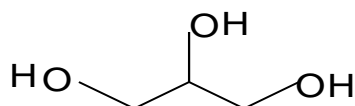
Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы с солоновато-горьковатым вкусом, без запаха. Легко растворим в воде и этаноле. Водные растворы имеют нейтральную реакцию. Растворение в воде происходит с поглощением тепла.

Характеристика вспомогательных веществ:

Эмульгатор № 1. (ВФС 42-2121-92) Ph. Eur. 5. 2004, с. 1239. Сплав спиртов первичных жирных фракций С 16–С 20 с натриевой солью сульфэфиров этих же спиртов. Белая, бледно-желтая тверда масса в виде порошка или пластинок, жирная на ощупь. Практически нерастворим в воде, растворим в эфире и хлороформе. При нагревании смешивается с жирами, растительными и минеральными маслами. Комплексный эмульгатор, чаще используется без добавления других ПАВ.

Гидрофильно-неводные растворители (ГНР).

Глицерин. Пропан-1,2,3-триола (ГФУ).

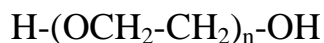


$C_3H_8O_3$

М. м 92,09

Вязкая жидкость, липкая на ощупь, прозрачная, бесцветная, сладковатого вкуса, без запаха; температура кипения 290 °С; показатель преломления от 1,479 до 1,475. Смешивается в любых соотношениях с водой, этанолом, метанолом, ацетоном, нерастворим в хлороформе и эфире, растворим в их смесях с этанолом. Поглощает влагу из воздуха (до 40 % по массе). При смешивании глицерина с водой выделяется тепло и происходит контракция (уменьшение объема).

Полиэтиленоксид-400. Макрогол 400, ПЭО-400 (ГФУ).



$n = 8-10$

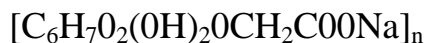
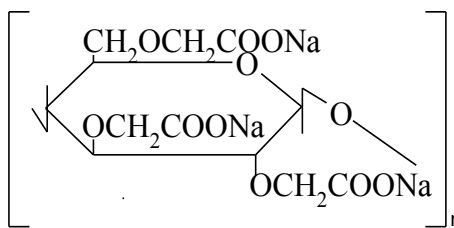
М. м. 375–450

Смесь полимеров (продукт полимеризации оксида этилена с водой или продукт поликонденсации этиленгликоля), сгруппированных во фракции по молекулярной массе.

Прозрачная, вязкая, бесцветная или почти бесцветная жидкость, очень гигроскопична, со слабым характерным запахом. Смешивается с водой, легко растворим в этаноле, ацетоне и хлористом метиле, практически нерастворим в

жирных и минеральных маслах.

Натрий-карбоксиметилцеллюлоза. (Na-КМЦ) (ФС 42-1242-96), (Ph.Eur.5.5).



М. м. до 14 000

Соль простого эфира целлюлозы и гликолевой кислоты, полученная взаимодействием щелочной целлюлозы с монохлоруксусной кислотой или ее натриевой солью. Na-КМЦ – порошкообразное или волокнистое вещество белого или слегка желтоватого цвета, без запаха и вкуса. Растворяется в холодной и горячей воде с образованием растворов большой вязкости.

Масляная фаза.

Масло вазелиновое (ГФУ).

Очищенная смесь жидких насыщенных углеводородов, полученная путем переработки нефти. Бесцветная, прозрачная, маслообразная жидкость, почти без вкуса и запаха. Практически нерастворима в воде, растворима в эфире и углеводородах, слабо растворима в этаноле.

Водная фаза.

Вода очищенная (ГФУ).



М. м 18,02

Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса, рН от 5,0 до 7,0.

2.3 Методики технологического контроля мягких лекарственных средств

Оптимальную стратегию по созданию современных ЛС можно выработать только на базе тщательно спланированных технологических и биофармацевтических

экспериментальных исследований и квалифицированной интерпретации полученных данных.

При выполнении работы были использованы современные фармакотехнологические, физико-химические, структурно-механические, микробиологические и фармакологические методы исследования, позволяющие оценивать качество готовых ЛФ.

Для проведения контроля качества образцов разработанных ЛФ придерживались рекомендаций и методик, приведенных в ГФУ I издания, раздел «Мягкие лекарственные средства для местного применения» [175] и Дополнений 1, 3, 4 [176, 177, 178].

Описание. Контролировали внешний вид и характерные органолептические свойства образцов (цвет, запах, консистенцию и т. п.). Исследуемые ЛС контролировали на предмет наличия прогорклого запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегация частиц, расслоение).

Определение однородности. Определение проводили по методике, приведенной в ГФУ (I изд., стр. 511). Брели четыре пробы каждого образца по 20–30 мг каждая, размещали по две пробы на предметное стекло, накрывали вторым предметным стеклом и крепко прижимали до образования пятен диаметром около 2 см.

Полученные пробы рассматривали невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаз). Образец считали однородным, если во всех четырех пробах не выявляли видимых частиц, посторонних включений и признаков физической нестабильности: агрегации и коалесценции частиц, коагуляции. Если одна из проб не выдерживала испытания, определение проводили дополнительно еще на восьми пробах, при этом все восемь проб должны были выдерживать тест.

Определение термостабильности эмульсионных систем проводили согласно ГОСТу 29188.3-91 [179]. Для определения брали 5–6 стеклянных пробирок диаметром 15 мм и высотой 150 мм. Пробирки наполняли 8–10 мл исследуемых образцов и помещали их в термостат марки ТС-80М-2 с температурой $(42,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ на 7 суток.

После этого образцы переносили на 7 суток в холодильник с температурой (6 ± 2) °С и затем в течение 3 суток выдерживали их при комнатной температуре. Стабильность определяли визуально – если ни в одной из пробирок не наблюдали расслоения, то образец считали стабильным.

Определение коллоидной стабильности эмульсионных систем проводили согласно ГОСТу 29188.3-91. Для проведения теста использовали лабораторную центрифугу с набором пробирок, ртутный термометр с интервалом измеряемых температур от 0 до 100 °С и ценой деления 1 °С, а также секундомер и водяную баню. Пробирки наполняли на 2/3 объема (примерно 9 г) исследуемыми образцами (так, чтобы массы пробирок с препаратом не отличались более чем на 0,02 г) и взвешивали с точностью до 0,01 г. Затем пробирки помещали в водяную баню при температуре ($42,5 \pm 2,5$) °С на 20 минут, после чего насухо вытирали с внешней стороны и размещали в гнездах центрифуги. Центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 6 000 об/мин (относительная сила центрифугирования при этом составляла около 5 000 g) [180].

Образец считали стабильным, если после центрифугирования в пробирках не наблюдали расслоения. Если хотя бы в одной из пробирок наблюдали расслоение образца или выделение осадка, анализ проводили повторно с новыми порциями. Если при повторном тесте выявляли хотя бы одну пробирку с расслоением, образец считали нестабильным.

Определение рН. (ГФУ, I изд., 2.2.3 стр. 510) [175]. Величина рН является одним из показателей, характеризующим физико-химические свойства МЛС. От его значения зависит стабильность препарата, всасывание лекарственных веществ, индифферентность МЛС по отношению к живым тканям. 2,5 г ЛС (точная навеска) вносили в химический стакан емкостью 100 мл и растворяли в 50 мл воды очищенной при помешивании стеклянной палочкой в течение 10 мин, после чего определяли величину рН полученной водной дисперсии потенциометрически.

Масса содержимого контейнера (согласно ГФУ и Доп. 3) [175, 177]. Десять контейнеров вместе с содержимым взвешивали, каждый отдельно, с точностью до

0,01 г, освобождали от содержимого, промывали горячей водой, тщательно удаляли остатки воды фильтровальной бумагой и снова взвешивали. Масса содержимого каждого контейнера должна соответствовать нормам МКК.

Определение герметичности контейнера проводили в соответствии с требованиями ГФУ (I изд.), Доп. 2 [175]. Отбирали 10 туб с препаратом и тщательно вытирали их внешние поверхности фильтровальной бумагой. Тубы помещали в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживали в термостате при температуре $(60 \pm 3) ^\circ\text{C}$ в течение 8 часов. На фильтровальной бумаге не должно быть потеков препарата ни из одной из туб. Если потеки наблюдаются только из одной тубы, то испытания проводят дополнительно еще с 20 тубами. Если потеки наблюдаются более чем из одной тубы, результаты испытания считают неудовлетворительными. Результаты испытания считают удовлетворительными, если не наблюдают потеков из первых 10 туб или наблюдали потеки только из одной из 30 туб.

Исследование осмотических свойств. Осмотические свойства экспериментальных основ изучали с помощью метода диализа через полупроницаемую мембрану. К нижнему отверстию внутреннего цилиндра диализной камеры прикрепляли полупроницаемую мембрану (целлофановую пленку марки В-8079, ГОСТ 7730-89). Схема диализатора представлена на рис. 2.1.

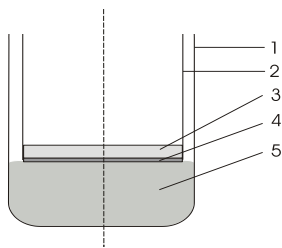


Рис. 2.1 Схема диализатора: 1 – диализная камера; 2 – внутренний цилиндр; 3 – навеска образца; 4 – полупроницаемая мембрана; 5 – вода очищенная

Навеску исследуемого образца (около 10,0 г) равномерным слоем наносили на поверхность полупроницаемой мембраны, площадь которой при диаметре цилиндра

50 мм составляла около 2 000 мм². Внутренний цилиндр вместе с образцом помещали в диализную камеру, в которую заранее наливали определенное количество воды очищенной. Измерение массы внутреннего цилиндра проводили через каждые 60 минут до постоянной массы на аналитических весах с точностью до 0,001 г, предварительно вытерев его с внешней стороны. Испытания проводили при температуре $34,0 \pm 1,0$ °С в термостате ТС-80М-2. Периодически объем воды очищенной в диализной камере доводили до первоначального уровня.

По разнице массы между двумя взвешиваниями определяли количество поглощаемой жидкости.

Изучение реологических свойств образцов осуществляли на ротационном вискозиметре Reotest-2 (США) с циркуляционным водяным обогревателем. Его используют для определения динамической вязкости ньютоновских жидкостей и для проведения широкого спектра реологических исследований неньютоновских систем. Для последних записывали реограмму – кривую текучести, которая отражает зависимость касательного напряжения смещения (τ_r) от градиента скорости смещения (D_r).

Структурную вязкость определяли при температуре $20 \pm 0,2$ °С. Термостатирование осуществляли в термостате ИТЖ-0-03. Температуру определяли лабораторным термометром с ценой деления 0,1 °С.

Брали навеску (25 г) образца модельной системы, вносили в цилиндр (система цилиндров S/S1) и фиксировали показатели вискозиметра на каждой скорости деформации с интервалом времени 30 сек при увеличении скорости вращения цилиндра. На максимальной скорости вращения системы выдерживали в течение 10 мин для полного разрушения их структуры. Затем оставляли эти системы на 10 мин для восстановления структуры основы и снова определяли показания вискозиметра при уменьшении скорости вращения цилиндра.

В результате получали кривую зависимости касательного напряжения сдвига (τ , Па) от градиента скорости (D_r , с⁻¹).

Напряжение сдвига (τ , Па) вычисляли с помощью формулы (2.1):

$$\tau = z \cdot \alpha, \quad (2.1)$$

где z – константа цилиндра прибора (зависит от типа цилиндра), Па;

α – показатель прибора.

Константа цилиндра указана в паспорте прибора.

После вычисления напряжения сдвига при определенных скоростях рассчитывали структурную вязкость исследуемых образцов, используя формулу (2.2):

$$\eta = \frac{\tau}{Dr}, \quad (2.2)$$

где Dr – скорость сдвига, c^{-1} ;

η – структурная вязкость, Па/ c^{-1} ;

τ – касательное напряжение сдвига, Па.

Расчет механической стабильности проводили по формуле (2.3):

$$МС = \tau_1 / \tau_2, \quad (2.3)$$

где τ_1 – касательное напряжение сдвига восходящей части реограммы, Па;

τ_2 – касательное напряжение сдвига нисходящей части реограммы, Па.

Определение намазывания. Намазывание модельных систем определяли при помощи вискозиметра Reotest-2. Брали навеску (25 г), вносили в цилиндр (система цилиндров S/S1), который потом термостатировали при температуре $20 \pm 0,2$ °С на протяжении 20 мин. Проводили определение напряжения сдвига образцов модельных систем при скоростях сдвига 145,8; 218,7 и 243,0 c^{-1} . Для каждой скорости сдвига брали новую навеску исследуемой системы. Показатели регистрировали через 2–4 сек (время, необходимое для нанесения образца на кожу).

Для исследования экструзийных свойств по данным показателей реологических исследований вычисляли коэффициенты динамического разжижения. Для этого осуществляли расчеты при скоростях сдвига 3,0–5,4 c^{-1} , которые соответствуют скорости движения ладони по поверхности кожи при намазывании МЛФ, а также в

диапазоне $27,0-145,8 \text{ с}^{-1}$ – скорость технологической обработки при ее изготовлении (формулы 2.4, 2.5).

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3,0} - \eta_{5,4}}{\eta_{3,0}} \cdot 100\% \quad , \quad (2.4)$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{27,0} - \eta_{145,8}}{\eta_{27,0}} \cdot 100\% \quad , \quad (2.5)$$

где K_{d1}, K_{d2} – коэффициенты динамического разжижения;

η – структурная вязкость при определенных скоростях сдвига.

Дисперсионный анализ эмульсионных систем. Дисперсность является важной характеристикой эмульсионных систем. Этот показатель характеризуется величиной диаметра частиц дисперсной фазы и их фракционным составом.

В работе для определения дисперсных характеристик использовали метод микроскопии. Для облегчения опыта снижали концентрацию дисперсной фазы путем разбавления водой очищенной в соотношении 1:200. Для этого в стакан с 200 мл воды очищенной добавляли 1,0 г исследуемого образца, 1–2 капли 1 %-го раствора метилового оранжевого и тщательно перемешивали стеклянной палочкой до образования однородной системы. Микроскоп МБР-11 (Россия) устанавливали на увеличение 280. Диаметр дисперсных частиц определяли окулярмикрометром. Определение диаметра частиц и их подсчет проводили по таким группам: частицы с диаметром до 3 мкм – I группа, 3–5 мкм – II группа, 5–10 мкм – III группа, более 10 мкм – IV группа. Дисперсность определяли на основе измерения диаметра не менее 1 000 частиц. Содержание частиц каждой группы в процентах рассчитывали по формуле 2.6:

$$X_n = \frac{a_n \cdot 100}{a} \quad (2.6)$$

где X_n – содержание частиц каждой группы в процентах;

a_n – количество частиц каждой группы;

a – общее количество частиц всех групп.

Антимикробная активность. Высвобождение АФИ из основы и, соответственно, их антимикробную активность изучали методом диффузии в агар на густой питательной среде путем сравнения диаметров зон подавления роста тест-микроорганизмов. Метод основан на способности активных веществ диффундировать в агар, на который осуществляется высевание исследуемой тест-культуры [181].

Перечень используемых питательных сред приведен в табл. 2.2.

Таблица 2.2

Перечень использованных питательных сред, растворов и их назначение

№ п/п	Название	Производитель	Назначение
1	Соево-казеиновый агар	MERCK, Германия	Выращивание и проведение испытаний <i>S.aureus</i> и <i>S. epidermidis</i>
2	Сабуро-декстрозный агар	MERCK, Германия	Выращивание и проведение испытаний <i>C. albicans</i>
3	Жидкая тиогликолевая среда с резазурином	MERCK, Германия	Выращивание целевой культуры <i>C. sporogenes</i>
4	Колумбийский агар	Biomerieux, Франция	Проведение испытаний <i>C. sporogenes</i>
5	Буферный раствор с NaCl и пептоном, pH 7,0	OXOID, Англия	Приготовление суспензий тест-микроорганизмов
6	Анаэроостат	MERCK Millipore, Германия	Контейнер для анаэробного инкубирования
7	Анаэрокульт А	MERCK, Германия	Газпак для создания анаэробных условий внутри анаэроостата
8	Анаэротест	MERCK, Германия	Индикатор анаэробных условий

Готовые питательные среды проверяли на соответствие по ростовым, индикативными, селективными свойствам и на стерильность.

В работе использовали стерильные питательные среды, которые отвечали по ростовым, индикативным, селективным свойствам требованиям к ним. Густую питательную среду готовили, следуя инструкции производителя. Питательную среду температурой не выше 45 °С инокулировали соответствующим тест-микроорганизмом в концентрации 10^7 КОЕ/мл, для *Candida albicans* – 10^5 КОЕ/мл. Чашки Петри поочередно помещали на вращающийся столик, благодаря которому питательная среда

равномерно распределяется в чашке Петри, и с помощью дозирующего устройства заполняли инокулированной густой питательной средой. Чашки Петри устанавливали на строго горизонтальную поверхность (выставленную по уровню, без впадин и выпуклостей). Соблюдение этих требований необходимо для получения четких размеров и форм зон подавления роста.

Важным моментом при определении антимикробной активности препарата является толщина агарового слоя в чашке. Она должна составлять $4,0 \pm 0,5$ мм, что достигается при внесении в чашку Петри диаметром 90 мм 20,0 мл агара, диаметром 100 мм – 25,0 мл агара, а диаметром 150 мм – 60,0 мл агара.

В работе использованы эталонные тест-штаммы из американской типовой коллекции культур микроорганизмов (АТСС) (США) (таб. 2.3).

Таблица 2.3

Таксономическая характеристика тест-штаммов

Семейство	Род	Вид	Тест-микроорганизмы
<i>Staphylococcaceae</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 P
		<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228
<i>Saccharomycetaceae</i>	<i>Candida</i>	<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
<i>Clostridiaceae</i>	<i>Clostridium</i>	<i>C. sporogenes</i>	<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404

Для проведения испытаний готовили рабочие культуры тест-микроорганизмов в соответствии с требованиями ГФУ [175]. Тест-микроорганизмы выращивали каждый отдельно на соответствующей питательной среде.

Суспензии тест-микроорганизмов готовили таким образом. Тест-микроорганизмы *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P и *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228 выращивали на поверхности соево-казеинового агара, инкубацию проводили при температуре 30–35 °С в течение 18–24 ч.

Тест-микроорганизмы *Candida albicans* ATCC 10231 выращивали при температуре 20–25 °С в течение 18–48 ч на поверхности Сабуро-декстрозного агара.

Приготовление инокулята. Готовили суспензии микроорганизмов и определяли их оптическую плотность при 550 нм с помощью денситометра Densimat в единицах Мак-Фарланда, пересчитывая полученные показатели по табл. 2.4 для определения концентрации бактериальной суспензии в КОЕ/мл.

Таблица 2.4

Соответствие оптической плотности в единицах Мак-Фарланда концентрации бактерий

Стандарт Мак-Фарланда (цифровое значение на экране прибора)	Бактериальная концентрация суспензии микроорганизмов, КОЕ·10 ⁸ /мл	Оптическая плотность при 550 нм
0,5	1,5	0,125
1,0	3,0	0,250
2,0	6,0	0,500
3,0	9,0	0,750
4,0	12,0	1,000
5,0	15,0	1,250
6,0	18,0	1,500
7,0	21,0	1,750

Количество микроорганизмов в суспензии подтверждали методом прямого посева на поверхность соответствующих густых питательных сред и с последующей инкубацией образцов, как описано выше.

Тест-микроорганизмы *Clostridium sporogenes* ATCC 19404 выращивали в течение 18–24 ч в жидкой тиогликолевой среде с резазурином при температуре 30–35 °С, после чего так и использовали для испытания.

Для определения количества *Clostridium sporogenes* использовали десятикратные разведения в жидкой тиогликолевой среде с резазурином с последующим посевом на поверхность Колумбийского агара.

Результаты проверки свойств используемых тест-микроорганизмов представлены в табл. 2.5

Таблица 2.5

Результаты проверки свойств используемых тест-микроорганизмов

№ п/п	Название микроорганизмов, коллекция	Свойства		
		морфологические	культуральные	биохимические
1	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	соответствуют	соответствуют	соответствуют
2	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 P	соответствуют	соответствуют	соответствуют
3	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC12228	соответствуют	соответствуют	соответствуют
4	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	соответствуют	соответствуют	соответствуют
5	<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	соответствуют	соответствуют	н/п*

Примечание: н/п* – исследований не проводили.

Определение антимикробной активности исследуемых образцов проводили методом диффузии в агар на густых питательных средах, который основан на способности антимикробных веществ подавлять рост микроорганизмов. Зоны подавления роста тест-штаммов микроорганизмов испытываемыми образцами сравнивали с диаметрами зон подавления роста, которые образует референтный образец.

Для испытания использовали нативные образцы.

Соответствующую густую питательную среду температурой 40–45 °С инокулировали микроорганизмами в оптимальной концентрации (10^7 КОЕ/мл питательной среды) и вносили по 20 мл в чашки Петри, размещенные на горизонтальной ровной поверхности до застывания агара.

Количество суспензии вегетативных клеток определяли экспериментально на основании таких критериев: оптимальный рост микроорганизмов; наличие зон подавления роста микроорганизмов.

В застывшей питательной среде с помощью стерильного металлического пробойника с внутренним диаметром 6 мм и наружным диаметром 8 мм делали лунки, в которые с помощью дозатора вносили одинаковое количество исследуемых образцов.

Для уменьшения влияния различий в промежутках времени между внесением исследуемых образцов, которые использовали в опыте, их после внесения в лунки

чашки Петри выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего инкубировали при 36 ± 1 °С в течение 18–24 ч .

Примечание: чашки Петри с *Clostridium sporogenes* ATCC 19404 выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч в анаэробных условиях с последующим инкубированием при 36 ± 1 °С в течение 18–24 ч.

Учет и интерпретацию результатов проводили измерением диаметров зон подавления роста микроорганизмов с точностью до 0,01 мм с помощью электронного штангенциркуля.

Проводили статистическую обработку полученных результатов.

Антиальтеративную активность образцов изучали на модели стандартных кожных ран у крыс. Этот метод является наиболее распространенной моделью для изучения антиальтеративной активности, которая позволяет проследить лечебное действие препарата при альтеративном воспалении и его влияние на заживление ран. Преимуществом этого метода являются стандартные условия формирования ран.

Исследование проводили в соответствии с методическими рекомендациями [182] на белых крысах массой 220–240 г. Стандартные раны кожи диаметром 10 мм и глубиной скарифицированной раны от 1,5 до 5 мм формировали скарификатором под гексановым наркозом. На предварительно депилированной поверхности кожи делали стандартного диаметра и глубины рану путем поворота тесно прижатого к коже скарификатора. Для оценки антиальтеративной активности использовали показатель площади раны (S , мм²), который измеряли планиметрически. По этому показателю рассчитывали процент активности исследуемых ЛС относительно нелеченных животных.

Скорость заживления ран рассчитывали по формуле (2.7).

$$V = \frac{S_y - S_t}{S_y} \cdot 100, \quad (2.7)$$

где V – скорость заживления раны, %;

S_y – начальная площадь раны, мм;

St – площадь раны в день измерения, мм.

Антиэкссудативную активность изучали на модели острого асептического (декстранового и гистаминового) воспаления в соответствии с методическими рекомендациями [182, 183]. Воспаление вызывали двумя вариантами субплантарной инъекции в правую заднюю стопу крыс 0,08 мл 3 %-го водного раствора декстрана (1 вариант) или 0,25 %-го водного раствора гистамина (2 вариант).

Выраженность экссудативного воспаления оценивали онкометрически, измеряя объем лапы в динамике механическим онкометром по А. С. Захаревскому [184, 185]. Этот метод прост, легко воспроизводим, дает возможность получить количественную характеристику результатов для последующей статистической обработки. Прибор дает возможность регистрировать изменение объема лапы в динамике, исключается необходимость использования наркоза исследуемым животным.

Объем стопы регистрировали:

- при декстрановом воспалении – до инъекции (исходный уровень), через 1 ч (на пике отека) и через 3 ч, 5 ч после инъекции флогогена;
- при гистаминовом воспалении – до инъекции (исходный уровень), через 0,5 ч (на пике отека), 1 ч, 2 ч и через 3 ч после инъекции флогогена.

Противовоспалительный эффект (A) оценивали по степени ингибирования прироста отека стопы на фоне исследуемых препаратов по сравнению с контролем и рассчитывали по формуле (2.8):

$$A = \frac{(\Delta V_k - \Delta V_0) \cdot 100\%}{\Delta V_k} \quad (2.8)$$

где ΔV_0 – средний прирост объема отека стопы у леченных животных, мл;

ΔV_k – средний прирост объема отека стопы у нелеченных животных (контрольная патология), мл.

2.4 Качественное и количественное определение активных фармацевтических ингредиентов в составе разработанных лекарственных средств

Разработку методик качественного и количественного определения АФИ в МЛС под условными названиями Бетакарбокломет и Клотрикарб проводили на кафедре клинической биохимии, судебно-медицинской токсикологии и фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования под руководством профессора Г. П. Петюнина.

Идентификация метронидазола в ЛС Бетакарбокломет (*EurPh*). К 1 г ЛС добавляли 1 мл воды, 10 мг цинковой пыли, 2 мл 2 М раствора натрия гидроксида и нагревали в течение 5 мин. Появляется красно-фиолетовая окраска, которая при добавлении разбавленной соляной кислоты переходит в желтую, а при добавлении раствора натрия гидроксида – снова в красно-фиолетовую.

Идентификация клотримазола, бетаметазона дипропионата и метронидазола в ЛС Бетакарбокломет. Идентификацию клотримазола, бетаметазона дипропионата и метронидазола проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Определение осуществляли по методике для количественного определения на хроматографе Agilent 1200 с диодно-матричным детектором (США) в соответствии с условиями ГФУ, 2.2.29, 2.2.46.

На хроматограмме исследуемого раствора, полученного при выполнении методики «Количественное определение клотримазола, бетаметазона дипропионата и метронидазола», время удерживания основных пиков стандартного образца для клотримазола, бетаметазона дипропионата и метронидазола должно совпадать с точностью $\pm 2\%$ со временем удержания пиков исследуемых образцов и составлять 3,73 мин; 16,49 мин и 18,02 мин соответственно (рис. 2.2 и 2.3).

Идентификация клотримазола в ЛС Клотрикарб. Идентификацию клотримазола проводили методом ВЭЖХ. Определение осуществляли по методике, приведенной для

количественного определения, на хроматографе Agilent 1200 с диодно-матричным детектором (США) в соответствии с условиями ГФУ, 2.2.29, 2.2.46 [175].

На хроматограмме испытуемого раствора, полученного при проведении методики «Количественное определение клотримазола», время удерживания основного пика стандартного образца для клотримазола должно совпадать с точностью $\pm 2\%$ со временем удержания пика исследуемого образца и составлять 13,06 мин (рис. 2.4 и 2.5).

Идентификация мочевины в ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб. К 1 г крема добавляли 10 мл воды, нагревали на водяной бане до полного растворения крема и фильтровали. К фильтрату добавляли раствор п-диметиламинобензальдегида с концентрацией 20 г/л в разбавленной хлоридной кислоте. Наблюдается появление ярко-желтого окрашивания.

Методика количественного определения клотримазола, бетаметазона дипропионата и метронидазола в ЛС Бетакарбокломет и клотримазола в ЛС Клотрикарб.

Количественное определение АФИ в ЛС проводили в соответствии с *Eur Ph* методом ВЭЖХ [186].

Раствор внутреннего стандарта. 60 мг стандартного образца (СО) пропилпарагидроксибензоата помещали в мерную колбу емкостью 25 мл, растворяли в 10 мл 96 %-го этилового спирта и доводили объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу емкостью 50 мл, доводили объем раствора 96 %-м этиловым спиртом до метки и перемешивали.

Раствор стандартного образца бетаметазона (для исследования ЛС Бетакарбокломет). 23,1 мг (точная навеска) стандартного образца (СО) бетаметазона дипропионата, что эквивалентно 18 мг бетаметазона, помещали в мерную колбу емкостью 20 мл, растворяли в 10 мл 96 %-го этилового спирта и доводили объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения (для исследования ЛС Бетакарбокломет). 24,0 мг (точная навеска) стандартного образца (СО) клотримазола и 15 мг (точная навеска) стандартного образца (СО) метронидазола помещали в мерную колбу емкостью 50 мл и растворяли в 10 мл 96 %-го этилового спирта. В колбу добавляли 2 мл раствора стандартного образца бетаметазона, 5 мл раствора внутреннего стандарта и доводили объем раствора 96 %-м этиловым спиртом до метки.

Раствор сравнения (для исследования ЛС Клотрикарб). 30,0 мг (точная навеска) стандартного образца (СО) клотримазола помещали в мерную колбу емкостью 50 мл и растворяли в 10 мл 96 %-го этилового спирта. В колбу добавляли 5 мл раствора внутреннего стандарта и доводили объем раствора 96 %-м этиловым спиртом до метки.

Испытуемый раствор (для исследования ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб). 3 000 мг (точная навеска) препарата помещали в мерную колбу емкостью 100 мл, добавляли 5 мл раствора внутреннего стандарта и 45 мл 96 %-го этилового спирта. После этого колбу помещали на магнитную мешалку с подогревом и нагревали до 50 °С, перемешивая до полного диспергирования крема. Охлаждали колбу на ледяной бане до образования устойчивой взвеси. Полученный раствор центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 6 000 об/мин и супернатант фильтровали через тефлоновый фильтр (0,45 мкм), отбрасывая первый миллилитр фильтрата.

По 10 мкл 96 %-го этилового спирта и раствора сравнения хроматографировали на жидкостном хроматографе в градиентных условиях с УФ-детектором, получая не менее 5 хроматограмм для каждого из растворов в таких условиях:

– на хроматограмме 96 %-го этилового спирта не должно наблюдаться системных пиков со временем удержания пиков метронидазола, пропилпарагидроксибензоата, бетаметазона и клотримазола;

– эффективность хроматографической системы, рассчитанная по пиками метронидазола, пропилпарагидроксибензоата, бетаметазона и клотримазола из хроматограмм раствора сравнения, должно быть не менее 2 000 теоретических тарелок;

– коэффициент симметрии пиков метронидазола, пропилпарагидроксибензоата, бетаметазона и клотримазола должен быть в пределах (0,8–1,5);

– колонка размером 250 x 4,6 мм Luna C18 (2) 100А (Phenomenex), с размером частиц 5 мкм или аналогичная, для которой выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы»;

– скорость подвижной фазы – 1 мл/мин;

– детектирование при длине волны – 254 нм;

– температура колонки – 30 °С.

Подвижная фаза А (для исследования ЛС Бетакарбокломет). 4,28 г калия дигидрофосфата безводного и 3,71 г натрия гидрофосфата безводного растворяют водой высокоочищенных и доводят содержание до 1 000 мл этим же растворителем. Подвижную фазу фильтруют и дегазируют подручным методом.

Подвижная фаза В (для исследования ЛС Бетакарбокломет). Ацетонитрил для хроматографии.

Условия хроматографирования (для исследования ЛС Бетакарбокломет) приведены в табл. 2.6.

Таблица 2.6

Условия хроматографирования для исследования ЛС Бетакарбокломет

Время, мин	Подвижная фаза А, % об/об	Подвижная фаза В, % об/об	Режим элюирования
0-6	70	30	Изократический режим
6-15	70 → 10	30 → 90	Линейный градиент
15-19	10	90	Изократический режим
19-20	10 → 70	90 → 30	Линейный градиент
20-26	70	30	Изократический режим

Буферный раствор (для исследования ЛС Клотрикарб). 4,28 г калия дигидрофосфата безводного и 3,71 г натрия гидрофосфата безводного растворяют

водой высокоочищенной и доводят содержание до 1 000 мл этим же растворителем. Буферный раствор фильтруют через нейлоновый фильтр (0,45 мкм).

Подвижная фаза (для исследования ЛС Клотрикарб). Смешивают буферный раствор с ацетонитрилом в соотношении 40/60 (об/об) и дегазируют подручным методом.

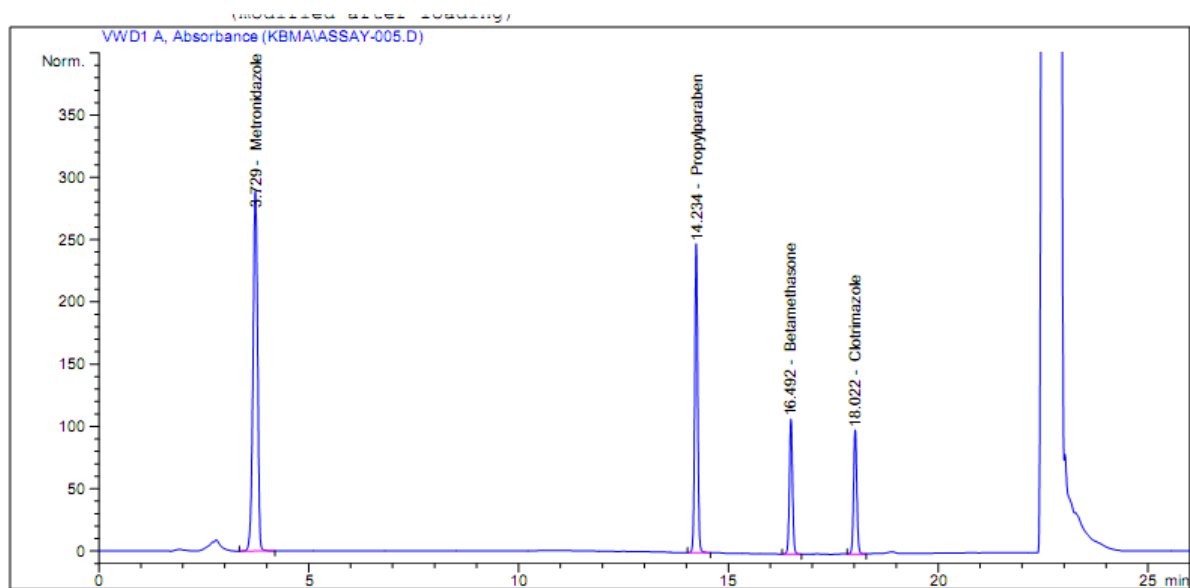


Рис. 2.2 Хроматограмма раствора сравнения для исследования ЛС Бетакарбоклет

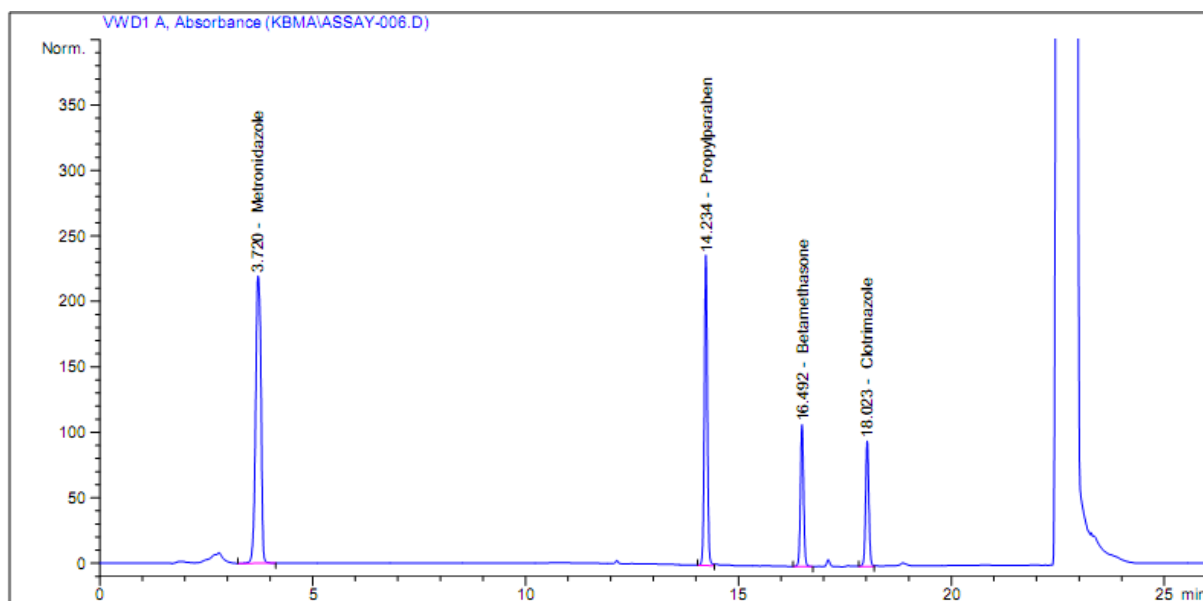


Рис. 2.3 Хроматограмма исследуемого раствора для ЛС Бетакарбоклет

Содержание бетаметазона в 1 г крема (в %) рассчитывали по формуле (2.9):

$$X_1 = \frac{S_1 \times m_0 \times 2 \times 5 \times P}{S_0 \times m_1 \times 20 \times 5} \times \frac{392.46}{504.59} = \frac{S_1 \times m_0 \times P}{S_0 \times m_1 \times 10} \times \frac{392.46}{504.59}, \quad (2.9)$$

где S_1 – среднее значение отношения площади пика бетаметазона к площади пика внутреннего стандарта, рассчитанное из хроматограмм испытуемого раствора;

S_0 – среднее значение отношения площади пика бетаметазона к площади пика внутреннего стандарта, рассчитанное из хроматограмм раствора сравнения;

m_0 – масса навески СО бетаметазона дипропионата, в миллиграммах, взятого для приготовления раствора сравнения;

m_1 – масса навески препарата в миллиграммах;

P – содержание бетаметазона дипропионата в СО, взятом для приготовления раствора сравнения, в процентах;

Содержание бетаметазона дипропионата в 1 г ЛС Бетакарбокломет должно составлять от 0,6175 мг до 0,6825 мг. Указанное содержание бетаметазона дипропионата соответствует содержанию бетаметазона в 1 г крема – от 0,4802 мг до 0,5308 мг ($392,46/504,59$ – коэффициент перерасчета бетаметазона дипропионата в бетаметазон).

Содержание метронидазола/клотримазола (X_2) в препарате (в %) рассчитывали по формуле (2.10).

$$X_2 = \frac{S_1 \times m_0 \times 5 \times P}{S_0 \times m_1 \times 5} = \frac{S_1 \times m_0 \times P}{S_0 \times m_1}, \quad (2.10):$$

где S_1 – среднее значение отношения площади пика метронидазола/клотримазола к площади пика внутреннего стандарта, рассчитанное из хроматограмм испытуемого раствора;

S_0 – среднее значение отношения площади пика метронидазола/клотримазола к площади пика внутреннего стандарта, рассчитанное из хроматограмм раствора сравнения;

m_0 – масса навески СО метронидазола/клотримазола (в миллиграммах),
взятой для приготовления раствора сравнения;

m_1 – масса навески препарата в миллиграммах;

P – содержание метронидазола/клотримазола в СО, взятых для приготовления
раствора сравнения, в процентах.

Содержание метронидазола и клотримазола в 1 г ЛС Бетакарбокломет должно
составлять 4,75–5,25 мг и 7,60–8,40 мг соответственно.

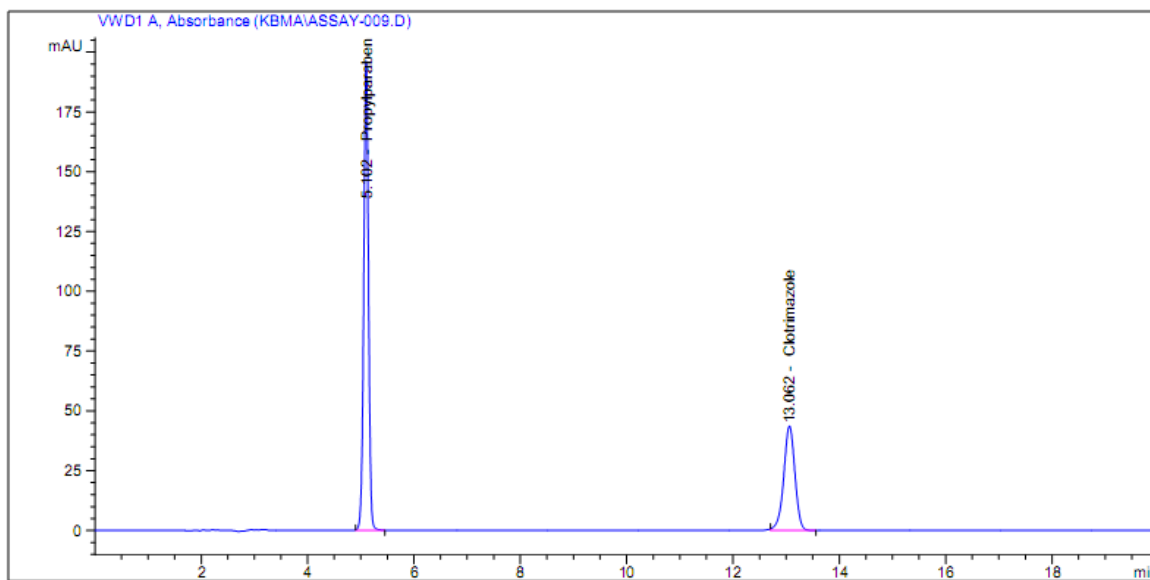


Рис. 2.4 Хроматограмма раствора сравнения для исследования ЛС Клотрикарб

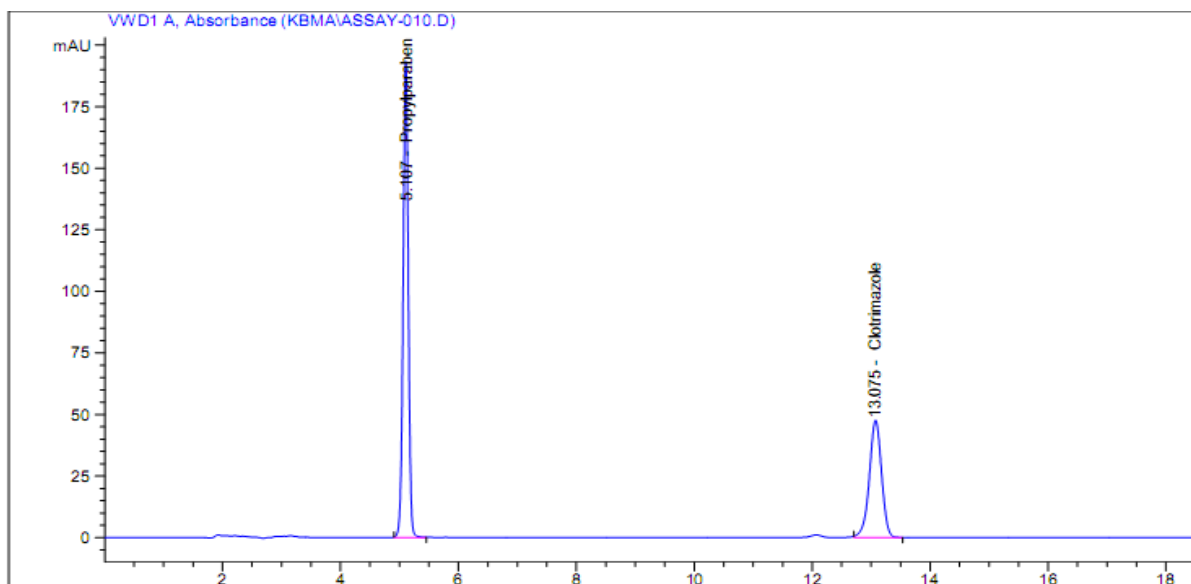


Рис. 2.5 Хроматограмма исследуемого раствора ЛС Клотрикарб

Содержание клотримазола в 1 г в ЛС Клотрикарб должно составлять 9,5–10,5 мг.

Результаты количественного определения бетаметазона дипропионата, клотримазола, метронидазола в МЛС (табл. 2.7), показывают, что содержание бетаметазона дипропионата составляет $0,655 \pm 0,01$ мг/г (при норме 0,6175–0,6825 мг/г), клотримазола – $8,14 \pm 0,12$ мг/г (при норме 7,60–8,40 мг/г), метронидазола – $5,09 \pm 0,12$ мг/г (при норме 4,75–5,25 мг/г).

Таблица 2.7

Количественное содержание АФИ в ЛС Бетакарбокломет

АФИ	Содержание, мг/г	Выявлено		
		мг/г	%	метрологические характеристики
Бетаметазона дипропионат	0,65	0,653	100,46	$X = 100,58$ $S(X) = 0,75$ $SX = 0,34$ $\underline{\varepsilon} = \pm 0,94$ $X \pm SX = 100,58 \pm 0,94$
		0,658	101,23	
		0,646	99,38	
		0,654	100,61	
		0,658	101,23	
		$0,655 \pm 0,01$		
Клотримазол	8,00	8,23	102,87	$X = 101,74$ $S(X) = 1,43$ $SX = 0,64$ $\underline{\varepsilon} = \pm 1,75$ $X \pm SX = 101,74 \pm 1,75$
		8,09	101,12	
		8,02	100,25	
		8,07	100,87	
		8,29	103,62	
		$8,14 \pm 0,12$		
Метронидазол	5,00	5,11	102,20	$X = 101,76$ $S(X) = 2,32$ $SX = 1,04$ $\underline{\varepsilon} = \pm 2,83$ $X \pm SX = 101,76 \pm 2,83$
		5,03	100,60	
		4,92	98,40	
		5,17	103,41	
		5,21	104,20	
		$5,09 \pm 0,12$		

Примечание. Количество измерений $n = 5$; $P = 95$ %.

Установлено, что количественное содержание клотримазола в разработанном ЛС Клотрикарб составляет $10,18 \pm 0,07$ мг/г (при норме 9,50–10,50 мг/г) (табл. 2.8.).

Таблица 2.8

Количественное содержание клотримазола в ЛС Клотрикарб

АФИ	Содержание, м/г	Выявлено		
		мг/г	%	метрологические характеристики
Клотримазол	10,00	10,27	102,70	$X = 101,84$ $S_{(x)} = 0,68$ $S_x = 0,31$ $\underline{\varepsilon} = \pm 0,83$ $X \pm S_x = 101,84 \pm 0,83$
		10,19	101,90	
		10,08	100,80	
		10,20	102,00	
		10,18	101,80	
		$10,18 \pm 0,07$		

Примечание. $n = 5$; $P = 95 \%$.

Количественное определение мочевины в ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб проводили титрометрическим методом. 1 000,0 мг (точная навеска) препарата Бетакарбокломет / 2 000,0 мг (точная навеска) препарата Клотрикарб, что эквивалентно 100 мг мочевины, помещали в мерную колбу емкостью 50 мл и добавляли 20 мл воды высокоочищенной. После этого колбу помещали на магнитную мешалку с подогревом и нагревали до $80-85^\circ\text{C}$, перемешивая до полного диспергирования крема (примерно 20 мин). Охлаждали колбу до комнатной температуры, доводили объем водой высокоочищенной до метки и перемешивали. Полученный раствор фильтровали через фильтр «синяя лента», отбрасывая первый миллилитр фильтрата. 2 мл фильтрата помещали в колбы для сжигания, добавляли 4 г измельченной смеси, состоящей из 100 г дикалия сульфата Р, 5 г меди (II) сульфата Р и 2,5 г селена Р, три стеклянных шарика. Добавляли 5 мл кислоты серной Р таким образом, чтобы она смывала все частицы, прилипшие к горлышку колбы и стекала по

стенкам колбы. Содержимое колбы перемешивали круговыми движениями. Чтобы избежать больших потерь серной кислоты, шейку колбы закрывали неплотно (стеклянной грушевидной пробкой с коротким запаянным отростком). Колбу нагревали, постепенно доводя до кипения с конденсацией паров серной кислоты в шейке колбы; при этом необходимо следить за тем, чтобы верхняя часть колбы не перегревалась. Нагрев продолжали в течение 30 мин. Охлаждали, растворяли твердый остаток, добавляя к смеси осторожно 25 мл воды Р, снова охлаждали и присоединяли к прибору для перегонки с водяным паром. Добавляли 30 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р и сразу начинали перегонку, пропуская пар сквозь смесь. Отгон собирали в приемник, содержащий 15 мл раствора 40 г/л кислоты борной Р, к которому предварительно добавляли 0,2 мл смешанного раствора метилового красного Р и достаточное количество воды Р для того, чтобы конец холодильника был погружен. В конце перегонки приемник опускали таким образом, чтобы конец холодильника находился над поверхностью кислоты. Не следует допускать, чтобы на внешней поверхности холодильника оставалась жидкость из содержимого приемника. Отгон титровали 0,01 М раствором кислоты серной.

1 мл 0,01 М раствора кислоты серной соответствует 0,6006 мг $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$.

Рассчитывали содержание мочевины в препарате (X) в мг/г по формуле (2.11):

$$X = \frac{V \times 50 \times K \times 0,6006}{m \times 2} \quad (2.11)$$

где V – объем 0,01 М раствора кислоты серной, затраченной на титрование;

m – масса навески препарата, г;

K – поправочный коэффициент 0,01 М раствора кислоты серной.

Содержание мочевины в 1 г ЛС Бетакарбокломет должно составлять 95,0–105,0 мг, а в 1 г ЛС Клотрикарб – 47,5–52,5 мг.

Результаты количественного определения мочевины в разработанных МЛС представленные в табл. 2.9, показывают, что содержание мочевины в ЛС Бетакарбокломет составляет $97,68 \pm 0,76$ мг/г (при норме 95,00–105,00 мг/г), в ЛС Клотрикарб – $49,52 \pm 0,79$ мг/г (при норме 47,50–52,50 мг/г).

Таблица 2.9

Количественное содержание мочевины в лекарственных препаратах

Название препарата	Содержание мочевины, мг/г	Выявлено		
		мг/г	%	метрологические характеристики
Бетакарбокломет	100,00	96,7	96,7	$X = 97,68$ $S(\underline{X}) = 0,97$ $SX = 0,34$ $\underline{\varepsilon} = \pm 2,12$ $X \pm SX = 97,68 \pm 2,12$
		98,0	98,0	
		98,7	98,7	
		97,2	97,2	
		97,8	97,8	
		$97,68 \pm 0,76$		
Клотрикарб	50,00	50,6	101,2	$X = 99,04$ $S(\underline{X}) = 1,59$ $SX = 0,71$ $\underline{\varepsilon} = \pm 1,98$ $X \pm SX = 99,04 \pm 1,98$
		50,9	100,2	
		49,2	98,4	
		51,7	97,4	
		49,5	98,0	
		$49,52 \pm 0,79$		

Примечание. n = 5; P = 95 %.

Таким образом, количественное определение АФИ свидетельствует, что содержание клотримазола, метронидазола, бетаметазона и мочевины в разработанных МЛС находятся в допустимых пределах (± 5 %).

По материалам главы опубликованы работы [187, 188].

Выводы к главе 2

1. Теоретически обоснована методология создания мягких лекарственных средств для лечения дерматомикозов, осложненных гиперкератозом с учетом медико-биологических требований.

2. Представлены краткие данные об активных фармацевтических ингредиентах и вспомогательных веществах, которые использовали при разработке и исследовании мягких лекарственных форм.

Предложены методики фармакотехнологических, физико-химических, структурно-механических, микробиологических и фармакологических исследований мягких лекарственных средств, которые позволяют объективно оценить их технологическое качество.

ГЛАВА 3

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

3.1 Обоснование выбора основы

В современных МЛС мазевые основы становятся активным компонентом в обеспечении их терапевтического эффекта. Кроме того, от мазевой основы зависит фармакокинетика, необходимая частота аппликаций и отсутствие/наличие побочного действия [104].

Выбор типа основы. При выборе основы учитывали физико-химическую стабильность, способность к высвобождению АФИ, пенетрации, а также специфическую активность ЛС в зависимости от типа мазевой основы.

Предполагаемая область применения разработанного ЛС – это лечение сухих дерматомикозов, поэтому в данном случае применение гидрофильных полиэтиленоксидных основ не исследовали из-за их высокой осмотической активности и, как следствие, возможного «осмотического шока» здоровых тканей. С другой стороны, для лечения этой патологии применение гидрофобных основ не целесообразно из-за возможного создания «парникового эффекта». Кроме того, такие носители сводят к минимуму динамические процессы диффузии, приводящие к ухудшению высвобождения и пенетрации АФИ [189].

В связи с этим, подбор вспомогательных веществ проводили целенаправленно, ориентируясь на поставленные задачи.

Обоснование природы масляной фазы эмульсии. Эмульсионные основы, как правило, содержат масляную фазу, которая выполняет важную функцию. Так как дерматологические ЛС для лечения сухих дерматозов по потребительским свойствам имеют сходство со средствами по уходу за кожей, то к ним можно сформулировать общие технологические требования. Практически ни одно ЛС по уходу за кожей не обходится без масляной фазы и она определяет функциональные свойства препарата.

Дерматологическая ценность масляной фазы состоит в том, что она способна заменить кожный жир при нарушенном салоотделении и тем самым поддержать нормальный водный баланс кожи, защищать ее от вредных атмосферных воздействий и перепадов температуры [190].

В косметических средствах в качестве масляной фазы используют как природные (оливковое, миндальное, персиковое, подсолнечное, кукурузное, касторовое), так и минеральные масла (масло вазелиновое, парафин, вазелин), а также синтетические масляные добавки (миристилмирилат, изопропилпальмитат, изопропилмирилат, гексилдодеканол и др.).

В эмульсионных ЛС для местной терапии в качестве масляной фазы чаще всего применяют минеральные масла, в частности масло вазелиновое. Его химическая инертность позволяет вводить в состав различные лабильные биологически активные вещества (БАВ) и обеспечивает длительный срок хранения. Это масло относительно легко всасывается и обеспечивает резорбцию ЛС, не повреждает тепло- и газообмен кожи. Оно успешно используется в увлажняющих рецептурах, что обусловлено его способностью образовывать на поверхности кожи тонкую защитную пленку, предупреждающую потерю влаги. Кроме того, масло вазелиновое совместимо с другими видами сырья и образует устойчивые эмульсии со всеми типами эмульгаторов. С точки зрения экономической целесообразности это масло достаточно дешевое, вырабатывается украинской промышленностью, применяется в фармацевтической практике, устойчиво в процессе хранения [189].

В фармацевтической промышленности оптимальная концентрация масляной фазы в фармацевтических эмульсиях чаще всего составляет 20 %. При такой концентрации масла можно получить стойкую эмульсию с удовлетворительными потребительскими показателями и вязко-пластическими характеристиками [104, 189]. Поэтому в наших исследованиях при получении эмульсионных систем в зависимости от потребительских свойств препаратов использовали концентрацию масла вазелинового от 20 % и выше.

Выбор эмульгаторов для стабилизации эмульсионной основы.

Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной системы – важный и ответственный аспект фармацевтической разработки эмульсионного препарата. От правильности его выбора зависит не только стабильность эмульсии, но и её структурно-механические характеристики. Многими исследованиями доказано, что эмульгаторы играют ключевую роль в фармакокинетике эмульсионных препаратов [191, 192]. Наличие ПАВ в составе МЛФ позитивно влияет на процессы всасывания АФИ и способствует проявлению их активности [193, 194].

Физико-химическая стабильность эмульсий типа м/в определяется коллоидно-мицелярными свойствами адсорбционного слоя, образованного эмульгаторами, их структурно-механическими свойствами и способностью создавать просторную ригидную сетку за счет гидрофобных взаимодействий между коагуляционными центрами молекул эмульгаторов [104]. Поэтому объективной характеристикой стабильности эмульсионных систем типа м/в являются исследования их стойкости относительно воздействия температуры и центрифугирования.

Известно, что стабильность, высокую дисперсность и оптимальные вязко-пластические свойства эмульсий обеспечивает использование комплекса эмульгаторов 1 и 2 рода [192]. При выборе эмульгаторов нами исследована зависимость реологических показателей эмульсий от природы, соотношения и количества эмульгаторов.

В качестве эмульгаторов выбрали ПАВ, которые отличаются строением молекул и, соответственно, физико-химическими свойствами и значением показателя гидрофильно-липофильного баланса [189].

Исследовали влияние природы и количества эмульгаторов на структурно-механические свойства эмульсий. В исследованиях эмульгаторы использовали как отдельно, так и в комбинации. Для исследований в качестве эмульгаторов мы использовали эмульгатор 1 рода (м/в) полисорбат-80, эмульгаторы 2 рода (в/м) – глицерина моностеарат (МСГ) (образцы 1–10) и моноглицериды дистиллированные

(МГД) (образцы 11–20) и комплексный эмульгатор № 1 (образцы 21–29) при общей концентрации эмульгаторов 8 %.

Для стабилизации эмульсий часто используют растворы Na-КМЦ в концентрации от 0,5 % до 2 %. Производные целлюлозы относят к неионогенным эмульгаторам, молекулы которых не способны к диссоциации. Водные растворы полимеров Na-КМЦ обладают псевдопластическими свойствами и носят тиксотропный характер, что обусловлено влиянием гелевых центров [195]. В водных растворах Na-КМЦ проявляет поверхностно-активные свойства. В литературе имеются данные о возможности использования ее в качестве эмульгатора [196]. Кроме того, имеются данные, что производные целлюлозы в качестве мазевых основ имеют преимущества перед другими основами, так как они биологически индифферентны, не оказывают раздражающего, алергизирующего действия, способны поглощать экскреторные и секреторные продукты, способствуют наиболее полному высвобождению АФИ из основы [189].

Количественное содержание Na-КМЦ – 1 %, которое обеспечивает оптимальную консистенцию основы и пролонгацию действия, выбрали на основании многолетних технологических и биофармацевтических исследований, проведенных на кафедре фармацевтической технологии и биофармации НМАПО имени П. Л. Шупика [197, 198].

Учитывая растворимость АФИ (клотримазола и бетаметазона дипропионата) в ПЭО-400, а также способность к пенетрации, ввели это вспомогательное вещество в состав основы в концентрации 10 % [172].

Эмульсии готовили классическим способом инверсии фаз. Эмульгаторы вводили в масляную фазу. Способ введения водной фазы в маслянную давал лучшую однородность после гомогенизации и стабильность, чем при введении масляной фазы в водную фазу. Далее проводили гомогенизацию до полного охлаждения эмульсионной основы.

Моделирование технологических свойств, экструзионной способности и удобства нанесения мазей проводили с помощью реологических характеристик. Реологические свойства модельных систем исследовали на вискозиметре Reotest-2 с циркуляционным водяным обогревателем, используя метод последовательного разрушения структуры при переходе от малых градиентов скорости сдвига к большим и обратно при температуре 20 °С (глава 2) [199, 200, 201].

Термическую и коллоидную стабильность проверяли по методикам, описанным в главе 2.

Составы исследуемых модельных эмульсий приведены в табл. 3.1–3.3.

Таблица 3.1

Модельные эмульсии с эмульгаторами полисорбат-80 и МСГ

Вспомогательные вещества	№ модельной эмульсии									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Концентрация, %									
Масло вазелиновое	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Полисорбат-80	0,25	0,5	0,75	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0
МСГ	7,75	7,5	7,25	7,0	6,0	5,0	4,0	3,0	2,0	1,0
ПЭО-400	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Na-КМЦ	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Вода очищенная	61,0	61,0	61,0	61,0	61,0	61,0	61,0	61,0	61,0	61,0

Эмульсионные системы 9 и 10 расслаивались в течение дня после приготовления, поэтому их исключили из дальнейших исследований.

Результаты реологических исследований модельных эмульсий с эмульгаторами полисорбат-80 и МСГ (образцы 1–8) представлены на рис. 3.1.

Эмульсионные системы 19 и 20 расслаивались в течение дня после приготовления, поэтому их исключили из дальнейших исследований.

Результаты реологических исследований модельных эмульсий с эмульгаторами полисорбат-80 и МГД (образцы 11–18) приведены на рис. 3.2.

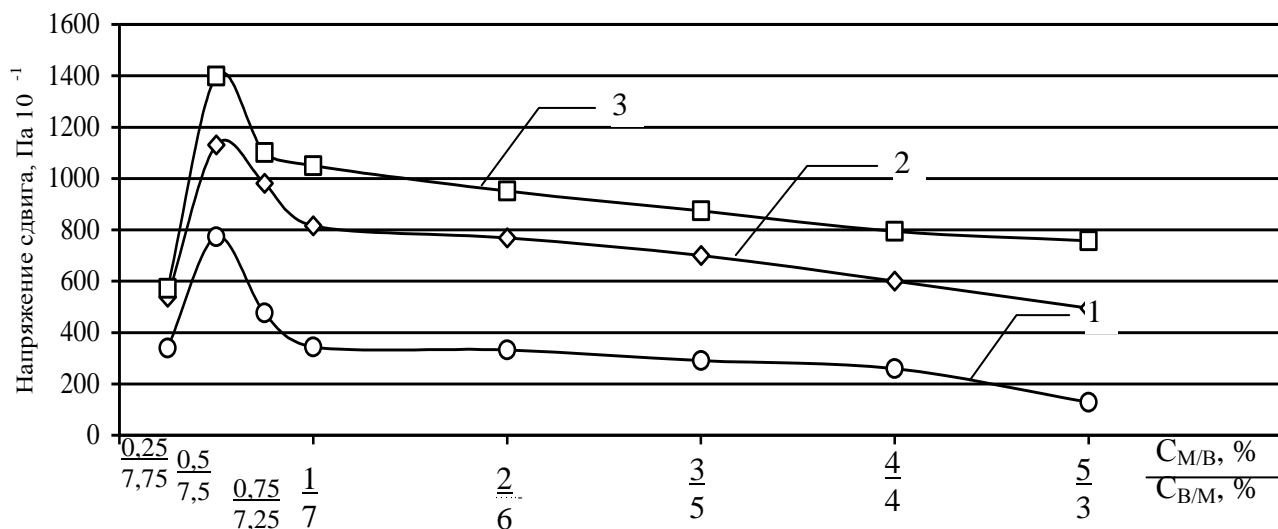


Рис. 3.2 Зависимость напряжения сдвига модельных эмульсий от соотношения концентраций (C) полисорбата-80 и МГД при скорости сдвига 9 с^{-1} (1), $145,8 \text{ с}^{-1}$ (2) и 243 с^{-1} (3)

Как видно из рис. 3.2, при применении комплекса эмульгаторов полисорбат-80 и МГД высокие структурно-механические параметры имеют эмульсии с их соотношением 0,5 % : 7,5 % соответственно. При увеличении в составе эмульсий эмульгатора 2 рода (МГД) реологические параметры резко уменьшаются при всех скоростях сдвига. Таким образом, реологические исследования модельных эмульсий с эмульгаторами полисорбат-80 и МГД показали целесообразность использования их в соотношении 0,5 % : 7,5 % соответственно.

Таблица 3.3

Модельные эмульсии с эмульгатором № 1

Вспомогательные вещества	№ модельной эмульсии								
	21	22	23	24	25	26	27	28	29
	Концентрация, %								
Масло вазелиновое	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Эмульгатор № 1	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0
ПЭО-400	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Na-КМЦ	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Вода очищенная	67,0	66,0	65,0	64,0	63,0	62,0	61,0	60,0	59,0

Результаты реологических исследований модельных эмульсий с эмульгатором № 1 (состав приведен в табл. 3.3) представлены на рис. 3.3.

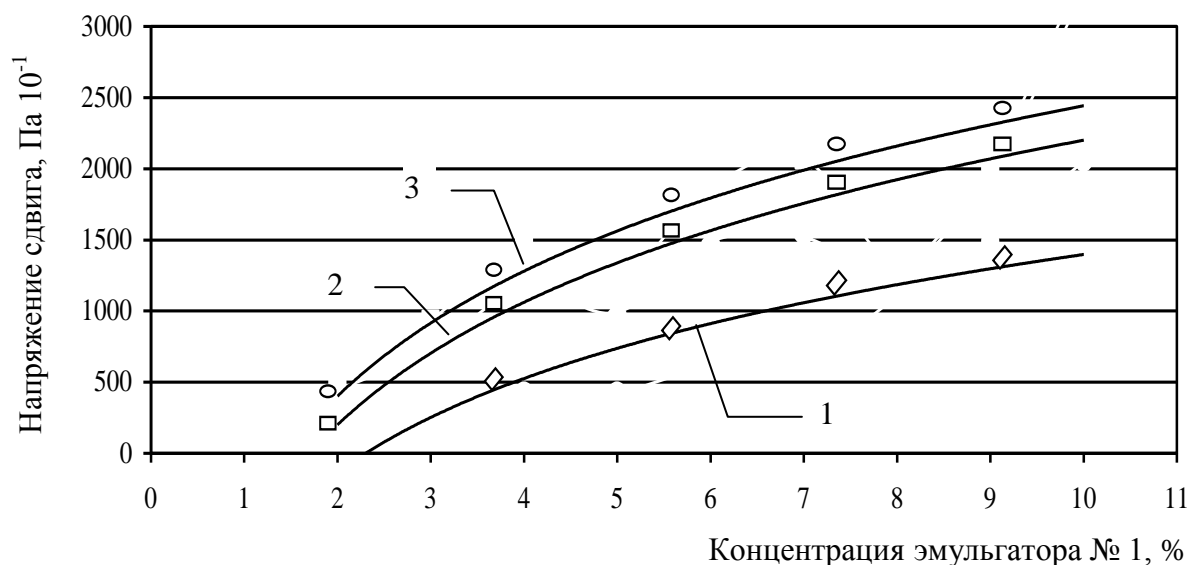


Рис. 3.3 Зависимость напряжения сдвига модельных эмульсий от концентрации (С) эмульгатора № 1 при скорости сдвига 9 с⁻¹ (1), 145,8 с⁻¹ (2) и 243 с⁻¹ (3)

При определении влияния концентрации комплексного эмульгатора № 1 на реологические показатели установлено, что с увеличением содержания эмульгатора в основе структурная вязкость увеличивается нелинейно – максимальное соотношение наблюдается в концентрации 5 %, после чего этот показатель растет медленно. То есть,

оптимальной концентрацией эмульгатора № 1 является 5 %.

Для определения соотношении эмульгаторов строили полные реограммы течения мазевых основ выбранных модельных эмульсий (образец 12 и 24) в координатах скорость сдвига – напряжение сдвига (рис. 3.4).

Полученная зависимость нелинейна, что является подтверждением неньютоновского типа течения мазевых систем. При увеличении скорости сдвига кривые напряжения сдвига плавно увеличиваются, а потом переходят в прямые, что свидетельствует о постепенном полном разрушении структуры. На реограммах низходящие и восходящие кривые (рис. 3.4) создают петлю гистерезиса, что подтверждает тиксотропность исследуемых систем.

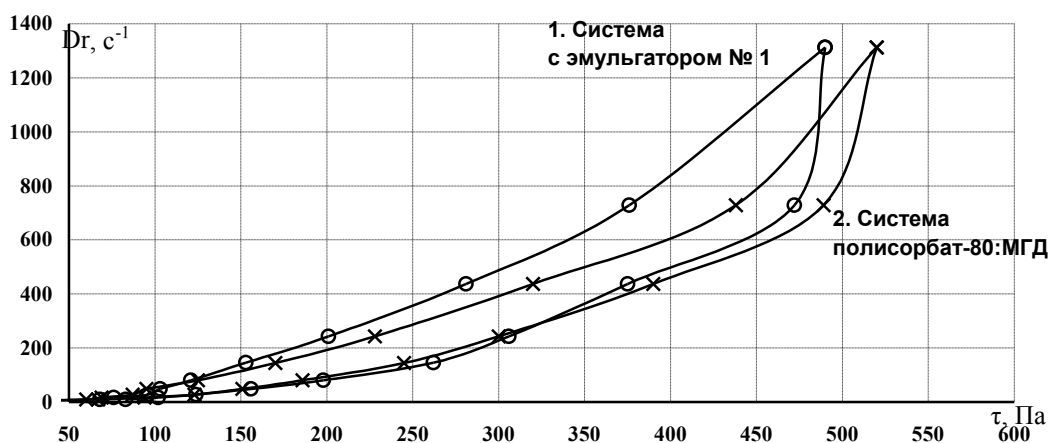


Рис. 3.4 Реограммы течения модельных эмульсий: 1 – эмульсия с эмульгатором № 1 в концентрации 5 % (образец 24); 2 – эмульсия с полисорбат-80 : МГД в соотношении 0,5 % : 7,5 % соответственно (образец 12).

Сравнительные исследования структурно-механических свойств модельных образцов показали целесообразность использования эмульгатора № 1, который обеспечивает способность системы к гистерезису.

Поэтому для последующих исследований нами выбрана модельная эмульсия с эмульгатором № 1 (5 %) (образец № 24, состав в табл. 3.3), реограмма которой входит в реологический оптимум консистенции (рис. 3.5).

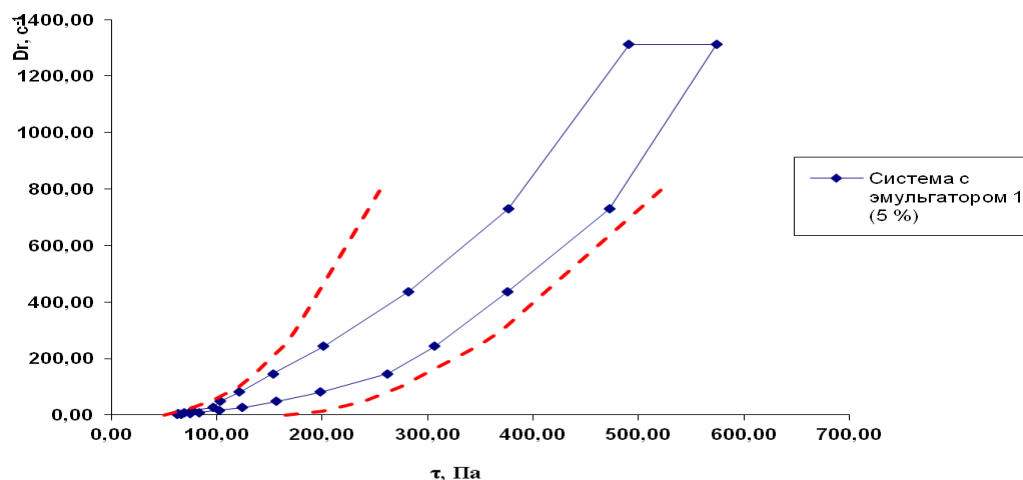


Рис. 3.5 Реограмма модельной эмульсии с эмульгатором № 1 (5 %) относительно оптимума консистенции. АБ и СД – границы реологического оптимума консистенции

Таким образом, изучены структурно-механические свойства эмульсий 1 рода на основе масла вазелинового с разными ПАВ, которые показали, что исследуемые эмульсионные системы представляют собой неньютоновские жидкости – при увеличении скорости сдвига кривые напряжения сдвига плавно растут. Установлено, что оптимальными реологическими параметрами обладает комплекс масла вазелинового с эмульгатором № 1. По результатам экспериментальных исследований определена оптимальная концентрация эмульгатора № 1 для стабильной эмульсионной основы, которая составляет 5 %.

Именно данный комплекс выбрали для последующих исследований по выбору ГНР и их концентраций в основе для обеспечения медико-биологических требований к разрабатываемым препаратам, а именно – мягкой осмотической активности.

Обоснование введение ГНР в состав мазевой основы. Важным специфическим показателем, характеризующим свойства препарата для наружного применения, является его осмотическая активность. Считается, что проявление умеренной осмотической активности препаратами противовоспалительного действия

способствует дегидратации в зоне воспаления. Это приводит к уменьшению отека и ускорению обменных процессов в тканях. Однако высокая осмотическая активность препарата для лечения сухих дерматологических заболеваний может повредить ткани. Учитывая задачу – разработку МЛС для лечения дерматомикозов, осложненных гиперкератозом – основа препарата должна обладать мягкими осмотическими свойствами [202].

Для пролонгированного увлажняющего действия на кожу наносят влагоудерживающие соединения, такие как глицерин, ПГ [203]. Кроме того, за счет увеличения вязкости системы ГНР пролонгируют действие, увеличивая время контакта АФИ с пораженным участком кожи [204].

Предварительными исследованиями, проведенными на кафедре фармацевтической технологии и биофармации НМАПО имени П. Л. Шупика, установлено влияние ПЭО-400, ПГ и глицерола в различных концентрациях от 10 % до 40 % на осмотическую активность. Доказано, что введение в гидрофильную часть эмульсии осмотически активных растворителей значительно повышает дегидратационную способность основы. Наибольшую активность имеют эмульсии, содержащие ПЭО-400, наименьшую – глицерин. Эмульсии с ПГ занимали промежуточное положение [204]. Исследования показали, что осмотическая активность модельных эмульсий через 8 час с ГНР свидетельствует о преимуществе ПЭО-400 в качестве дегидратирующего агента. Увеличение поглощения воды наблюдается с повышением концентрации ПЭО-400 в составе основы. Поэтому выбрана минимальная концентрация ГНР – 10 % при сохранении стабильности эмульсионной системы.

Для получения стабильной эмульсии часто используют комбинации ГНР, поэтому исследовали влияние комбинаций ГНР: ПЭО-400 с глицерином (образец 1); ПЭО-400 с ПГ (образец 2); глицерин с ПГ (образец 3); ПЭО-400 с ПГ и глицерином (образец 4) на осмотические свойства основы. Неводные растворители вводили в готовую эмульсию при температуре 35 ± 5 °С.

Кроме того, учитывали такие показатели качества как однородность и

стабильность при хранении.

Осмотическую активность изучали при температуре 34 ± 1 °С методом диализа через полупроницаемую мембрану (*in vitro*) (глава 2), измерения проводили на протяжении 26 час, через равные промежутки времени.

Результаты исследований приведены на рис. 3.6 и 3.7.

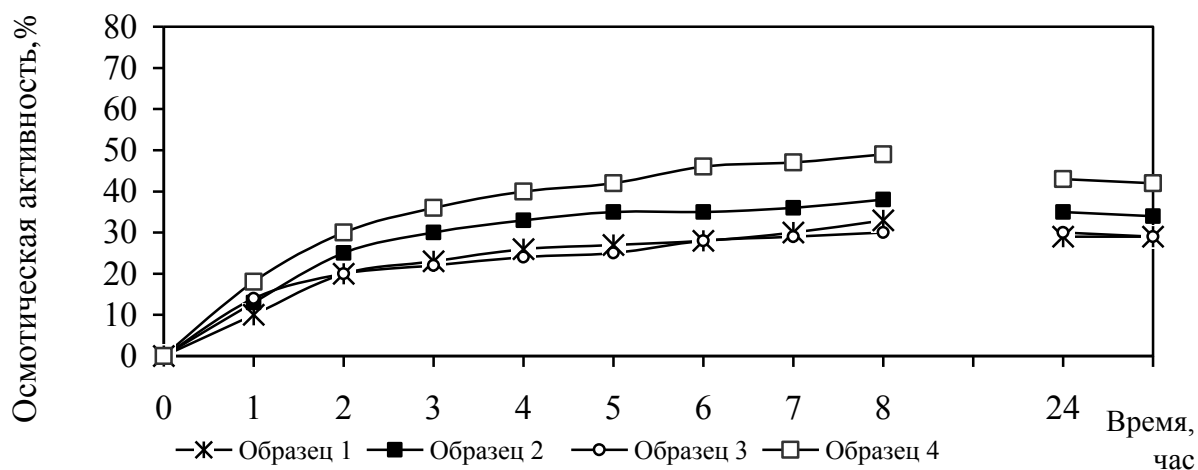


Рис. 3.6 Осмотическая активность модельных эмульсионных основ

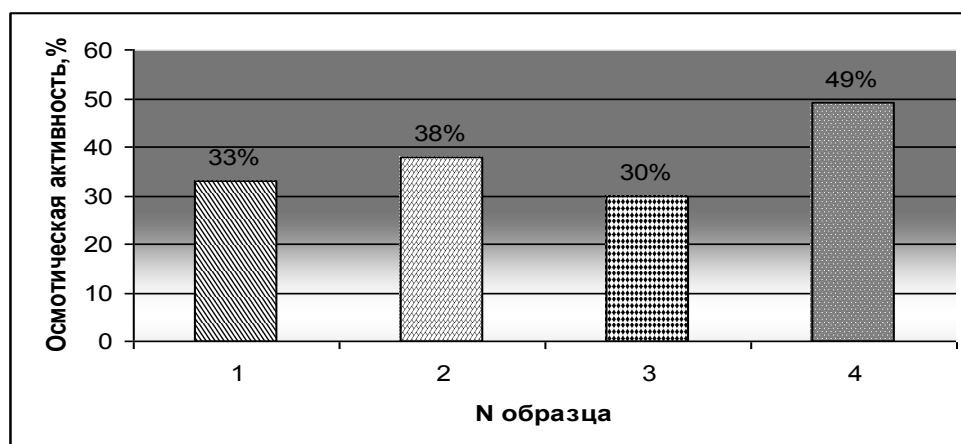


Рис. 3.7 Осмотическая активность модельных эмульсионных основ в зависимости от комбинаций ГНР

Исследования показали, что наименьшую осмотическую активность проявляет комбинация ГНР глицерина с ПГ (30 %), а наибольшую – ПЭО-400 с ПГ и глицерином (49 %). Исследуемые образцы по урону осмотической активности можно распределить

в такой последовательности: образец 4 > образец 2 > образец 1 > образец 3. В связи с тем, что осмотическая активность образцов 1 (33 %) и 3 (30 %) находится практически на одном уровне, для последующих исследований выбрали образец 1, что обусловлено растворимостью АФИ (клотримазола и бетаметазона дипропионата) в ПЭО-400 [172].

ПГ и глицерин в составе основы обеспечивают фазу «обратного осмоса» после завершения фазы активного осмоса. Они обладают пенетрирующим эффектом, позволяющим их молекулам проходить в водную среду через мембрану. При этом они создают в воде собственное осмотическое давление, препятствующее абсорбции неводных растворителей, чем и можно объяснить недолговечность осмотического эффекта. Глицерин проявляет наименьшее влияние на повышение уровня осмотической активности, но используется для улучшения реологических свойств и смягчающего действия на кожу. Поэтому обоснованным является выбор в качестве ГНР в составе основы препарата ПЭО-400 и глицерина в количестве по 10 %.

Таким образом, на основе проведенных структурно-механических и технологических исследований нами обоснован состав эмульсионной основы 1 рода:

Масло вазелиновое	20,0
Эмульгатор № 1	5,0
Полиэтиленоксид-400	10,0
Глицерин	10,0
Na-КМЦ	1,0
Воды очищенной	до 100,0

3.2 Обоснование концентрации клотримазола и метронидазола методом *in vitro*

Обоснование концентрации АФИ в составе основы является одним из наиболее важных этапов фармацевтической разработки препарата.

Исходя из предназначения МЛС для лечения грибковых поражений кожи, осложненных инфекционным воспалением, следующим этапом наших исследований было изучение антимикробной активности образцов с установлением оптимальной концентрации АФИ.

Микробиологические исследования проводили на кафедре клинической иммунологии и микробиологии Харьковской медицинской академии последипломного образования под руководством проф. С. В. Бирюковой согласно методике, приведенной в главе 2 (Приложение В₁).

Таблица 3.4

Состав модельных образцов

Название вещества	№ образца																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Концентрация вещества, %																
Клотримазол	1,0	0,8	0,6	1,0	0,8	0,6	1,0	0,8	0,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	–	–	–
Метронидазол	0,5	0,5	0,5	0,8	0,8	0,8	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	–	–	–
Бетаметазон	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065	0,050	0,055	0,060	0,070	0,075	0,065	0,065	-
Мочевина	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	–	–
ПЭО-400	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Эмульгатор №1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Масло вазелиновое	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Глицерин	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Na-КМЦ	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Вода очищенная	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

Модельные образцы, состав которых приведен в табл. 3.4, были условно разделены нами на три группы: 1–3, 4–6 и 7–9 с концентрацией клотримазола 0,6 %; 0,8 % и 1 % соответственно. В этих образцах количество метронидазола составляло 0,5 % (образцы 1–3), 0,8 % (образцы 4–6) и 1 % (образцы 7–9). Кроме того, изучалось

влияние бетаметазона дипропионата (в концентрациях от 0,05 % до 0,075 % с шагом 0,005 %) на антимикробную активность модельных образцов 10–14.

В состав основы АФИ были введены в виде водного раствора (мочевина), раствора в ПЭО-400 (клотримазол и бетаметазона дипропионат), суспензии с маслом вазелиновым (метронидазол).

В качестве референтного препарата нами использован крем Триакутан (Корпорация «Артериум», Украина), содержащий клотримазола 1 %, бетаметазона дипропионата – 0,064 %, гентамицина – 0,1 %. Препарат представляет собой эмульсионную систему м/в, содержащую метилпарабен, ПГ, трилон Б, минеральное масло, парафин белый, спирт цетостеариловый, макрогол 20 цетостеариловый эфир, натрия дигидрофосфат моногидрат, натрия гидрофосфат, додекагидрат, воду очищенную.

Результаты антимикробной активности образцов представлены в табл. 3.5.

Таблица 3.5

Антимикробная активность модельных образцов ($n = 5$; $p \leq 0,05$)

Тесты-культуры	№ модельного образца									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Триакутан
	Диаметр зон задержки роста тест-культур, мм									
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	10,118 ± 0,031	12,365 ± 0,030	12,239 ± 0,025	9,967 ± 0,026	12,190 ± 0,059	12,068 ± 0,035	13,118 ± 0,037	13,248 ± 0,015	11,862 ± 0,017	14,955 ± 0,017
<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P	8,788 ± 0,041	13,570 ± 0,036	12,248 ± 0,026	10,898 ± 0,016	12,070 ± 0,012	12,005 ± 0,042	11,645 ± 0,023	13,125 ± 0,014	13,117 ± 0,018	16,440 ± 0,061
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	15,258 ± 0,017	20,413 ± 0,021	20,482 ± 0,012	18,003 ± 0,026	20,183 ± 0,012	20,148 ± 0,029	17,278 ± 0,073	17,430 ± 0,047	17,253 ± 0,041	19,898 ± 0,040
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	12,810 ± 0,024	13,398 ± 0,014	11,557 ± 0,057	12,567 ± 0,068	12,983 ± 0,051	11,065 ± 0,065	14,718 ± 0,034	13,390 ± 0,013	14,523 ± 0,048	11,172 ± 0,051
<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404	70,643 ± 0,125	70,460 ± 0,066	69,768 ± 0,047	69,752 ± 0,034	69,717 ± 0,022	71,700 ± 0,045	72,685 ± 0,068	72,738 ± 0,041	71,340 ± 0,052	–

Анализируя представленные данные, можно проследить некоторую закономерность относительно подавления роста тест-культур при исследованиях образцов 1–3, 4–6 и 7–9.

При сравнении образцов 1–3 установили, что наименьшую антимикробную активность проявляет образец 1, образцы 2 и 3 практически одинаково действуют на *S. aureus* ATCC 6538, *S. epidermidis* ATCC 12228 и *C. sporogenes* ATCC 19404. Показано, что снижение концентрации клотримазола приводит к снижению подавления роста на *C. albicans* ATCC 1023 и *S. aureus* ATCC 6538 P. Поэтому для дальнейшего исследования из модельных образцов 1–3 выбрали образец 2.

При анализе образцов 4–6 установили, что с повышением концентрации метронидазола увеличивается антимикробная активность образцов. Поэтому для дальнейших исследований выбрали образец 5. Аналогичная картина наблюдается и при исследовании образцов 7–9, поэтому из этих объектов для дальнейшего исследования выбрали образец 8.

Сравнивая антимикробную активность образцов 2, 5 и 8 видно, что образец 2 проявляет более высокую антимикробную активность, нежели образец 5.

В то же время зоны задержки роста тест-культур образцов 2 и 8 близки по своим значениям.

В дальнейшем, сравнивая антимикробную активность образцов 2 и 8 установили преимущество образца 2 по отношению *S. aureus* ATCC 6538 P и *S. epidermidis* ATCC 12228, а образца 8 по отношению к *S. aureus* ATCC 6538 и *C. sporogenes* ATCC 19404. Но учитывая, что концентрация метронидазола в образце 8 в два раза превосходит его концентрацию в образце 2, а антимикробная активность образцов отличается незначительно, то мы выбрали модельный образец 2.

Анализ полученных данных по исследованию антимикробной активности образца 2 и рефератного препарата показал, что образец 2 проявляет высокую активность по отношению *S. epidermidis* ATCC 12228 и *C. albicans* ATCC 10231, менее активен по отношению к *S. aureus* ATCC 6538 и *S. aureus* ATCC 6538 P, что

объясняется содержанием в препарате сравнения антибиотика гентамицина.

Кроме того, образец 2 высоко активен по отношению к *C. sporogenes* ATCC 19404, что также является важным при лечении грибковых поражений стоп, осложненных бактериальной инфекцией.

Следующим этапом наших исследований стало изучение влияния бетаметазона дипропионата на антимикробную активность выбранного образца 2 (клотримазол 0,8 %, метронидазол 0,5 %, мочевины 10 %).

Анализ результатов исследований модельных образцов 10–14 и 2 (состав образцов приведен в табл. 3.4) показал, что бетаметазона дипропионат не влияет на антимикробную активность образца 2 (таб. 3.6).

Таблица 3.6

Влияние концентрации бетаметазона дипропионата на антимикробную активность модельных образцов ($n = 5; p \leq 0,05$)

№ модельного образца	Тест-микроорганизмы				
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404
	Диаметр зон задержки роста тест-культур, мм				
10	12,243 ± 0,030	12,873 ± 0,032	19,787±0,036	13,177±0,016	69,727 ± 0,076
11	12,282 ± 0,039	12,928 ± 0,023	19,980±0,062	13,230±0,042	70,150 ± 0,072
12	12,307 ± 0,021	13,148 ± 0,012	20,206±0,041	13,300±0,055	70,030 ± 0,026
2	12,365 ± 0,030	13,570 ± 0,036	20,413±0,021	13,398±0,014	70,460 ± 0,066
13	12,405 ± 0,044	13,602 ± 0,049	20,455±0,039	13,408±0,032	69,248 ± 0,027
14	12,413 ± 0,020	13,718 ± 0,020	20,523±0,017	13,387±0,025	69,267 ± 0,041
15	–	–	–	–	27,973 ± 0,036
16	–	–	–	–	34,667 ± 0,038
17 (основа)	–	–	–	–	35,515 ± 0,068

Исследование образцов 15 и 16 (не содержащих клотримазол и метронидазол) показало отсутствие задержки роста тет-культур по отношению к исследуемым

микроорганизмам, за исключением *C. sporogenes* ATCC 19404. Необходимо отметить, что антимикробной активностью по отношению к *C. sporogenes* ATCC 19404 обладает и основа (образец 17), что можно объяснить составом вспомогательных веществ основы [101]. Анализ образцов 15–17 показывает, что мочевины подавляет антимикробную активность относительно *C. sporogenes* ATCC 19404. Но тем не менее основа, содержащая мочевины (образец 15), обладает антимикробной активностью. Сравнивая модельные образцы 16, 17 видим, что бетаметазона дипропионат практически не влияет на антимикробную активность основы относительно *C. sporogenes* ATCC 19404.

Таким образом, на основе микробиологических исследований установлена оптимальная концентрация АФИ для МЛС комплексного действия для лечения грибковых поражений кожи, осложненных кератозом и воспалительным процессом. Оптимальной концентрацией АФИ в креме является: клотримазола – 0,8 %, метронидазола – 0,5 %, бетаметазона дипропионата – 0,065 %, мочевины – 10 %.

Как оговаривалось ранее, учитывая, что дерматомикозы требуют длительного лечения, возникает необходимость создания противогрибкового ЛС с кератолитическим действием. Поэтому следующим этапом наших исследований стало изучение антимикробной активности модельных образцов (17–25) с клотримазолом в зависимости от концентрации мочевины. В модельных образцах количество мочевины составляло 5 % и 10 %, а клотримазола – от 0,6 % до 1 % (табл. 3.7).

В качестве референтного препарата выбран препарат Клотримазол 1 % (ГлаксоСмиткляйн Фармасьютикалз С. А., Польша) (вспомогательные вещества: спирт цетостеариловый, октилдодеканол, полисорбат 60, сорбитан стеарат, спермацет синтетический, спирт бензиловый, вода очищенная), так как в Украине отсутствуют комбинированные препараты клотримазола с мочевиной.

Результаты исследования антимикробной активности модельных образцов представлены в табл. 3.7.

Таблица 3.7

Антимикробная активность модельных образцов ($n = 5; p \leq 0,05$)

№ образца	Состав АФИ, %	Тест-микроорганизмы				
		<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P	<i>S. epidermidis</i> ATCC12228	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404
		Диаметр зон задержки роста тест-культур, мм				
18	Клотримазола 1,0 Мочевины 10,0 Основы до 100	–	–	10,968 ±0,048	9,113 ±0,041	29,387 ±0,067
19	Клотримазола 0,8 Мочевины 10,0 Основы до 100	–	–	10,158 ±0,009	7,812 ±0,033	28,538 ±0,053
20	Клотримазола 0,6 Мочевины 10,0 Основы до 100	–	–	9,967 ±0,058	–	31,287 ±0,027
21	Клотримазола 1,0 Мочевины 5,0 Основы до 100	–	–	11,688 ±0,051	9,011 ±0,029	39,562 ±0,050
22	Клотримазола 0,8 Мочевины 5,0 Основы до 100	–	–	11,348 ±0,034	–	33,303 ±0,064
23	Клотримазола 0,6 Мочевины 5,0 Основы до 100	–	–	10,398 ±0,036	–	45,292 ±0,049
24	Мочевины 10,0 Основы до 100	–	–	–	–	29,087 ±0,041
25	Мочевины 5,0 Основы до 100	–	–	–	–	28,982 ±0,049
17	Основы до 100	–	–	–	–	35,515 ±0,068
	Клотримазол 1%	–	–	8,290 ± 0,027	7,652 ± 0,033	–

Сравнительный анализ антимикробной активности модельных образцов 18–23 показал, что эти образцы не активны по отношению к *S. aureus* ATCC 6538 и *S. aureus* ATCC 6538 P. По отношению к *S. epidermidis* ATCC12228 и *C. albicans* ATCC 10231 при сравнении образцов 18, 19, 20 установлено, что снижение концентрации клотримазола приводит к уменьшению антимикробной активности.

Другая тенденция наблюдается при исследовании образцов 21, 22, 23. Установлено, что снижение концентрации мочевины повышает активность образцов по отношению к *S. epidermidis* ATCC 12228. Образцы 20, 22, и 23, неактивные по

отношению к *C. albicans* ATCC 102314, были исключены из последующего исследования. Сравнение образцов 18 и 21 показало одинаковую антимикробную активность по отношению к *C. albicans* ATCC 102314. Активность по отношению к *S. epidermidis* ATCC 12228 проявляется при меньшей концентрации мочевины. Образцы 24 и 25, содержащие только мочевины, были активны только в отношении микроорганизмов *C. sporogenes* ATCC 19404. Таким образом, состав модельного образца 21 является оптимальным.

При сравнении этого образца с референтным препаратом отмечается его большая активность по отношению к *C. albicans* ATCC 102314, *S. epidermidis* ATCC 12228, *C. sporogenes* ATCC 19404, что предположительно связано со свойствами основы.

Таким образом, при разработке двухкомпонентного МЛС оптимальным является состав образца 21, содержащий клотримазола 1 % и мочевины 5 %.

3.3 Обоснование концентрации бетаметазона дипропионата методом *in vivo*

Обоснование выбора концентрации бетаметазона дипропионата проводили на основании исследований антиальтеративной активности.

Исследования проводили на базе НМАПО имени П. Л. Шупика под руководством проф. Г. Н. Войтенко (Приложение В2). Для проведения исследований на животных получено заключение биоэтической экспертизы (Приложение Б).

Определение антиальтеративной активности разработанных образцов осуществляли на модели стандартных кожных ран у крыс согласно методическим рекомендациям под ред. О. В. Стефанова [182].

Бетаметазона дипропионат в состав основы вводили в растворенном виде в ПЭО-400 в концентрации от 0,05 % до 0,075 % (табл. 3.8). Для корректности опыта использовали экспериментально установленные (метод *in vitro*) концентрации клотримазола (0,8 %), метронидазола (0,5 %) и мочевины (10 %).

Таблица 3.8

Состав модельных образцов, содержащих бетаметазона дипропионат

Группа животных	№ композиции / референтный препарат	Содержание бетаметазона дипропионата, мг/г
1	Контрольная патология	—
2	Образец 1	0,50
3	Образец 2	0,55
4	Образец 3	0,60
5	Образец 4	0,65
6	Образец 5	0,70
7	Образец 6	0,75
8	Триакутан (референтный препарат)	0,64
9	Бетасалик (референтный препарат)	0,64

В опыте все животные были разделены на 9 групп по шесть в каждой. В качестве референтных препаратов использовали Триакутан (Корпорация «Артериум», ОАО «Киевмедпрепарат», Украина) и Бетасалик (в 1 г бетаметазона дипропионата 0,64 мг и салициловой кислоты 30 мг) (ОАО «Киевмедпрепарат», Украина).

Лечение начинали на 2-й день, когда кожные раны были сформированы и имели максимальную площадь, и продолжали лечение в течение двух недель.

Показатель скорости заживления раны является относительным и дает возможность охарактеризовать динамику течения раневого процесса независимо от разницы величины площадей ран у отдельных животных. Расчеты проводили согласно формуле, приведенной в главе 2.

Наблюдение за процессом заживления ран показали, что начиная с 3-го дня эксперимента площадь ран у животных всех групп сокращалась.

Результаты исследований антиальтеративной активности представлены в табл. 3.9.

Как видно из результатов исследования, заживление ран при лечении образцами 4–6 происходило быстрее, чем образцами 1–3. Так, на 5-й день лечения образцами 1, 2, 3 площадь ран уменьшилась в 1,64; 1,67; 1,77 раза соответственно по сравнению с исходными данными и в 1,49, 1,52 и 1,59 раза соответственно по сравнению с площадью ран животных контрольной патологии. По сравнению с ЛС Бетасалик

площадь раны уменьшилась в 1,36, 1,38 и 1,45 раза соответственно. Площадь раны животных при лечении образцами 1, 2, 3 была больше в 1,13, 1,11 и 1,06 раза соответственно, чем при лечении ЛС Триакутан. При этом, при лечении Триакутаном площадь ран уменьшилась в 1,85 раза по сравнению с исходными данными и в 1,69 раза соответственно по сравнению с площадью ран животных контрольной патологии.

Таблица 3.9

Планметрические показатели образцов на модели кожных ран у крыс

Дни лечения	Показатель	Контроль	Триакутан	Бетасалик	№ композиции					
					1	2	3	4	5	6
1-й	Sy	101	100	102	100	100	101	102	101	102
3-й	St	100	74	92	89	87	85	75	75	75
	V	0 %	26 %	10 %	11 %	13 %	16 %	27 %	26 %	27 %
5-й	St	91	54	83	61	60	57	55	53	54
	V	10 %	46 %	19 %	39 %	40 %	44 %	46 %	45 %	47 %
7-й	St	86	30	78	41	37	33	29	28	27
	V	15 %	70 %	24 %	59 %	63 %	67 %	71 %	72 %	73 %
9-й	St	79	5	70	23	18	16	4	4	3
	V	22 %	95 %	31 %	77 %	82 %	84 %	96 %	96 %	97 %
11-й	St	66	–	41	11	10	6	–	–	–
	V	35 %	100 %	60 %	89 %	90 %	94 %	100 %	100 %	100 %
13-й	St	58	–	30	5	3	–	–	–	–
	V	43 %	–	71	95 %	97 %	100 %	–	–	–
15-й	St	47	–	18	–	–	–	–	–	–
	V	53 %	–	82 %	100 %	100 %	–	–	–	–

Примечание: Sy – начальная площадь раны (мм); St – площадь раны в день измерения (мм);
V – скорость заживления ран (%).

Наблюдая в динамике за заживлением ран, которые лечили образцами 1, 2, 3, отметили, что на 9-й день лечения площадь раны уменьшилась в 4,34; 5,56; 6,31 раза соответственно по сравнению с исходными данными и в 3,43, 4,39 и 4,94 раза

соответственно по сравнению с площадью ран животных контрольной патологии. По сравнению с ЛС Бетасалик площадь раны уменьшилась в 3,04, 3,89 и 4,37 раза соответственно. Площадь раны животных при лечении образцами 1, 2, 3 была больше в 4,60, 3,60 и 3,20 соответственно, чем при лечении ЛС Триакутан, при том, что при применении этого референт-препарата раны почти зажили на 9 день. Скорость заживления при лечении образцами 1, 2, 3 на 11 день составила 89 %, 90 %, 94 % соответственно. Полное заживление ран произошло на 13 день при лечении образцом 3, а на 15 день – образцами 1 и 2, что лучше, чем при лечении Бетасаликом, но хуже, чем при лечении Триакутаном.

При анализе результатов лечения образцами 4, 5, 6 установлено, что на 5-й день площадь раны уменьшилась в 1,85; 1,90; 1,88 раза соответственно по сравнению с исходными данными и в 1,65, 1,72 и 1,69 раза соответственно по сравнению с площадью ран животных контрольной патологии. По сравнению с ЛС Бетасалик площадь раны уменьшилась в 1,51, 1,57 и 1,54 раза соответственно. При сравнении с лечением ЛС Триакутан площадь раны почти не отличалась.

На 7-й день лечения образцами 4, 5, 6 площадь раны уменьшилась в 3,52, 3,60 и 3,77 раза соответственно по сравнению с исходными данными и в 2,97, 3,07 и 3,18 раза соответственно по сравнению с площадью ран животных контрольной патологии.

При наблюдении за заживлением ран, которые лечили образцами 4, 5, 6, заметили, что на 9-й день лечения раны почти зажили (3–4 мм). По сравнению с площадью ран животных контрольной патологии площадь раны уменьшилась в 19,75, 19,75 и 25,3 раза соответственно. По сравнению с ЛС Бетасалик, площадь раны уменьшилась в 17,50, 17,50 и 23,33 раза соответственно. На 11-й день лечения раны зажили при нанесении образцов 4, 5, 6 и ЛС Триакутан, что ранее, чем при лечении образцами 1, 2, 3.

Основываясь на анализе полученных данных лечения, из образцов 4, 5, 6, которые проявили большую скорость заживления ран, для дальнейших исследований нами выбран модельный образец 4 (бетаметазона дипропионат 0,065 г), учитывая, что

дальнейшее увеличение содержания глюкокортикоида не давало существенного увеличения лечебного эффекта.

Экспериментальными исследованиями установлено, что скорость заживления ран под влиянием Триакутана несущественно превысила скорость заживления ран у животных, которых лечили образцом 4. Важно отметить, что все модельные композиции выявили большую антиальтеративную активность сравнительно с референтным препаратом Бетасалик. При этом скорость заживления ран на 7 день лечения Триакутаном и образцом 4 составляла 70 % и 71 % соответственно, а полное заживление ран при лечении избранным образцом 4 произошло на 11 день. Но при применении референт-препарата Бетасалик на 7 день скорость составляла 24 %, а на 11 день, когда раны при выбранном образце 4 уже зажили, скорость заживления ЛС Бетасалик составила лишь 60 %.

Таким образом, на основе проведенных фармакотехнологических, микробиологических и фармакологических исследований разработан состав четырех- и двухкомпонентного МЛС (табл. 3.10) для лечения грибковых поражений кожи, осложненных гиперкератозом, под условными названиями Бетакаброкломет и Клотрикарб соответственно.

Таблица 3.10

Состав разработанных мягких лекарственных средств

Ингредиенты (г на 100,0 г)			
Бетакаброкломет (четырёхкомпонентный)		Клотрикарб (двухкомпонентный)	
Клотримазол	0,8	Клотримазол	1,0
Метронидазол	0,5	Мочевина	5,0
Бетаметазона дипропионат	0,065	Масло вазелиновое	20,0
Мочевина	10,0	Эмульгатор №1	5,0
Масло вазелиновое	20,0	Полиэтиленоксид-400	10,0
Эмульгатор №1	5,0	Na-КМЦ	1,0
Полиэтиленоксид-400	10,0	Глицерин	10,0
Глицерин	10,0	Воды очищенной	до 100,0
Na-КМЦ	1,0		
Воды очищенной	до 100,0		

По материалам раздела опубликовано [205, 206, 207, 208, 209, 210].

Выводы к главе 3

1. На основе фармакотехнологических, физико-химических, структурно-механических методов исследования обоснован выбор основы для мягких лекарственных средств – эмульсионной основы 1 рода типа м/в. Установлено, что оптимальными реологическими параметрами обладает комплекс масла вазелинового с эмульгатором № 1. Обосновано введение в состав основы ПЭО-400 и глицерина в количестве по 10 % для обеспечения мягкой осмотической активности.

2. На основе микробиологических (метод *in vitro*) и фармакологических (метод *in vivo*) исследований обоснована концентрация активных фармацевтических ингредиентов для лекарственного средства под условным названием Бетакарбокломет, которая составила: клотримазола 0,8 %, метронидазола 0,5 %, бетаметазона дипропионата 0,065 %, мочевины 10 %.

3. Микробиологическими исследованиями (метод *in vitro*) обоснована концентрация клотримазола и мочевины для лекарственного средства под условным названием Клотрикарб, которая составила 1,0 % и 5 % соответственно.

ГЛАВА 4

ТЕХНОЛОГИЯ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Одним из важных этапов фармацевтической разработки, влияющим на качество конечного продукта, является технология изготовления МЛС [211]. Поэтому на следующем этапе наших исследований разрабатывали технологию МЛС под условными названиями Бетакарбокломет и Клотрикарб.

Эти МЛС – кремы – представляют собой дисперсную систему типа м/в, которая при нормальной температуре имеет неньютоновский тип течения. По определению ГФУ [175] (общая статья «М'які лікарські засоби для місцевого застосування», стр. 507) кремы относятся к гидрофильным системам, а точнее к эмульсионным системам 1 рода (м/в). Бетакарбокломет относится к суспензионно-эмульсионным системам, а Клотрикарб – к эмульсионным.

Технологический процесс обосновывали с определением основных критических точек, которые приводятся в технологических схемах производства (изготовления) разработанных МЛС.

4.1 Обоснование способа введения активных фармацевтических ингредиентов в основу

С целью определения оптимального технологического приема введения АФИ в основу исследовали зависимость способа введения АФИ от антимикробной активности.

Микробиологические исследования проводили методом диффузии в агаровый гель согласно соответствующим рекомендациям и ГФУ (глава 2).

При разработке ЛС Бетакарбокломет учитывали физико-химические свойства АФИ и вспомогательных веществ, в частности растворимость. Мочевина растворима в

воде, поэтому ее вводили в виде водного раствора. Клотримазол и бетаметазона дипропионат растворяли в ПЭО-400 при нагревании (35 ± 5 °С) и вводили в масляную фазу основы. Так как рациональным является введение клотримазола, мочевины, бетаметазона дипропионата в основу в растворенном виде, то представляло интерес изучение влияния вида растворителя для АФИ на антимикробную активность.

Метронидазол в состав основы вводили по типу суспензии с ПЭО-400 (способ 1), маслом вазелиновым (способ 2, способ 4), глицеролом (способ 3). Кроме того, исследовали антимикробную активность образцов при разных способах инверсии фаз: масляную фазу вводили в водную фазу (способ 4), водную фазу вводили в масляную (способ 2).

Результаты исследования антимикробной активности модельных образцов представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Зависимость антимикробной активности образцов от способа введения метронидазола в основу ($n = 5; p \leq 0,05$)

№ образца (способ изготовления)	Тест-культуры				
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P	<i>S. epidermidis</i> ATCC12228	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404
	Диаметр зон задержки роста тест-культур (мм)				
Образец 1 (способ 1)	11,072±0,006	11,857±0,033	16,700±0,039	13,525±0,032	68,507±0,065
Образец 2 (способ 2)	12,365±0,030	13,570±0,036	20,413±0,021	13,398±0,014	70,460±0,066
Образец 3 (способ 3)	10,200±0,008	10,983±0,029	16,283±0,038	11,692±0,021	69,443±0,071
Образец 4 (способ 4)	11,640±0,028	11,920±0,022	16,730±0,027	12,845±0,042	71,587±0,076

Анализ данных табл. 4.1 показал, что модельные образцы 2 и 4 (суспензия метронидазола с маслом вазелиновым) проявили большую антимикробную активность в отношении исследуемых тест-культур, нежели образцы 1 (суспензия с ПЭО-400) и 3 (суспензия с глицерином).

Также сравнивали антимикробную активность образцов в зависимости от инверсии фаз. При сравнении антимикробной активности образцов 2 и 4 установлено, что при способе 2 (водную фазу вводили в масляную) антимикробная

активность незначительно, но выше.

В связи с тем, что разрабатываемый препарат является эмульсионной системой, нами изучены такие показатели как однородность, термо- и коллоидная стабильность [212]. Исследования однородности образцов 2, 4 и их термо- и коллоидной стабильности показали, что модельный образец 2 проявляет термо- и коллоидную стабильность не только непосредственно после изготовления, но и при хранении. Следовательно, оптимальным способом введения метронидазола в состав основы является суспензия с маслом вазелиновым при дальнейшем введении водной фазы в масляную.

Обоснование способа введения клотримазола в основу двухкомпонентного ЛС Клотрикарб проводили методом *in vitro*. Мочевину вводили в растворенном виде в воде, а клотримазол вводили: 1) в растворенном виде в ПЭО-400 (35 ± 5 °С); 2) в виде суспензии с маслом вазелиновым, 3) в виде суспензии с ПЭО-400, 4) в виде суспензии с глицерином.

Таблица 4.2

Влияние способа введения клотримазола на антимикробную активность образцов
($n = 5; p \leq 0,05$)

Тест-микрорганйзмы	Способ введения клотримазола			
	раствор в ПЭО-400	суспензия с		
		маслом вазелиновым	ПЭО-400	глицерином
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	11,732 ± 0,027	10,212 ± 0,023	11,231 ± 0,017	9,398 ± 0,022
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	9,028 ± 0,035	8,045 ± 0,018	8,242 ± 0,024	7,981 ± 0,019
<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404	39,326 ± 0,041	39,031 ± 0,032	39,211 ± 0,038	38,172 ± 0,029

Анализ результатов исследования (табл. 4.2.) свидетельствует, что наибольшей антимикробной активностью по отношению к изучаемым тест-микрорганйзмам, обладает образец при способе 1 – введение клотримазола в растворенном виде в ПЭО-400.

Таким образом, изучение зависимости антимикробной активности образцов от способа введения АФИ показало целесообразность введения АФИ в растворенном

виде. При технологи изготовления ЛС Клотрикарб клотримазол растворяют в ПЭО-400 при нагревании (35 ± 5 °С), а мочевины – в воде очищенной.

4.2 Изучение структурно-механических свойств разработанных мягких лекарственных средств

Для всестороннего изучения разрабатываемого препарата необходимым условием является исследование структурно-механических свойств МЛС, поскольку это дает возможность разработать рациональную технологию их производства. К таким свойствам следует отнести реологические свойства МЛФ и дисперсность масляной фазы [213, 213, 215].

Перед началом проведения исследований визуально анализировали опытные образцы кремов с условным названием Бетакарбокломет и Клотрикарб, которые визуально представляли собой однородные мягкие кремообразные системы белого цвета. Все образцы кремов являлись стабильными и однородными, в них не наблюдалось расслоения липофильной и гидрофильной фазы.

Результаты реологических исследований, проведенных согласно методике, описанной в главе 2, приведены в табл. 4.3 и 4.4.

Таблица 4.3

Реологические показатели МЛС относительно оптимума консистенции

ЛС Бетакарбокломет			ЛС Клотрикарб		
$D\dot{\gamma}$, c^{-1}	Напряжение сдвига, Па	Эффективная вязкость, Па·с	$D\dot{\gamma}$, c^{-1}	Напряжение сдвига, Па	Эффективная вязкость, Па·с
1	2	3	4	5	6
3	71,75	23,92	3	54,53	18,18
5,4	86,10	15,94	5,4	67,16	12,44
9	107,91	11,99	9	79,21	8,80
16,2	141,20	8,72	16,2	98,73	6,09
27	179,66	6,65	27	123,41	4,57
48,6	223,29	4,59	48,6	153,83	3,17
81	245,67	3,03	81	191,72	2,37

Продолжение таблицы 4.3

1	2	3	4	5	6
145,8	287,57	1,97	145,8	240,51	1,65
243	340,96	1,40	243	300,20	1,24
437,4	397,21	0,91	437,4	390,32	0,89
729	469,53	0,64	729	483,31	0,66
1312	574,00	0,44	1312	574,00	0,44
1312	451,74	0,34	1312	517,17	0,39
729	359,32	0,49	729	416,15	0,57
437,4	306,52	0,70	437,4	314,55	0,72
243	257,15	1,06	243	226,16	0,93
145,8	214,10	1,47	145,8	167,61	1,15
81	156,13	1,93	81	119,97	1,48
48,6	119,39	2,46	48,6	95,28	1,96
27	85,53	3,17	27	84,95	3,15
16,2	63,71	3,93	16,2	69,45	4,29
9	61,99	6,89	9	64,29	7,14
5,4	56,83	10,52	5,4	59,12	10,95
3	41,90	13,97	3	47,07	15,69

На основании полученных экспериментальных данных строили реограммы течения (рис. 4.1).

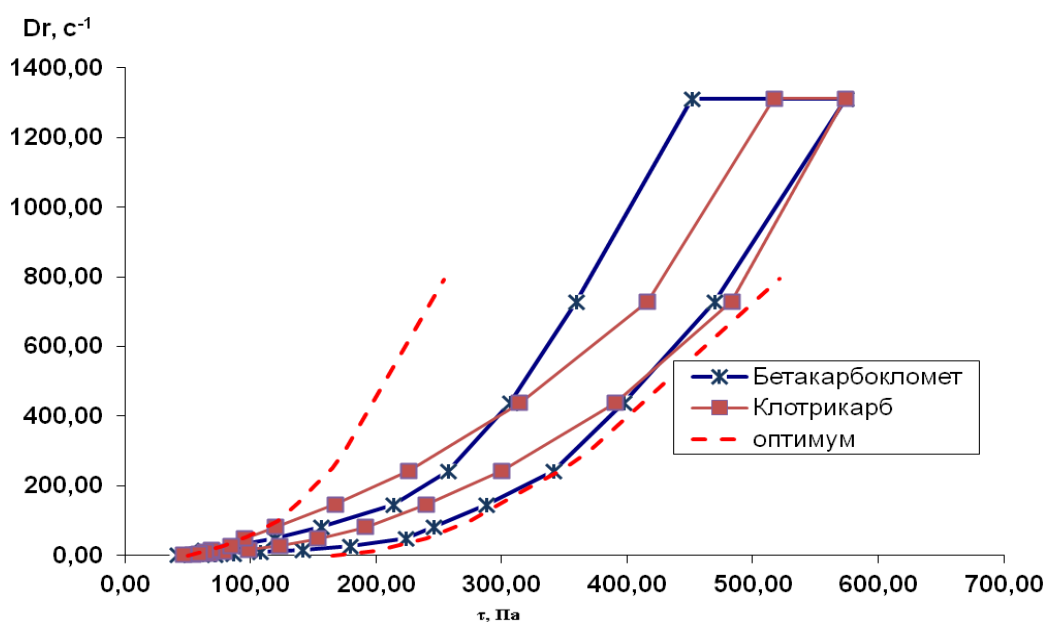


Рис. 4.1 Реограмма образцов МЛС относительно оптимума консистенции

Результаты исследований свидетельствуют о том, что МЛС следует отнести к неньютоновским жидкостям, вязкость которых зависит от градиента скорости. Анализируя полученные данные можно утверждать, что система обладает тиксотропностью, поскольку в период уменьшения напряжения вязкость модельной системы частично восстанавливается [216].

Таблица 4.4

Реологические показатели МЛС относительно оптимума намазывания

ЛС Бетакарбокломет			ЛС Клотрикарб		
D_r, c^{-1}	Напряжение сдвига, Па	Эффективная вязкость, Па·с	D_r, c^{-1}	Напряжение сдвига, Па	Эффективная вязкость, Па·с
145,80	168,18	1,15	145,80	146,37	1,00
218,70	187,12	0,86	218,70	159,57	0,73
243,00	197,46	0,81	243,00	173,92	0,72

Для более полной объективной оценки структурно-механических свойств ЛС, а именно их способности к намазыванию, полученную реограмму наносили на графическое изображение реологического оптимума намазывания для гидрофильных систем. На основании полученных данных строили кривую зависимости напряжения сдвига от градиента скорости (рис. 4.2).

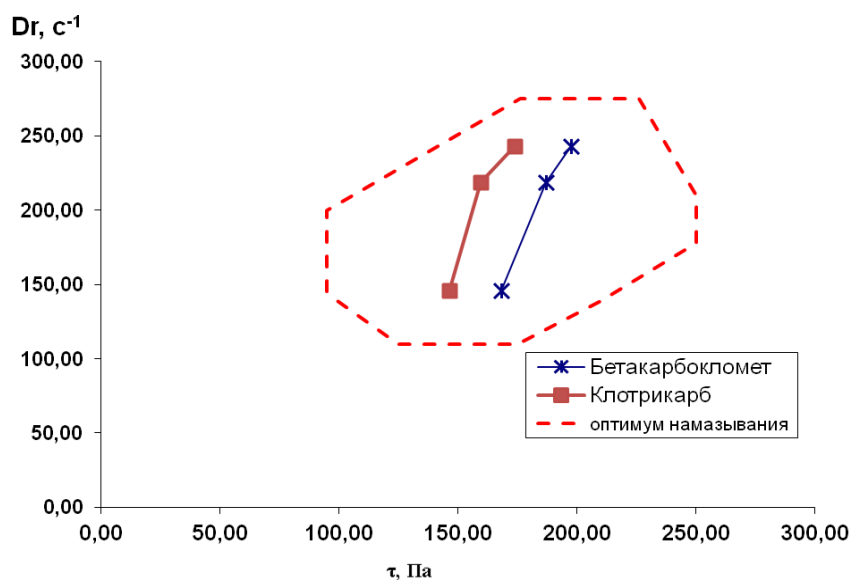


Рис. 4.2 Реограмма образцов МЛС относительно оптимума намазывания

Полученные данные доказывают, что опытные образцы МЛС имеют удовлетворительную намазываемость, поскольку кривая их текучести полностью входит в границы реологического оптимума [217].

Для определения экструзийных свойств по показателям реологических исследований вычисляли коэффициенты динамического разжижения [218].

Таблица 4.5

Показатели механической стабильности и коэффициентов динамического разжижения МЛС

Название препарата	Механическая стабильность	Коэффициенты динамического разжижения	
		$K_{d1}, \%$	$K_{d2}, \%$
Бетакарбокломет	1,02	33,33	70,36
Клотрикарб	1,02	31,58	63,91

Небольшие значения показателей механической стабильности (табл. 4.5) свидетельствуют о незначительной степени разрушения структурного каркаса систем и дают возможность предположить наличие в разработанных МЛС коагуляционных связей, способных восстанавливаться после разрушения системы [219]. Эта способность к восстановлению структуры имеет важное значение при производстве МЛФ. Она свидетельствует о возможности выдерживать механические воздействия в процессе гомогенизации, а также позволяет прогнозировать стабильность при длительном хранении.

Исходя из данных табл. 4.5, коэффициенты динамического разжижения разработанных МЛС свидетельствуют о возможности качественного нанесения их при механическом растирании и характеризуют удовлетворительное разжижение в режиме перемешивания, качественное диспергирование внесенных в основу АФИ и легкое заполнение туб [220].

Таким образом, результаты проведенных реологических исследований позволяют сделать вывод о том, что разработанные МЛС являются дисперсными системами с

коагуляционным типом структуры, для которых характерны упруго-вязко-пластичные свойства. Изученные составы МЛС имеют удовлетворительные реологические свойства, характеризующие их при производстве, хранении и применении.

В связи с важностью критических (контрольных) точек во время производственного процесса получения препарата становится однородность и влияние времени на перемешивание. Однородность МЛФ оценивали по методике ДФУ (глава 2). Гомогенизацию осуществляли с помощью аппарата IKA RW11 basic (IKA®-Werke, Германия) разные виды насадок: лопастную (R 1001) и винтовую (R 1002).

Экспериментальными исследованиями обоснована скорость оборотов перемешивания. Гомогенизация при скорости 60–70 об/мин давала удовлетворительную однородность МЛС, которые выдерживали тест на термо- и коллоидную стабильность.

Далее изучали оптимальное время гомогенизации при скорости 60–70 об/мин. Результаты исследования приведены в табл. 4.6

Таблица 4.6

Изучение однородности разрабатываемых МЛФ

Время гомогенизации, мин	Однородность массы			
	ЛС Бетакарбокломет		ЛС Клотрикарб	
	лопастная насадка	винтовая насадка	лопастная насадка	винтовая насадка
5	неоднородна	неоднородна	неоднородна	неоднородна
10	однородна, расслоение через 3 мес	однородна, расслоение через 3 мес	однородна, расслоение через 3 мес	однородна, расслоение через 3 мес
15	однородна	однородна	однородна	однородна
20	однородна	однородна	однородна	однородна
30	однородна, большое количество пузырьков воздуха	однородна, большое количество пузырьков воздуха	однородна, большое количество пузырьков воздуха	однородна, большое количество пузырьков воздуха

Как видно из таб. 4.6, для достижения однородной массы оптимальное время перемешивания составляет 15–20 мин. При этих условиях однородность не изменяется

в процессе хранения. С увеличением времени гомогенизации увеличивается количество воздуха в массе, что, в свою очередь, приведет к увеличению длительности деаэрации.

Дисперсный анализ эмульсионных систем осуществляли определением величины диаметра частиц дисперсной фазы методом световой микроскопии при увеличении $\times 100$ (глава 2).

Таблица 4.7

Размер масляной фазы мягких лекарственных форм

Группа фракции	Размер, мкм	ЛС Бетакарбокломет		ЛС Клотрикарб	
		средний диаметр масляной фазы, мкм	содержание, %	средний диаметр масляной фазы, мкм	содержание, %
I	до 3	(2,76 ± 0,4)	3	(2,52 ± 0,9)	4
II	3–5	(4,71 ± 1,1)	60	(4,01 ± 1,3)	76
III	5–10	(8,04 ± 0,5)	29	(7,21 ± 0,8)	12
IV	свыше 10	(15,51 ± 1,5)	8	(14,23 ± 1,7)	5

Примечание: $P \leq 0,05$, $n = 1\ 000$.

Результаты проведенного эксперимента по определению дисперсности, представленные в табл. 4.7, показали, что разработанные МЛС являются полидисперсными.

Так, разработанные препараты имеют преимущественно частицы масляной фазы II и III группы от 3 до 10 мкм, из которых 60 % – 4,71 ± 1,1 мкм (ЛС Бетакарбокломет), 76 % – 4,01 ± 1,3 мкм (ЛС Клотрикарб). Для ЛС Бетакарбокломет характерно большее количество частиц масляной фазы большого размера – 29 % (8,04 ± 0,5 мкм), в то время как для ЛС Клотрикарб их количество составляет 12 % (7,21 ± 0,8 мкм). Это соответствует данным литературы, указывающим на то, что эмульсионные системы подобного рода редко бывают моно- и мелкодисперсными [221].

Одним из показателей технологического качества суспензионных МЛС, влияющих на их терапевтическую активность, является размер частиц АФИ [101]. Предыдущими исследованиями было установлено, что оптимальным способ введения метронидазола в состав основы ЛС Бетакарбокломет является суспензия с маслом вазелиновым.

Исследование размера частиц АФИ выполняли методом световой микроскопии в соответствии с методикой ГФУ [177] на оптическом микроскопе Krüss MBL 1200 с микрометрической решеткой при увеличении в 150 раз. Установлено, что размеры основной массы частиц метронидазола находятся в диапазоне 40–90 мкм, что соответствует требованиям к ЛС местного назначения. Такая степень измельчения обеспечивает равномерное их распределение в основе.

4.3 Технологический процесс изготовления мягких лекарственных средств

На качество препарата, его терапевтическую эффективность и потребительские характеристики огромное влияние оказывает технология приготовления. Важными в этом отношении для МЛС являются стадии растворения, плавления, смешивания, при которых происходит изменение агрегатного состояния лекарственных и вспомогательных веществ, интенсификация и рост числа контактов между ними [104, 193].

Кроме того, учитывая, что МЛФ представляют собой эмульсионные системы, то их изготовление влияет на их качество и стабильность. Процесс получения эмульсии включает разные технологические стадии: нагревание, сплавление, смешивание, гомогенизация, скорость охлаждения и др. [222].

На основании проведенных фармакотехнологических, физико-химических и биологических исследований разработана технология и составлена технологическая схема изготовления МЛС, которая предусматривает определенный порядок и температурный режим введения ингредиентов.

Предложена технология изготовления эмульсионно-суспензионного крема Бетакарбокломет с клотримазолом, метронидазолом, бетаметазона дипропионатом и мочевиной в условиях аптеки и разработана технологическая схема получения крема на фармацевтических предприятиях в соответствии с требованиями ГНД 09-001-98 [223].

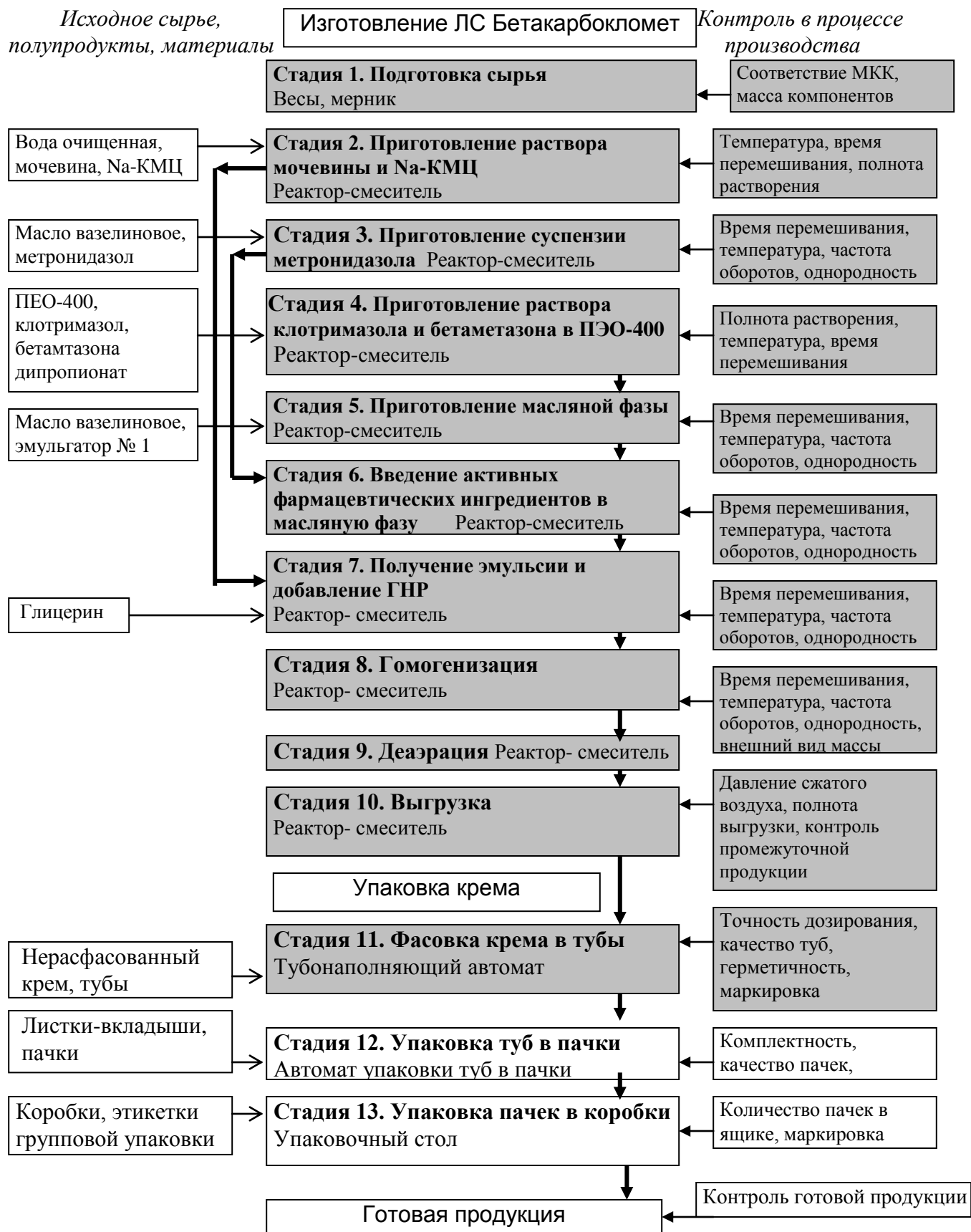


Рис.4.3 Технологическая блок-схема производства ЛС Бетакарбокломет

Технологический процесс производства МЛС должен осуществляться в соответствии с требованиями GMP. С целью предупреждения микробной контаминации проводятся технологические и санитарные работы по подготовке производственных помещений, технологического оборудования, технологической одежды и персонала [224].

Блок-схема технологического процесса производства ЛС Бетакарбокломет представлена на рис. 4.3.

На основании экспериментальных исследований по обоснованию технологии МЛС определена последовательность технологического процесса (Приложение Д1). Это может быть положено в основу технологии промышленного производства, которая гарантирует получение конечного продукта согласно требованиям Технологического регламента. Разработан проект Технологического регламента (Приложение К1), который апробирован в условиях ООО «Фармацевтична компанія "Фаркос"» (Приложение З1). Для внедрения в аптечную практику разработана Технологическая инструкция изготовления ЛС Бетакарбокломет в условиях аптеки (Приложение Л1).

На основании экспериментальных исследований предложена постадийная технология изготовления двухкомпонентного ЛС Клотрикарб с клотримазолом и мочевиной, которая приведена в Приложении Д2. Технологическая схема производства ЛС Клотрикарб приведена на рис. 4.4. Разработан проект Технологического регламента (Приложение К2), который апробирован в условиях ООО «Фармацевтична компанія "Фаркос"» (Приложение З1). Для внедрения в аптечную практику разработана Технологическая инструкция изготовления ЛС Клотрикарб в условиях аптеки (Приложение Л2).

Технология изготовления ЛС Бетакарбокломет и Клотрикарб апробирована в аптечных учреждениях: КП «Бориспільська центральна аптека № 24»; ООО «Ніжинська районна аптека Медікус-2»; аптека № 191 КП «Ліки України»; аптека № 207 ООО «Чернігівська фармацевтична компанія»; ООО «Аптека 58» (Приложения М1 – М10).

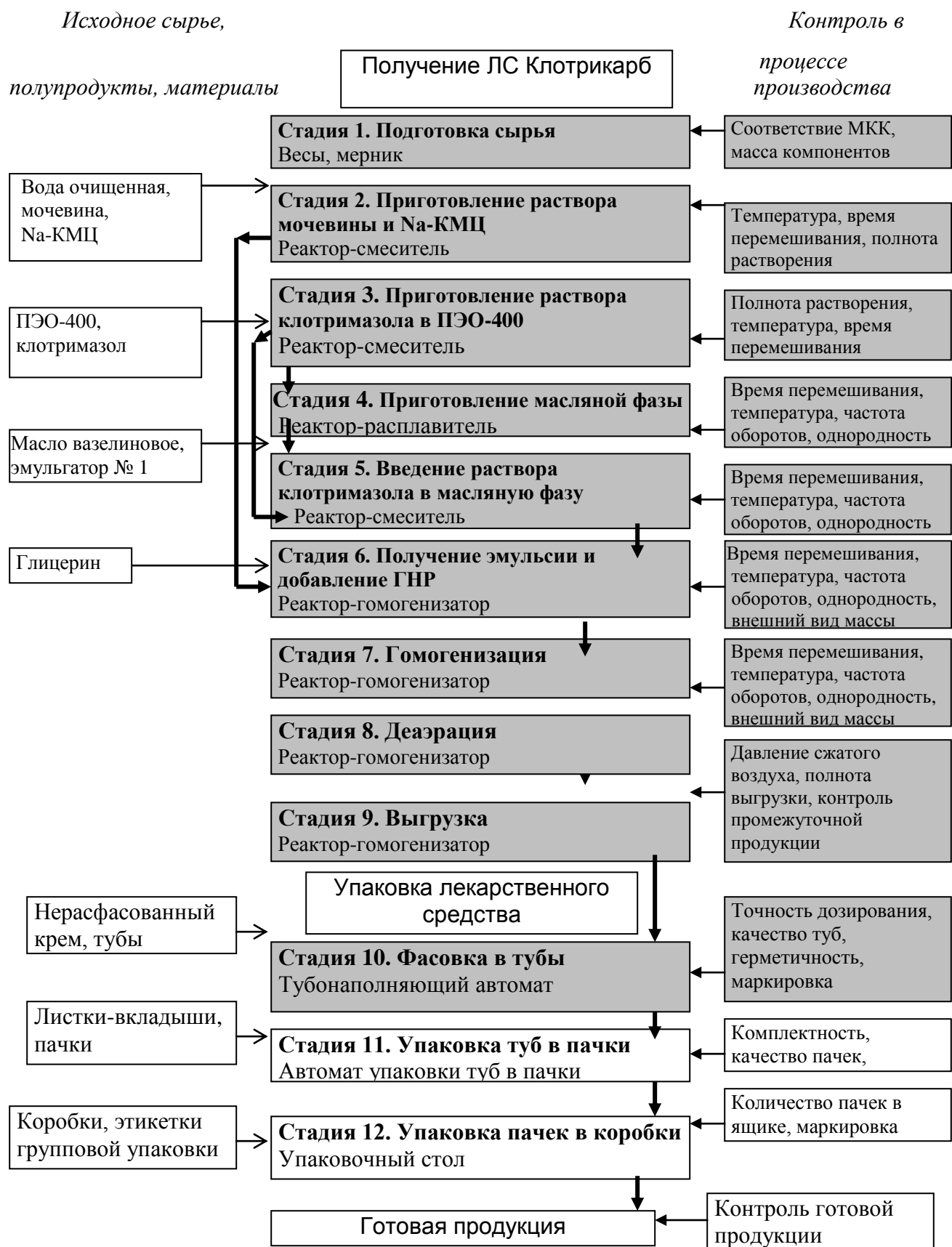


Рис. 4.4 Технологическая блок-схема производства ЛС Клотрикарб

4.4 Изучение физико-химических свойств разработанных мягких лекарственных средств

На основании комплекса фармако-технологических и биологических исследований разработаны состав и технология четырехкомпонентного (Бетакарбокломет) и двухкомпонентного (Клотрикарб) МЛС комплексного действия для лечения грибковых поражений кожи.

Следующим этапом наших исследований было изучение физико-химических показателей, которые позволили установить спецификационные характеристики технологического качества препаратов.

Изучение физико-химических показателей разработанных МЛФ проводили на образцах непосредственно после изготовления и после хранения в течение 27 месяцев в различных условиях в соответствии с требованиями ГФУ.

Осмотическая активность разработанных МЛС. Одним из важных показателей специфического действия для ЛС местного применения является осмотическая активность, так как при контакте их с кожными покровами возникает осмотическое давление, которое обеспечивает с одной стороны дегидрационное влияние МЛС на область поражения, а с другой – пенетрацию в них гидрофильных растворителей с АФИ, приводящее к уменьшению отека [225]. Кроме того, благодаря осмотической активности происходит обезвоживание микробных клеток, что вызывает существенное снижение биологической активности и устойчивости микроорганизмов [226].

Осмотическую активность разработанных МЛФ и плацебо исследовали методом диализа через полупроницаемую мембрану (глава 2). В качестве среды для диализа использовали воду очищенную.

Полученные данные приведены на рис. 4.5 в виде кривых зависимости поглощения жидкости от времени.

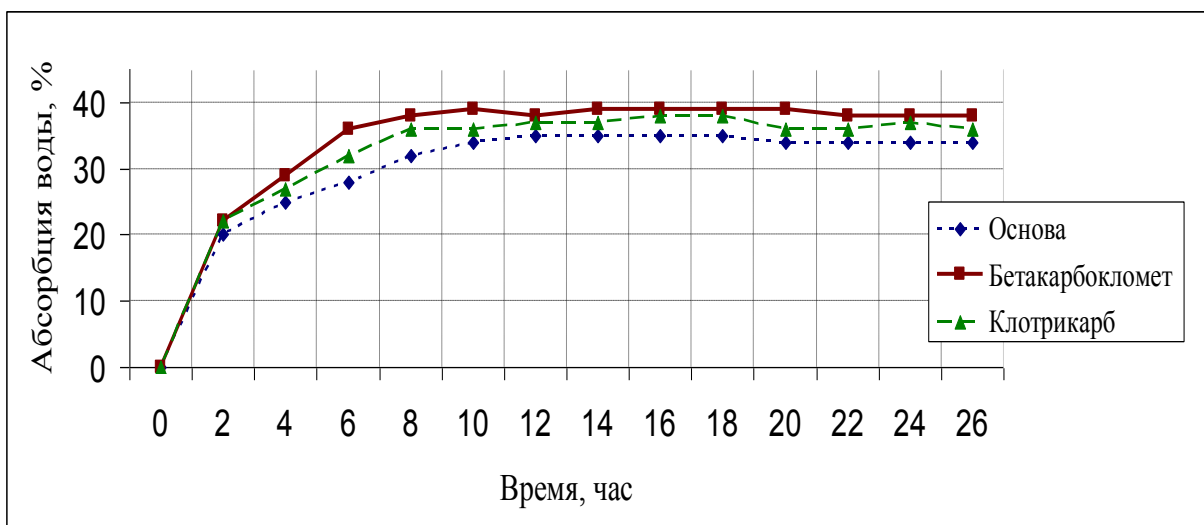


Рис. 4.5 Осмотическая активность ЛС Бетакарбокломет, ЛС Клотрикарб и плацебо

Анализ данных свидетельствует, что модельные образцы ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб проявляют похожую осмотическую активность в течение 24 часов, что обусловлено одним составом вспомогательных веществ основы для этих МЛС. Как видно из рис. 4.5, в течение первых двух часов образцы ЛС Бетакарбокломет, ЛС Клотрикарб и крема-плацебо (основа) активно абсорбируют жидкость и уже через 2 часа их осмотическая активность составляет 22 %, 22 % и 20 % соответственно. Далее наблюдается медленное увеличение исследуемого показателя, который через 6 часов составляет 36 %, 32 % и 30 % соответственно и далее практически не увеличивается. Через 26 часов показатель осмотической активности для образцов составляет 38 %, 36 % и 34 % соответственно. Показано, что осмотическая активность разработанных ЛС и крема-плацебо почти не отличаются, это свидетельствует о том, что АФИ, входящие в состав образцов, существенно не влияют на осмотическую активность систем. Это объясняется тем, что почти все действующие вещества введены в основу в растворенном виде. Таким образом, осмотическая активность разработанных МЛС обусловлена вспомогательными веществами и их соотношением (масло вазелиновое, эмульгатор № 1, ПЭО-400, глицерин, Na-КМЦ).

В научных работах проф. Л. Л. Давтян осмотическая активность МЛС условно была разделена на малую (до 83 %), среднюю (до 193 %) и выраженную осмотическую активность (от 240 %) [202]. Исходя из вышеизложенного и результатов исследования, разработанные МЛС имеют малую осмотическую активность, что и было предусмотрено определенными нами медико-биологическими условиями для разрабатываемых препаратов.

Определение однородности ЛС Бетакарбокломет и ЛС Карбокломет осуществляли по методике, описанной в главе 2. Исследовали по 5 серий ЛС Бетакарбокломет и Клотрикарб, по 5 образцов в каждой, при различных температурах хранения в течение 27 месяцев.

Анализ экспериментальных данных показал, что все образцы однородны как после изготовления, так и в процессе хранения.

Термо- и коллоидная стабильность ЛС Бетакарбокломет и ЛС Карбокломет. Одним из требований к МЛС является термо- и коллоидная стабильность в процессе их хранения, что особенно важно для эмульсионных систем.

Тест на термо- и коллоидную стабильность проводили по методике, приведенной в главе 2. Ни в одной пробирке не наблюдалось расслоение, то есть все разработанные образцы оказались стабильными.

Кислотно-щелочной баланс. Размер pH препарата влияет как на стабильность, так и на реологические характеристики дисперсионной среды. От pH препарата зависит раздражающее действие на кожу. Уровень pH исследуемых образцов определяли потенциометрически (ГФУ I изд., 2.2.3).

Результаты исследований, приведенные в табл. 4.8, показали, что значение pH всех исследуемых образцов МЛС лежит в нейтральной области, не оказывает раздражающего действия на кожу. Также установили, что АФИ существенно не влияют на физико-химические параметры разработанных МЛС.

Таблица 4.8

Значение рН ЛС Бетакарбокломет, ЛС Клотрикарб и плацебо

Серия	рН		Серия	рН	
	Бетакарбокломет	Крем-плацебо		Карбокломет	Крем-плацебо
Непосредственно после изготовления					
050913	6,95±0,01	6,48±0,02	060913	6,66±0,02	6,49±0,01
080913	6,99±0,01	6,50±0,01	090913	6,67±0,01	6,52±0,02
110913	6,97±0,01	6,49±0,02	120913	6,69±0,01	6,49±0,02
150913	6,99±0,01	6,53±0,01	160913	6,60±0,02	6,49±0,01
180913	6,90±0,01	6,53±0,02	190913	6,66±0,01	6,54±0,02
После хранения в течение 27 месяцев при температуре 2–8 °С					
050913	6,94±0,02	6,54±0,02	060913	6,65±0,01	6,52±0,01
080913	6,98±0,01	6,50±0,02	090913	6,68±0,01	6,53±0,01
110913	6,97±0,02	6,52±0,01	120913	6,74±0,01	6,52±0,01
150913	7,00±0,01	6,49±0,02	160913	6,77±0,01	6,51±0,01
180913	6,94±0,01	6,48±0,02	190913	6,65±0,02	6,50±0,01
После хранения в течение 27 месяцев при температуре 8–15 °С					
050913	6,99±0,01	6,48±0,01	060913	6,68±0,02	6,50±0,02
080913	6,99±0,02	6,47±0,02	090913	6,68±0,02	6,53±0,01
110913	6,98±0,01	6,54±0,02	120913	6,70±0,02	6,52±0,02
150913	6,97±0,01	6,55±0,01	160913	6,67±0,02	6,54±0,02
180913	6,99±0,02	6,50±0,02	190913	6,69±0,01	6,54±0,01
После хранения в течение 27 месяцев при температуре 15–25 °С					
050913	7,00±0,02	6,50±0,01	060913	6,72±0,01	6,54±0,01
080913	6,99±0,03	6,53±0,01	090913	6,70±0,01	6,54±0,02
110913	6,99±0,03	6,52±0,01	120913	6,69±0,01	6,55±0,02
150913	6,98±0,01	6,51±0,02	160913	6,68±0,02	6,53±0,01
180913	6,99±0,02	6,47±0,02	190913	6,60±0,01	6,56±0,02

Примечание: $P \leq 0,05$.

Определение массы содержимого контейнера проводили как в тубах, так и в пластмассовых контейнерах. При номинальном заполнении от 0 до 50 г МЛС согласно ОСТу 64-492-85 «Средства лекарственные. Допустимые отклонения на промышленное фасование» допустимое отклонение массы содержания в тубе должно быть $\pm 4 \%$. Учитывая номинальное заполнение 20,0 г, масса содержимого тубы должна находиться в пределах 19,2–20,8 г при промышленном фасовании.

При аптечном изготовлении, согласно приказу МЗ Украины 17.10.2012 № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» отклонения, допустимые в общей массе составляют $\pm 8\%$. ГФУ регламентирует этот показатель: *масса содержимого контейнеров* должна быть не менее указанной на этикетке [177]. По результатам анализа *масса содержимого контейнеров* находилась в пределах 20,0–20,6 г.

Результаты определения *герметичности контейнера* показали, что все образцы туб выдержали испытание, подтеканий не наблюдали.

Результаты фармакотехнологических, физико-механических и микробиологических исследований были использованы для установления спецификационных характеристик МЛС Бетакарбокломет и Клотрикарб (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Спецификация ЛС Бетакарбокломет и ЛС Карбокломет

№ п/п	Показатели качества ЛС	ЛС в норме	
		Бетакарбокломет	Клотрикарб
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
1	Описание	Крем бело-кремового цвета, без запаха	Крем белого цвета, без запаха
2	pH	5,5–7,0	
3	Однородность	Однородный	
4	Идентификация		
	Клотримазол	Совпадение времени удержания пиков на хроматограммах ВЭЖХ стандарта и исследуемого образца *	
	Мочевина	С раствором п-диметиламинобенальдегида с концентрацией 20 г/л в разбавленной хлоридной кислоте наблюдается появление ярко-желтой окраски	
	Метронидазол	Реакция с цинковой пылью и раствором натрия гидроксида при нагревании – появляется красно-фиолетовая окраска, которая при добавлении разбавленной соляной кислоты переходит в желтую, а при добавлении раствора натрия гидроксида – снова в красно-фиолетовую	–
	Бетаметазона дипропионат	Совпадение времени удержания пиков на хроматограммах ВЭЖХ стандарта и исследуемого образца *	–
5	Количественное содержание		
	Клотримазол	7,60 – 8,40 мг/г	9,50 – 10,50 мг/г
	Мочевина	95,0 – 105,0 мг/г	47,5 – 52,5 мг/г
	Метронидазол	4,75 – 5,25 мг/г	–
	Бетаметазона дипропионат	0,6175 – 0,6825 мг/г	–

Продолжение таблицы 4.9

1	2	3	4
6	Микробиологическая чистота	Общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) не более 10^2 КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) не более 10^1 КУО/г; <i>S. aureus</i> и <i>P. aeruginosa</i> не допускается в 1 г.	
7	Масса содержимого контейнера	Не меньше 20,0 г (указаного на упаковке)	
8	Герметичность контейнера	Тубы должны быть герметичны Пластмассовые контейнеры должны быть герметичны	
9	Упаковка	Тубы алюминиевые с внутренним лаковым покрытием (ТУ У 28.7-25463020006-2003) Контейнеры пластмассовые с крышками для лекарственных средств и пищевых добавок (ТУ У 23455985-001-97)	
10	Срок и условия хранения	2 года при температуре не выше 25 °С	

Примечание: * – для образцов промышленного производства.

На следующем этапе наших исследований изучали стабильность разработанных МЛФ при хранении в соответствии с разработанными спецификационными характеристиками.

4.5 Изучение стабильности разработанных мягких лекарственных средств в процессе хранения

Одним из главных показателем качества МЛС является стабильность его физико-химических, потребительских характеристик, а также количественное содержание АФИ. Срок годности ЛС зависит от многих факторов, при этом изменение любого из них в течение срока хранения свидетельствует о негативных процессах, происходящих в составе препарата [227, 228].

Поэтому исследование стабильности и установления срока годности ЛС является одной из важнейших задач фармацевтической разработки [229]. При разработке

состава нового ЛС срок годности определяют экспериментально, путем периодической оценки всех показателей, заложенных в НТД.

Вопрос хранения ЛС непосредственно связан с выбором тары. Из всех видов упаковки, используемых для МЛФ в фармацевтической промышленности, алюминиевая туба с мембраной обеспечивает герметичность в процессе длительного хранения, поэтому алюминиевые тубы являются наиболее распространенным видом тары для хранения МЛС. Тубы устойчивые к жирам, не пропускают влагу, служат преградой для кислорода воздуха и УФ-лучей, препятствуют микробной контаминации в процессе использования. Тубы из алюминия имеют также большие преимущества, связанные с конструкцией (формой): процесс производства, наполнения и закупорки туб легче поддается механизации и автоматизации, МЛФ полностью заполняет их объем и по мере ее использования в тубы не проникает воздух, что дает возможность использовать содержимое тубы после ее разгерметизации не сразу, а по мере необходимости [230].

Также тара и упаковка из полимерных материалов является доступным средством для хранения и транспортировки ЛС. Важно, чтобы при хранении ЛС в полимерной таре была минимальная проникающая способность, а также взаимодействие с ЛС. Полимерные материалы для упаковки ЛС должны быть нетоксичными, химически индифферентными по отношению к ЛС, непроницаемыми для микроорганизмов, газов и водяных паров [231, 232, 233].

В аптечных условиях сегодня широко используют пластмассовую тару при изготовлении ЛС, учитывая удобство, наличие различного объема и экономическую целесообразность. Поэтому мы считали целесообразным изучить стабильность разработанных МЛС как в тубах, так и в пластмассовых контейнерах.

Изучение стабильности разработанных МЛС проводили на пяти сериях каждого препарата, расфасованного в тубы алюминиевые по 20 г с внутренним лаковым покрытием (ТУ У 28.7-25463020006-2003), а также в контейнеры пластмассовые с крышками для лекарственных средств и пищевых добавок (ТУ У 23455985-001-97).

Разработанные МЛС хранили в течение 27 месяцев в естественных условиях при различных температурах, определенных ГФУ.

Качество разработанных МЛС в процессе хранения оценивали органолептическими, физико-химическими и микробиологическими методами анализа. Проводили определение спецификационных характеристик разработанных МЛС. Сохраняемые образцы исследовали первые 3 месяца, а потом через каждые 6 месяцев после изготовления.

Результаты экспериментального исследования стабильности разработанных МЛС определенных серий (15092013, 16092013) при различных условиях хранения приведены в Приложениях Р1 – Р12. Результаты изучения стабильности других серий достоверно не отличались.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что образцы МЛС, которые хранились в различных условиях, выдерживали тесты по всем показателям спецификации.

Описание. Кремы бело-кремового/белого цвета, однородной консистенции. Физически стабильны (отсутствуют признаки физической нестабильности (расслоение, коалесценция, коагуляция, агрегация частиц). Не имеют запаха прогорклого масла.

Наиболее объективно стабильность эмульсионных мазей типа масло/вода характеризуют экспериментальные исследования их стойкости к перепадам температуры (термическая стабильность) и при центрифугировании (коллоидная стабильность). Полученные нами результаты свидетельствуют, что разработанные МЛС разных серий являются коллоидно- и термостабильными.

Изучением рН разработанных МЛС установлено, что данный показатель находился в пределах, определенных спецификацией (5,5–7,0).

Количественное содержание АФИ в предложенных МЛС находится в пределах, соответствующих требованиям спецификации.

При исследовании разработанного препарата одним из важных показателей качества является микробиологический контроль. Почти все ЛС, не подвергнутые

стерилизации, могут в разной степени загрязняться микроорганизмами. Несмотря на то, что микроорганизмы в вязких средах развиваются значительно медленнее, чем в жидких, однако они могут длительное время выживать в самом ЛС и размножаться в нем. Готовые ЛС могут содержать определенное количество различных микроорганизмов, проникших в процессе приготовления – первичная контаминация. Источниками микробного загрязнения могут быть сырье, вода, упаковка, оборудование и др. [227].

Микробиологическую чистоту разработанных МЛС определяли по разработанной методике (глава 5).

Общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) не более 10^2 КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) не более 10^1 КУО/ г; не обнаружено *S. aureus*, *P. aeruginosa*. По степени микробной контаминации ЛС соответствуют требованиям ГФУ для препаратов местного применения.

Таким образом, экспериментальными исследованиями подтвердили стабильность разработанных МЛС в процессе хранения и определили рекомендованный срок хранения – 2 года при температуре не выше 25 °С.

На разработанные МЛС получено 2 патента Украины на полезную модель – № 99794 «Эмульсионно-суспензионный крем для лечения гиперкератозных дерматомикозов "Бетакарбокломет"» и № 99301 «Эмульсионный крем для лечения гиперкератозных дерматомикозов "Клотрикарб"» (Приложения П₁, П₂).

По материалам раздела опубликовано [234, 235, 236, 237, 238, 239, 240].

Выводы к главе 4.

1. На основании микробиологических и биофармацевтических исследований установлено влияние фармацевтических факторов на технологию разрабатываемых мягких лекарственных средств. Обоснован оптимальный способ введения активных фармацевтических ингредиентов в состав основы: для лекарственного средства

Бетакарбокломет – клотримазол и бетаметазона дипропионат растворяют в ПЭО-400 при нагревании, а мочевины – в воде очищенной, метронидазол вводят в виде суспензии с маслом вазелиновым; для лекарственного средства Клотрикарб – клотримазол растворяют в ПЭО-400 при нагревании, а мочевины – в воде очищенной.

2. Структурно-механическими исследованиями установлено, что консистенция разработанных мягких лекарственных средств является удовлетворительной, поскольку их кривые напряжения сдвига полностью укладываются в диапазон реологического оптимума для гидрофильных систем.

3. Физико-химическими, фармакотехнологическими и микробиологическими исследованиями установлены спецификационные характеристики фармакотехнологического качества: описание; однородность; кислотно-щелочной баланс (от 5,5 до 7,0); осмотическая активность (38 %); масса содержимого контейнера; герметичность контейнера; микробиологическая чистота. Эти показатели соответствуют нормативным на протяжении всего срока хранения.

4. Установлен срок хранения для разработанных лекарственных средств – 2 года при температуре не выше 25 °С в алюминиевых тубах и пластмассовых контейнерах.

ГЛАВА 5

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Определение безопасности и специфической активности разработанных МЛС является одним из важнейших этапов проведения их доклинической оценки при организации промышленного производства.

Фармакологические исследования проводили на базе НМАПО имени П. Л. Шупика под руководством проф. Г. Н. Войтенко (Приложение В2) (заключение биоэтической экспертизы (Приложение Б)).

5.1 Токсикологическая характеристика разработанных мягких лекарственных средств

В задачи исследований по определению токсикологических свойств разработанных МЛС включали:

- определение острой токсичности МЛС при их поступлении в организм через кожные покровы;
- исследование местнораздражающего действия на кожу при однократной аппликации и при условии повторных аппликаций препарата;
- определение раздражающего действия МЛС при контакте со слизистой оболочкой глаз;
- определение наличия/отсутствия сенсibilизирующего действия МЛС.

Исследования проводили по общепринятым методам (токсикологическим, биохимическим, статистическим) [175, 176, 241, 242]. Методы, которые использовали с целью изучения острой токсичности МЛС, позволяют в условиях эксперимента на животных с достаточной точностью определить место разработанных препаратов по классификации токсичности химических веществ.

Токсикологическую характеристику МЛС изучали в остром исследовании на теплокровных животных – белых крысах линии Вистар, морских свинок и кроликах породы Шиншилла.

Исследования проводили в соответствии с национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных», которые согласуются с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [243, 244, 245].

Изучение острой токсичности МЛС проводили в соответствии с требованиями OECD GUIDELINE 402 "Acute Dermal Toxicity" [246]. Исследования, помимо изучения острой токсичности, после окончания периода наблюдения включали проведение гематологических и биохимических анализов крови, а также патоморфологических исследований внутренних органов животных [242, 247, 248, 249]. Исследование острой токсичности МЛС при эпидермальном поступлении в организм животных было проведено на самках белых крыс, которые более чувствительны к токсическому действию, чем самцы. Для эксперимента были отобраны 15 животных, которые были разделены на 3 группы по 5 животных в каждой: первая группа – интактные животные (контроль); крысам второй группы наносили на кожу ЛС Бетакарбокломет в дозе 2 000 мг/кг массы тела; животным третьей группы наносили на кожу ЛС Клотрикарб также в дозе 2 000 мг/кг. Идентификацию проводили с использованием системы индивидуальных цветных меток.

Образцы наносили равномерно на выстриженный участок правого бока в дозе 2 000 мг/кг. Индивидуальные дозы рассчитывали с учетом массы каждого животного в день аппликации. Дозу исследуемых МЛС наносили в 3 приема с интервалом в 2 часа. Клинические наблюдения за животными и регистрацию гибели вели в течение первого часа после нанесения тестируемых образцов препаратов, а потом через 2, 3, 5 и 8 часов. В течение последующих 14 дней наблюдения проводили 2 раз в день в 10⁰⁰ и 17⁰⁰, отмечая внешний вид, поведение и фиксируя число павших животных.

Индивидуальную массу тела животных регистрировали перед нанесением тестируемых образцов (0 день), потом на 3, 7 и 14 день после аппликации.

На втором этапе опыта, после завершения периода наблюдения (14 суток), под легким эфирным наркозом провели эвтаназию животных методом цервикальной дислокации [250]. В дальнейшем были проведены гематологические и биохимические исследования крови крыс, а также патоморфологическое изучение их внутренних органов.

Данные подвергали статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента [176, 251].

После нанесения МЛС в дозе 2 000 мг/кг массы тела гибели животных не зарегистрировано в течении всего периода наблюдения (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Соотношение погибших и выживших животных после накожной аппликации разработанных МЛС в дозе 2 000 мг/кг массы тела

ЛС, наносившееся на кожу животных	Выжившие животные	Погибшие животные	Летальность, %
ЛС Бетакарбокломет	5	0	0
ЛС Клотрикарб	5	0	0

Примечание: $n = 5$.

Таким образом, ЛД₅₀ ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб больше чем 2 000 мг/кг, что согласно руководству по согласованной на глобальном уровне системы классификации и маркировки химических веществ позволяет их отнести к V классу токсичности (практически нетоксические вещества) [252].

Наблюдение за животными с целью выявления клинических признаков токсичности тестируемых МЛС начали с первого дня введения. В течение всего периода наблюдения животные всех групп имели опрятный вид, были активны, имели ровную блестящую шерсть, кожу без следов расчесывания, язвообразования и облысения, окраска слизистых – без патологических изменений.

Участки кожи после нанесения МЛС имели бледно-розовый цвет, отеков и утолщений не наблюдалось, в последующем остриженные участки кожи заросли хорошей ровной шерстью. Визуальные симптомы патологических изменений в виде нарушения интенсивности и характера двигательной активности, координации движений, тонуса скелетной мускулатуры не отмечено. Поведенческие реакции не отклонялись от нормы. Реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители – без изменений.

Данные измерения массы животных при изучении острой токсичности ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб, наносимых в дозе 2 000 мг/кг массы тела, представлены в табл. 5.2.

Таблица 5.2

**Масса крыс после накожной аппликации разработанных кремов
в дозе 2 000 мг/кг массы тела**

Экспериментальные группы	Дни наблюдения			
	0	3	7	14
	Масса животных ($M \pm m$, $n = 5$), г			
Контроль	157,0 ± 3,1	158,4 ± 3,6	163,8 ± 2,4	177,2 ± 1,8
ЛЗ Бетакарбокломет	158,2 ± 2,2	154,6 ± 3,1	154,8 ± 2,5 *	167,8 ± 3,7
ЛЗ Клотрикарб	158,6 ± 2,9	163,2 ± 4,7	165,8 ± 4,6	176,4 ± 8,1

Примечание: * – $P \leq 0,05$ по отношению к контрольным животным.

Масса животных контрольной группы и животных, которым наносили ЛС Клотрикарб, равномерно увеличивалась в течение всего периода наблюдения. При использовании ЛС Бетакарбокломет животные добавляли в весе в меньшей степени, а на сроке 7 дней после нанесения средняя масса тела животных этой группы достоверно отличалась от массы животных контрольной группы. Но уменьшение массы тела в этой группе носило характер тенденции, и к концу наблюдения этот показатель уже достоверно не отличался от показателей контрольной группы. При исследовании острой токсичности суммарный прирост массы тела животных, которым наносили на кожу ЛС Бетакарбокломет, был ниже на 5,3 % по сравнению с контрольной группой.

Следовательно, каких-либо значимых изменений величины массы тела у животных, которым наносили МЛС и контрольных животных, не происходило, и этот показатель находился в пределах физиологической нормы для данного вида животных соответственно их возрасту.

Результаты исследования гематологических показателей периферической крови белых крыс-самок, которым наносили тестируемые МЛС в дозе 2 000 мг/кг массы тела, приведены в табл 5.3.

Таблица 5.3.

Гематологические показатели периферической крови крыс после накожной аппликации МЛС в дозе 2 000 мг/кг массы тела

Показатели	Экспериментальные группы		
	Контроль	ЛС Бетакарбокломет	ЛС Клотрикарб
Лейкоциты, 10^3 мкл	$5,9 \pm 0,78$	$5,5 \pm 0,87$	$5,3 \pm 0,91$
Лимфоциты, %	$77,3 \pm 4,1$	$77,2 \pm 3,8$	$78,4 \pm 2,8$
Моноциты, %	$4,1 \pm 0,23$	$4,9 \pm 0,47$	$5,2 \pm 0,33$
Нейтрофилы, %	$18,1 \pm 1,1$	$17,5 \pm 0,87$	$16,2 \pm 0,66$
Эозинофилы, %	$0,49 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,02$
Базофилы, %	0	0	0
Эритроциты, 10^6 мкл	$8,14 \pm 0,44$	$9,0 \pm 0,48$	$8,97 \pm 0,35$
Гемоглобин, г/дл	$45,2 \pm 1,5$	$42,29 \pm 2,1$	$46,7 \pm 1,9$
Гематокрит, %	$15,34 \pm 1,1$	$15,7 \pm 1,7$	$15,1 \pm 1,4$
Тромбоциты, 10^3 мкл	$710,2 \pm 28,7$	$674,3 \pm 18,0$	$710,8 \pm 21,6$

Примечание: ($M \pm m, n = 5$).

Установлено повышение количества моноцитов на 19,5 % (для ЛС Бетакарбокломет) и на 26,8 % (для ЛС Клотрикарб) и эритроцитов на 10,5 % (для ЛС Бетакарбокломет) и на 10,1 % (для ЛС Клотрикарб). Также выявлено снижение количества лейкоцитов на 6,7 % (для ЛС Бетакарбокломет) и на 10,1 % (для ЛС Клотрикарб) и тенденция к снижению количества нейтрофилов на 3,3 % (для ЛС Бетакарбокломет) и на 4,9 % (для ЛС Клотрикарб). Выявленные изменения недостоверны, что свидетельствует о несущественном влиянии на систему крови.

Приведенные данные свидетельствуют, что у крыс-самок, которым наносили на кожу тестируемые МЛС, гематологические показатели крови не менялись. Показатели белой крови, в том числе лейкоцитарная формула, и красной крови были на уровне показателей животных контрольной группы. Не отмечено достоверных изменений в количестве тромбоцитов. Таким образом, ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб при накожной аппликаций крысам в дозе 2 000 мг/кг не вызывали отклонений гематологических показателей крови от физиологической нормы для этого вида животных.

В табл. 5.4 приведены данные исследования биохимических показателей сыворотки крови крыс при применении ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб в дозе 2 000 мг/кг массы тела.

Таблица 5.4

**Биохимические показатели сыворотки крови крыс после накожной
аппликации МЛС в дозе 2 000 мг/кг массы тела**

Показатели	Экспериментальные группы		
	Контроль	ЛЗ Бетакарбокломет	ЛЗ Клотрикарб
Альбумин (г/л)	39,4 ± 0,5	41,5 ± 1,1	38,7 ± 0,7
Общий белок (г/л)	63,1 ± 1,2	60,5 ± 1,5	59,8 ± 1,6
Билирубин (мкмоль/л)	0,31 ± 0,02	0,25 ± 0,01	0,21 ± 0,008
Холестерин (ммоль/л)	1,14 ± 0,09	1,21 ± 0,08	0,98 ± 0,07
Глюкоза (ммоль/л)	6,6 ± 0,21	5,85 ± 0,38	6,12 ± 0,29
Креатинин (ммоль/л)	29,2 ± 0,80	33,8 ± 3,22	27,3 ± 0,48
Мочевина (ммоль/л)	6,28 ± 0,24	8,1 ± 0,72	7,1 ± 0,33
Триглицериды (ммоль/л)	0,72 ± 0,03	0,61 ± 0,025	0,60 ± 0,031
АЛТ(МЕ/л)	44,0 ± 2,66	48,0 ± 3,58	46,5 ± 5,04
АСТ(МЕ/л)	99,5 ± 4,9	104,3 ± 5,8	102,5 ± 5,2
ГГТ (МЕ/л)	0,12 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,17 ± 0,01

Примечание: ($M \pm m$, $n = 5$).

Полученные данные биохимического исследования сыворотки крови опытных животных достоверно не менялись по сравнению с контрольной группой, и оставались в пределах физиологической нормы для данного вида животных соответственно их возраста. Показатели состояния печени и почек свидетельствуют об отсутствии структурно-функциональных нарушений со стороны этих органов при нанесении на кожу ЛЗ Бетакарбокломет и ЛЗ Клотрикарб и практически не отличаются от соответствующих показателей для животных контрольной группы.

Изучался относительный вес органов животных. Не было существенных различий в величинах относительной массы органов крыс-самок, которым наносили на кожу ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб в дозе 2 000 мг/кг массы тела по сравнению с животными контрольной группы (табл. 5.5).

Таблица 5.5

**Относительная масса (г/1 000 г массы тела) внутренних органов крыс после
накожной аппликации МЛС в дозе 2 000 мг/кг массы тела**

Органы	Экспериментальные группы		
	Контроль	ЛС Бетакарбокломет	ЛС Клотрикарб
Печень	26,1 ± 1,31	24,8 ± 1,61	23,8 ± 1,1
Почки	6,4 ± 0,25	6,3 ± 0,18	6,5 ± 0,16
Надпочечники	0,22 ± 0,01	0,23 ± 0,02	0,25 ± 0,02
Яичники	0,29 ± 0,02	0,30 ± 0,029	0,31 ± 0,019
Сердце	3,3 ± 0,25	3,4 ± 0,21	3,2 ± 0,22
Мозг	7,3 ± 0,39	7,25 ± 0,22	7,4 ± 0,51
Селезенка	2,1 ± 0,16	2,0 ± 0,14	2,2 ± 0,13
Легкое	4,1 ± 0,33	4,2 ± 0,22	4,0 ± 0,28
Тимус	0,9 ± 0,07	1,0 ± 0,08	0,88 ± 0,051
Матка	2,2 ± 0,14	2,1 ± 0,15	2,1 ± 0,2

Примечание: ($M \pm m$, $n = 5$).

Проводили патоморфологические исследования. При внешнем осмотре животных, которым наносили ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб, признаков повреждений, воспалительных и гиперпластических процессов не наблюдалось. На слизистых оболочках патологических изменений не выявлено. У крыс обеих групп шерстный и кожный покровы чистые, признаков повреждений на поверхности кожи не наблюдалось. На участках кожи животных, куда наносили образцы МЛС, патологических изменений не выявлено. Подкожный слой жировой ткани выражен умеренно.

При вскрытии крыс, которым наносили тест-образцы ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб, не было каких-либо аномалий. Серозные оболочки были гладкими, блестящими, свободная жидкость в плевральной или абдоминальной полостях отсутствовала. Перикард полости был свободен от жидкости, слои как перикарда, так и эпикарда были гладкие, блестящие. Головной мозг, органы грудной и брюшной полости, а также малого таза расположены нормально. Печень представлена долями обычного размера. Ткань органа эластичная, однородная. Почки обычной формы и размеров, ткань органов эластичной консистенции без признаков патологических изменений. Состояние эндокринных органов – щитовидной железы, надпочечников – без изменений. Селезенка нормальных размеров и эластичной консистенции. Региональные лимфатические узлы не увеличены.

При микроскопическом исследовании препаратов кожи животных, которым наносили образцы МЛС, не обнаружено патологических изменений в эпидермисе и дерме. Эпидермис представлен многослойным плоским эпителием, в базальном слое – цилиндрические эпителиоциты с базофильной цитоплазмой и овальными ядрами, богатыми хроматином. Очагов инфильтрации или атипичного митотического деления клеток не наблюдалось. В сетчатом слое кожи были корни волосяного покрова, сальные железы.

Не было существенных различий гистопатологических результатов в сердце, легких, печени, почках, тонком и толстом кишечнике между всеми

экспериментальными группами. Кроме того, не зарегистрировано гистопатологический поражение в мозге, желудке, селезенке, поджелудочной железе, трахеи, пищеводе, мочевом пузыре, половых органов (яичников, молочных желез и матки), лимфатических узлах, щитовидной железе, слезных и слюнных железах у животных всех групп.

Цитоархитектоника печени крыс при применении ЛС Бетакарбоклет и ЛС Клотрикарб в целом не нарушена. Гепатоциты без признаков патологии полигональной формы с четкими контурами. Размер ядер в разных гепатоцитах мало отличался, изредка встречались двуядерные клетки.

Миокард животных после аппликации кремами не отличался от такого у контрольных животных и был представлен равномерно окрашенным синцитием мышечных клеток с элементами эндомизия. В органе не отмечалось дистрофических изменений, воспалительных реакций и застойных явлений. Кардиомиоциты без признаков патологии.

Ткань легких, была воздушная. Респираторный отдел сохранил рисунок альвеолярных ходов и полостей.

Лимфоидные органы (тимус и селезенка) покрыты плотной соединительнотканной капсулой. Паренхима органов была заполнена неизменными лимфоидными элементами. В селезенке количество и размеры фолликулов белой пульпы обычные. В тимусе отмечается четкая граница между мозговым и корковым веществом. Количество и размеры телец Гассала обычные.

Фундальная часть желудка, тонкий и толстый кишечник имели характерную структуру и на всем протяжении были устланы неповрежденным секреторным эпителием. Каких-либо воспалительных и дистрофических изменений не выявлено.

Почки всех животных имели характерное строение, паренхима органа была представлена неизменными извитыми и прямыми канальцами. Цитоплазма большинства риноцитов была мелкозернистой, розового цвета. Ядра в них круглой формы, хроматин мелко диспергированный и равномерно размещен в кариоплазме.

Головной мозг и мозжечок имеют обычное строение. Мягкая мозговая оболочка не изменена, без признаков воспаления. В ткани мозга отсутствуют явления гиперемии и отека. Нервные клетки без признаков патологии.

Надпочечники имели обычное строение. Хорошо выражены три зоны коркового вещества. Эпителий без признаков патологии.

Следовательно, по результатам патоморфологических исследований во внутренних органах и тканях крыс после накожной аппликации ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб в дозе 2000 мг/кг массы тела, не обнаружено каких-либо признаков патологических изменений, гемоциркуляторных нарушений и воспалительных реакции.

Таким образом, по параметрам острой токсичности при накожной аппликации крысам ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб можно отнести к V классу токсичности (практически нетоксичные вещества).

Исследование местнораздражающего действия МЛЗ при однократном нанесении на кожу [182, 253, 254] проводили на двух видах животных: 10 белых крысах весом 200–220 г и 5 кроликах весом 2,0–2,5 кг. Животным на специально обработанные, выстриженные от шерсти участки кожи размером 4 x 6 см кроликам и 2 x 2 см крысам наносили препарат из расчета 20 мг/см².

Критерием раздражающего эффекта было наличие визуальных изменений кожи: появление эритемы, отека, образование корки, трещин, язв и других признаков повреждений кожи.

Однократное нанесение на кожу белых крыс и кроликов кремов в нативном виде не вызывало проявления симптомов раздражения. Общее поведение опытных животных – подвижность, аппетит – не отличалось от такового контрольных крыс.

Эксперимент по определению местнораздражающего действия МЛЗ на слизистую оболочку глаз проводили на 5 кролях, которым однократно в конъюнктивный мешок левого глаза вносили 50,0 мг крема в нативном виде. Состояние слизистой

оболочки глаза кроликов наблюдали через 15 мин, 1, 3, 6, 24 ч и ежедневно в течение 14 суток. Правый глаз животных служил контролем.

Действие МЛС на слизистую оболочку глаз определяли по проявлениям раздражения: наличию слезотечения, гиперемии, образованию язв и эрозий, наличию выделений (сукровица, гной) из глаза, обращали внимание на состояние век.

В опыте не наблюдалось каких-либо симптомов раздражения слизистых оболочек глаз животных на протяжении всего периода наблюдения, что свидетельствует об отсутствии раздражающего действия МЛС при контакте со слизистыми оболочками глаз.

Определение сенсibilизирующего действия МЛЗ проводили в соответствии с рекомендациям [255]. В опытах использовали 16 морских свинок (8 – контрольные животные, 8 – опытные) массой 300–350 г. Этот вид животных является наиболее чувствительным тест-объектом для изучения алергизирующего и местнораздражающего действия МЛС. Животным внутрикожно во внешнюю поверхность уха туберкулиновым шприцем однократно вводили 200 мкг крема в виде раствора в физиологическом растворе (контроль – 200 мкл физиологического раствора).

Через 10 сут опытным животным на выстриженные участки кожи размером 2,5 x 2,5 см наносили крем в виде 10 %-го раствора в физиологическом растворе (контрольным животным – физиологический раствор) один раз в день в течение 7 сут. После этого проводили тестирование ЛС в нативном виде на 10 и 20 сут путем втирания в чистые участки кожи подопытных и контрольных животных. Наблюдения за животными проводили через 1, 6 и 24 час. Реакцию кожи оценивали визуально по 5-бальной унифицированной шкале.

Проведенные классическим методом исследования по выявлению сенсibilизирующего действия ЛС с тестированием на 10 и 20 сут показали, что у всех животных реакция кожи была отрицательной (кожа животных была чистой, обычного цвета, без раздражения, язв, отека).

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что разработанные МЛЗ не проявляют местнораздражающего действия и в опытах на морских свинках не проявляют сенсibiliзирующих свойств.

Таким образом, результаты проведенных нами токсикологических исследований позволяют констатировать, что разработанные ЛС Бетакарбокломет и ЛС Клотрикарб не содержат токсических веществ, запрещенных к использованию в фармацевтической промышленности, и отвечают гигиеническим требованиям ГОСТа 12.1.007-76 [256] и литературным источникам [257].

5.2 Изучение противовоспалительного действия мягкого лекарственного средства под условным названием Бетакарбокломет методом *in vivo*

Определение противовоспалительной (антиэкссудативной) активности разработанного МЛС осуществляли на модели острого асептического (декстранового и гистаминового) воспаления (глава 2). Исследование проводили на беспородных белых крысах обоего пола массой 180,0–220,0 г.

В каждом варианте исследования опытные животные были разделены на 3 группы по 6 крыс в каждой: первая группа – животные, которых лечили разработанным ЛС Бетакарбокломет, вторая – животные, которых лечили референтным препаратом (крем Триакутан (Корпорация «Артериум», Украина), третья – контрольная патология.

Разработанное ЛС Бетакарбокломет и референтный препарат наносили на лапу за 1 ч до инъекции и сразу после инъекции флогогена. Далее ЛС Бетакарбокломет, как и референтный препарат, дважды наносили на кожу стопы крыс до голеностопного сустава в количестве 100 мг – за 30 мин до и непосредственно сразу после инъекции флогогенного агента. Суммарное количество крема, наносимого на тело крысы – 200 мг.

Результаты изучения противовоспалительной активности разработанного крема Бетакарбокломет на модели декстранового отека приведены в табл. 5.6 и на рис. 5.1.

Таблица 5.6

**Противовоспалительная активность образцов
на модели декстранового отека у крыс**

Группа животных	Препарат / контроль	Срок наблюдения						$A_{\text{средняя}}$, %
		1 ч		3 ч		5 ч		
		ΔV	A , %	ΔV	A , %	ΔV	A , %	
1	Бетакарбокломет	0,49±0,01	37,18	0,34±0,02	48,48	0,18±0,01	67,27	50,98
2	Триакутан	0,52±0,02	33,33	0,36±0,02	45,45	0,20±0,01	63,64	47,47
3	Контроль	0,78±0,02	–	0,66±0,02	–	0,55±0,03	–	–

Примечание: $n = 6$; $P < 0,05$;

ΔV – разница между исходным объемом лапы и объемом отека лапы в разные сроки наблюдения, мл;

A – противовоспалительный эффект.

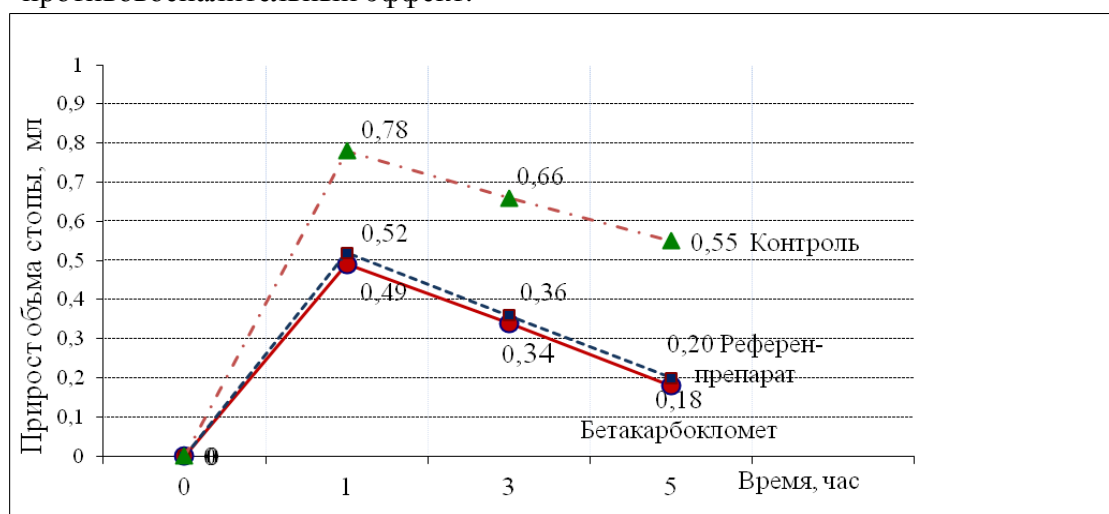


Рис. 5.1 Динамика прироста объема лапы крыс при аппликациях опытных образцов при декстрановом воспалении

Согласно результатам исследования (рис. 5.1), при декстрановом воспалении у нелеченных крыс (контроль) наблюдается быстрое развитие воспалительного отека лапы. Механизм декстранового отека связан с активацией выброса медиаторов

гистамина и серотонина, которые запускают патологические изменения в первые часы после альтерации [182, 258].

Максимальный прирост объема воспаленной лапы достигался уже спустя 1 ч после введения декстрана, составляя в среднем 0,78 мл. В последующие 5 часов отек лапы постепенно снижался, но к исходному объему не вернулся.

В ходе исследования обнаружили, что разработанный крем обладает выраженной противоэкссудативной активностью, достоверно не отличаясь от референтного препарата. Так, прирост объема лапы животных, которым наносили ЛС Бетакарбокломет составил на пике отека (1 час) $0,52 \pm 0,02$ мл, через 3 часа прирост объема лапы от начального объема составил $0,36 \pm 0,02$ мл, а к 5 часу – $0,20 \pm 0,01$ мл.

На модели декстаного отека лапы установили, что разработанное ЛС Бетакарбокломет проявляет значительное, на уровне референтного препарата, противоотечное действие. Средняя величина противоотечного действия разработанного препарата за 5 ч составляла около 50,98 %, а для референтного препарата – 47,47 %, что свидетельствует об аналогичной выраженности противоотечного действия.

Способность разработанного ЛС Бетакарбокломет угнетать воспаление на ранних стадиях проявилась за счет бетаметазона дипропионата, который, согласно данным литературы, способен ингибировать метаболизм липо- и циклооксигеназного пути арахидоновой кислоты и, в результате, уменьшать синтез простагландинов, простациклинов и др.; угнетать высвобождение эозинофилами медиаторов воспаления; сокращать количество тучных клеток и выброс свободного гистамина; снижать проницаемость мембран; индуцировать образование липокортинов, обладающих противоотечной активностью [259, 260]. Таким образом, проведенное изучение влияния разработанного крема Бетакарбокломет на процессы воспаления позволяют считать, что МЛС обладает выраженным противовоспалительным действием (тормозит развитие серотонинового отека).

Исследования, проведенные на второй модели, показали (табл. 5.7, рис. 5.2), что индуцированное гистамином воспаление у контрольных нелеченных крыс развивается очень быстро: максимальный прирост отека достигается через 0,5 ч после инъекции флогогенного агента и держится на одном уровне в течение 1 ч, после чего постепенно уменьшается.

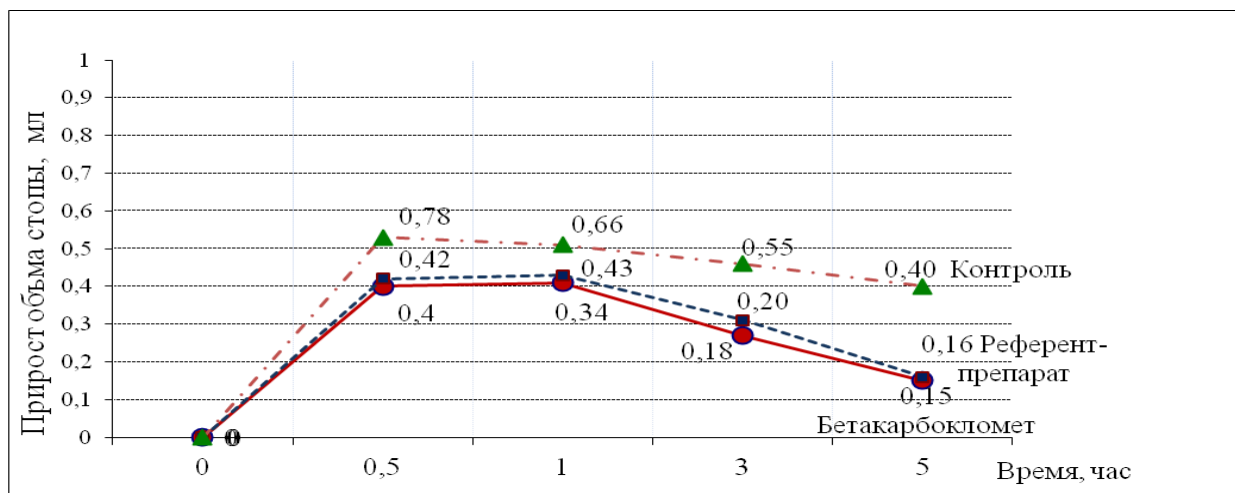


Рис. 5.2 Динамика прироста объема лапы крыс при аппликациях опытных образцов при гистаминовом воспалении

Таблица 5.7

Противовоспалительная активность исследуемых образцов на модели гистаминового отека у крыс

Группа животных	Препарат	Срок наблюдения								A _{средняя} %
		0,5 ч		1 ч		2 ч		3 ч		
		ΔV	A, %	ΔV	A, %	ΔV	A, %	ΔV	A, %	
4	Бетакарбокломет	0,40±0,01	24,53	0,41±0,02	19,60	0,27±0,02	41,30	0,15±0,02	62,50	36,98
5	Триакутан	0,42±0,03	20,75	0,43±0,02	15,68	0,31±0,03	32,61	0,16±0,02	60,00	32,26
6	Контроль	0,53±0,03		0,51±0,02		0,46±0,03		0,40±0,01		

Примечание: $n = 6$; $P < 0,05$;

ΔV – разница между исходным объемом лапы и объемом отека лапы в разные сроки наблюдения, мл. A – противовоспалительный эффект.

После введения гистамина объем воспаленной лапы через 0,5 ч и 1 ч составлял $0,53 \pm 0,03$ мл и $0,51 \pm 0,02$ мл соответственно. Окончательное измерение объема лапы

проводили через 3 часа, на стадии затухания острого экссудативного воспаления лапы крысы, оно показало $0,40 \pm 0,01$ мл.

Как видно из приведенных в табл. 5.7 данных, разработанное ЛС и референтный препарат проявили выраженную противовоспалительную активность, поскольку средний объем отечной лапы крыс в опытных группах достоверно отличалась от этого показателя в группе контрольной патологии.

Анализируя результаты исследования можно сделать вывод, что аппликации ЛС Бетакарбокломет и референтного препарата на кожу воспаленной лапы оказывают противовоспалительное действие, при этом наблюдается тенденция в сторону несколько более высокой активности разработанного МЛС по сравнению с прототипом. Через 0,5 ч после инъекции гистамина эффект ЛС Бетакарбокломет составляет 24,53 %, тогда как для референтного препарата – 20,75 %. Через 1 ч после индукции воспаления эффекты сравниваемых кремов составили 19,60 % и 15,68 % соответственно. Через 2 ч разработанное ЛС проявляет большую активность (41,30 %), чем препарат сравнения (32,61 %), но через 3 ч активность референтного препарата (60,00 %) почти одинакова с разработанным ЛС (62,50 %) (рис. 5.3).

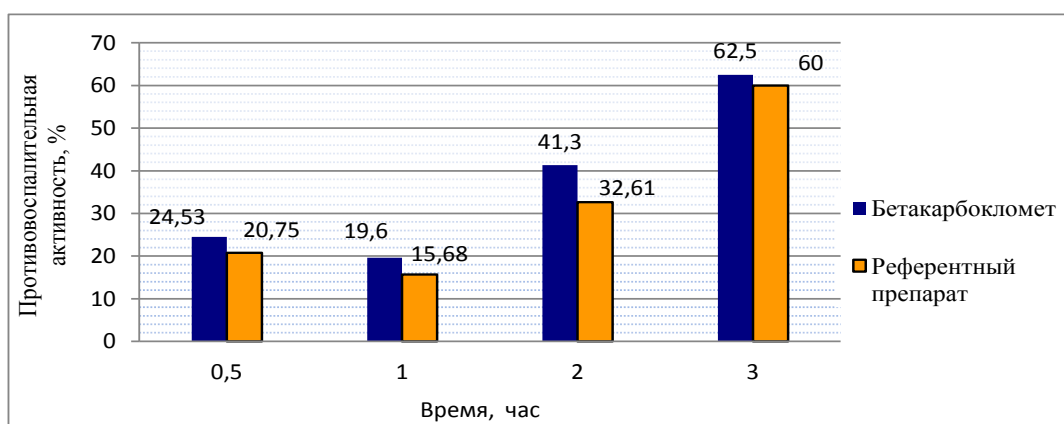


Рис. 5.3 Динамика противовоспалительной активности ЛС Бетакарбокломет и препарата сравнения при гистаминовом воспалении у крыс

Поэтому можно сделать вывод, что разработанное ЛС Бетакарбокломет обладает характерной для глюкокортикоидов выраженной противовоспалительной активностью,

динамика и выраженность которой соответствуют действию референтного препарата. Значительное ингибирование индуцированной гистамином воспалительной реакции косвенно свидетельствует о способности препарата подавлять, в том числе, и опосредованные гистамином аллергические реакции [261].

Таким образом, при экспериментальном воспалении, вызванном декстраном/гистамином, разработанный препарат Бетакарбокломет проявляет выраженный противовоспалительный эффект на уровне прототипа.

5.3 Определение антимикробной активности мягких лекарственных средств методом *in vitro*

Изучали антимикробную активность разработанных МЛС как непосредственно после изготовления, так и во время хранения. Испытания проводили согласно ГФУ (глава 2). При измерении зон задержки роста тест-культур ориентировались на зону полного подавления их видимого роста.

Результаты изучения антимикробной активности разработанных МЛС приведены в табл. 5.8 и 5.9.

Таблица 5.8

Антимикробная активность ЛС Бетакарбокломет в процессе хранения

($n = 5; p \leq 0,05$)

Тест-культуры	ЛС Бетакарбокломет			Триакутан	
	после изготовления	при хранении в течение 27 мес			
		2–8 °С	8–15 °С		15–25 °С
Диаметр зоны подавления роста тест-культур, мм					
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	12,40±0,03	12,35±0,02	12,37±0,03	12,10±0,03	14,32±0,02
<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P	13,59±0,04	13,56±0,05	13,52±0,02	13,27±0,04	16,60±0,04
<i>S. epidermidis</i> ATCC12228	20,40±0,02	20,37±0,02	20,28±0,03	20,04±0,03	19,71±0,05
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	13,36±0,02	13,40±0,01	13,22±0,05	13,19±0,04	11,06±0,05
<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404	70,49±0,06	70,39±0,02	70,42±0,03	70,38±0,05	–

Данные таб. 5.8 и 5.9 показывают, что оба разработанных препарата проявляют антимикробную активность по отношению к *C. albicans* ATCC 10231, *S. epidermidis* ATCC12228 и *C. sporogenes* ATCC 19404, при этом ЛС Бетакарбокломет проявляет большую активность по отношению к этим микроорганизмам. Кроме того, ЛС Бетакарбокломет активен также и по отношению к *S. aureus* ATCC 6538 и *S. aureus* ATCC 6538 P.

Таблица 5.9

Антимикробная активность ЛС Клотрикарб в процессе хранения ($n = 5; p \leq 0,05$)

Тест-культуры	ЛС Клотрикарб				Клотримазол 1%
	после изготовления	при хранении в течение 27 мес			
		2–8 °С	8–15 °С	15–25 °С	
Диаметр зоны подавления роста тест-культур, мм					
<i>S. epidermidis</i> ATCC12228	11,57±0,01	11,49±0,03	11,52±0,05	11,29±0,05	8,290±0,027
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	8,92±0,05	9,01±0,03	9,00±0,04	8,89±0,03	7,652±0,033
<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404	39,49±0,02	39,49±0,04	39,46±0,04	39,40±0,05	-

При сравнении полученных данных по исследованию антимикробной активности разработанных МЛС и референтных препаратов установили, что ЛС Бетакарбокломет не только не уступает Триакутану, но и высоко активен по отношению к *C. sporogenes* ATCC 19404. А ЛС Клотрикарб по сравнению с Клотримазолом 1 % проявляет большую антимикробную активность по отношению к *S. epidermidis* ATCC12228 и *C. albicans* ATCC 10231, также активен по отношению к *C. sporogenes* ATCC 19404.

То есть, разработанные МЛС проявили антимикробную активность, не уступая препаратам сравнения, кроме того выявили антимикробную активность к большему количеству микроорганизмов, что обусловлено не только АФИ, но и вспомогательными веществами основы.

Результаты изучения антимикробной активности разработанных МЛС, которые приведены в табл. 5.8 и 5.9 свидетельствуют, что антимикробная активность в течение всего периода хранения после изготовления сохраняется.

5.4 Изучение микробиологической чистоты разработанных мягких лекарственных средств

Испытания проводили в соответствии с требованиями ГФУ [175, 176, 178] на кафедре клинической иммунологии и микробиологии Харьковской медицинской академии последипломного образования под руководством проф. С. В. Бирюковой (Приложение В1).

Разработка и валидация методики испытания ЛС Бетакарбокломет по показателю «микробиологическая чистота» приведена в Приложении Ж1.

Показатель «микробиологическая чистота» определяли как непосредственно после изготовления ЛС, так и в процессе их хранения в течение 27 мес в естественных условиях при трех температурных режимах: 2–8 °С; 8–15 °С; 15–25 °С в различных типах упаковки – алюминиевых тубах и пластмассовых контейнерах (Приложения Р1 – Р10).

Изучение разработанного ЛС Бетакарбокломет по показателю «микробиологическая чистота» проводили в соответствии с требованиями ГФУ 1.4, 5.1.4 (2.6.12, 2.6.13).

Для испытания готовили следующие образцы.

Образец 1. В стерильную мерную емкость помещали 10 г средней пробы ЛС Бетакарбокломет, добавляли 2 г стерильного полисорбата-80, эмульгировали. Добавляли около 60 мл буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0, содержащего 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида, подогретого до 40 °С, перемешивали до образования гомогенной суспензии и доводили объем до 100 мл тем же растворителем (разведение 1:10).

Образец 2. В стерильную мерную емкость помещали 20 мл образца 1, доводили объем до 100 мл стерильным буферным раствором с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0, содержащим 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина,

0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида, подогретым до 40 °С, перемешивали (разведение 1:50).

Определение общего числа аэробных микроорганизмов (ТАМС). По 1 мл образца 2 высевали глубинным методом в каждую из двух чашек Петри и вносили от 15 мл до 20 мл стерильного соево-казеинового агара, содержащего 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида, с температурой не выше 45 °С, давали агару застыть. Чашки инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 5 суток.

Определение общего числа дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС). По 1 мл образца 1 высевали глубинным методом в каждую из двух чашек Петри и вносили 15–20 мл стерильного Сабуро-декстрозного агара, содержащего 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида, с температурой не выше 45 °С, давали агару застыть. Чашки инкубировали при температурах 20–25 °С в течение 7 суток.

Испытания на наличие *S. aureus* и *P. aeruginosa*. 10 мл образца 1 вносили в 100 мл соево-казеинового бульона, перемешивали и инкубировали при температуре 30–35 °С от 18 до 24 ч.

При определении наличия *S. aureus* контейнер встряхивали и пересевали на поверхность манитно-солевого агара.

При испытании на наличие *P. aeruginosa* контейнер встряхивали и проводили пересев на поверхность цетримидного агара.

Образцы инкубировали при температуре 30–35 °С от 18 до 72 ч.

Результаты исследования образцов разработанного ЛС Бетакарбокломет (серия 180913) по показателю «микробиологическая чистота» представлены в табл. 5.10. Результаты исследования других серий ЛС Бетакарбокломет были аналогичны (Приложения Р₁ – Р₆).

Таблица 5.10

**Результаты исследования ЛС Бетакарбоклет по показателю
«микробиологическая чистота»**

Условия хранения / Упаковка	Общее число, КОЕ/г		Отсутствие в 1 г	
	аэробных микроорганизмов	дрожжевых и плесневых грибов	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
Непосредственно после изготовления				
	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют
Хранение 27 месяцев при температуре 2–8 °С				
Тубы алюминиевые	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют
Пласт. контейнеры	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют
Хранение 27 месяцев при температуре 8–15 °С				
Тубы алюминиевые	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют
Пласт. контейнеры	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют
Хранение 27 месяцев при температуре 15–25 °С				
Тубы алюминиевые	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют
Пласт. контейнеры	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют

Данные табл. 5.10 показывают, что общее число аэробных микроорганизмов для каждого образца – менее 50 КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов для каждого образца – менее 10 КОЕ/г; не обнаружено *P. aeruginosa* и *S. aureus* в 1 г, что соответствует требованиям ГФУ.

Проведенные экспериментальные исследования разработанных лекарственных средств установили их соответствие критериям приемлемости ГФУ по показателю «микробиологическая чистота», то есть подобранный состав при соблюдении технологических условий производства обеспечивает микробиологическую стабильность готового продукта в определенных видах упаковки в течение всего срока хранения.

Разработка и валидация методики испытания препарата Клотрикарб по показателю «микробиологическая чистота» приведена в Приложении Ж2.

Изучение разработанного ЛС Клотрикарб по показателю «микробиологическая чистота» проводили в соответствии с требованиями ГФУ 1.4, 5.1.4 (2.6.12, 2.6.13).

Образец 1. В стерильную мерную емкость помещали 10 г средней пробы ЛС Клотрикарб, добавляли 2 г стерильного полисорбата-80, эмульгировали. Добавляли около 60 мл буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0, содержащего 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида, подогретого до 40 °С, перемешивали до образования гомогенной суспензии и доводили объем до 100 мл тем же растворителем (разведение 1:10).

Образец 2. В стерильную мерную емкость помещали 20 мл образца 1, доводили объем до 100 мл стерильным буферным раствором с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0, содержащим 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида, подогретым до 40 °С, перемешивали (разведение 1:50).

Образец 3. В стерильную мерную емкость помещали 10 г средней пробы ЛС Клотрикарб, добавляли 2 г стерильного полисорбата-80, эмульгировали. Добавляли около 60 мл буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0, подогретого до 40 °С, перемешивали до образования гомогенной суспензии и доводили объем до 100 мл тем же растворителем (разведение 1:10).

Определение общего числа аэробных микроорганизмов (ТАМС). По 1 мл образца 2 высевали глубинным методом в каждую из двух чашек Петри и вносили 15–20 мл стерильного соево-казеинового агара, содержащего 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида, с температурой не выше 45 °С, давали агару застыть. Чашки инкубировали при температуре 30–35 °С в течение 5 суток.

Определение общего числа дрожжевых и плесневых грибов (ГУМС). По 1 мл образца 1 высевали глубинным методом в каждую из двух чашек Петри и вносили 15–20 мл стерильного Сабуро-декстрозного агара, содержащего 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина

гидрохлорида, с температурой не выше 45 °С, давали агару застыть. Чашки инкубировали при температуре 20–25 °С в течение 7 суток.

Испытания на наличие *S. aureus* и *P. aeruginosa*. 10 мл образца 3 вносили в 100 мл соево-казеинового бульона, перемешивали и инкубировали при температуре 30–35 °С от 18 до 24 ч. При определении наличия *S. aureus* контейнер встряхивали и проводили пересев на поверхность манитно-солевого агара. При испытании на наличие *P. aeruginosa* контейнер встряхивали и пересевали на поверхность цетримидного агара. Образцы инкубировали при температуре 30–35 °С от 18 до 72 ч.

Результаты исследования образцов разработанного ЛС Клотрикарб (серия 190913) по показателю «микробиологическая чистота» представлены в табл. 5.11. Результаты исследования других серий ЛС Клотрикарб были аналогичны (Приложения Р₇ – Р₁₂).

Таблица 5.11

**Результаты исследования ЛС Клотрикарб по показателю
«микробиологическая чистота»**

Условия хранения /Упаковка	Общее число, КОЕ/г		Отсутствие в 1 г	
	аэробных микроорганизмов	дрожжевых и плесневых грибов	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
Непосредственно после изготовления				
	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют
Хранение 27 месяцев при температуре 2–8 °С				
Тубы алюминиевые	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют
Пласт. контейнеры	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют
Хранение 27 месяцев при температуре 8–15 °С				
Тубы алюминиевые	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют
Пласт. контейнеры	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют
Хранение 27 месяцев при температуре 15–25 °С				
Тубы алюминиевые	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют
Пласт. контейнеры	< 50	< 10	Отсутствуют	Отсутствуют

Данные табл. 5.11 показывают, что общее число аэробных микроорганизмов для каждого образца – менее 50 КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов для

каждого образца – менее 10 КОЕ/г; не обнаружено *S. aureus* и *P. aeruginosa* в 1 г, что соответствует требованиям ГФУ.

Таким образом, разработали методику испытания (метод глубинного посева) показателя «микробиологическая чистота» для ЛС Клотрикарб. Проведенные исследования ЛС Клотрикарб установили его соответствие нормам ГФУ по показателю «микробиологическая чистота». Следовательно, подобранный состав при соблюдении технологических условий производства обеспечивает микробиологическую стабильность готового продукта в определенных видах упаковки в течение срока хранения.

Изучили микробиологические характеристики разработанных МЛС. Установили, что уровень их микробной контаминации соответствует требованиям ГФУ [178], предъявляемым к ЛС для наружного применения, что позволило исключить необходимость введения вспомогательных веществ-консервантов в состав предлагаемых МЛС.

По материалам раздела опубликовано [262, 263, 264, 265, 266, 267].

Выводы к главе 5.

1. Методом *in vivo* установлено, что по параметрам острой токсичности при кожной аппликации крысам разработанные мягкие лекарственные средства Бетакарбокломет и Клотрикарб можно отнести к V классу токсичности (практически нетоксичные вещества).

По результатам исследования биохимических параметров сыворотки крови опытных животных, лекарственные средства Бетакарбокломет и Клотрикарб не оказывают негативного влияния на структурно-функциональное состояние печени и почек, а также не приводят к нарушениям гематологических показателей периферической крови животных. Макроскопическое и микроскопическое

исследования не выявили какой-либо патологии внутренних органов животных при применении мягких лекарственных средств Бетакарбокломет и Клотрикарб.

2. Установлено (метод *in vivo*), что лекарственное средство Бетакарбокломет проявляет противоотечное действие на уровне референтного препарата и составляет на 5 час 50,98 % на модели декстранового отека у крыс, и 62,50 % на 3 час – на модели гистаминового отека. Полученные данные указывают на выраженные противовоспалительные свойства разработанного препарата Бетакарбокломет.

3. Микробиологическими исследованиями установлено соответствие показателя «микробиологическая чистота» разработанных лекарственных средств требованиям ГФУ: в 1 г МЛС общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) не больше 10^2 КОЕ/ г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) не больше 10^1 КОЕ/ г; отсутствие *S. aureus* и *P. aeruginosa* в 1 г.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

Теоретически обобщены и экспериментально обоснованы методологические подходы к разработке состава и технологии мягких лекарственных средств комплексного действия для лечения грибковых поражений кожи, осложненных гиперкератозом на основе клотримазола, метронидазола, бетаметазона дипропионата и мочевины.

1. На основании библиосемантического анализа данных литературы доказана актуальность создания мягких лекарственных средств противогрибкового, антимикробного, противовоспалительного и кератолитического действия.

2. Анализ фармацевтического рынка Украины препаратов группы D установил ограниченность номенклатуры многокомпонентных лекарственных средств (21 %), преимущественно зарубежного производства (74,8 %) и актуальность создания мягких лекарственных средств комплексного действия.

3. Обоснована методология создания мягких лекарственных средств в виде эмульсионно-суспензионного крема 1 рода с клотримазолом, метронидазолом, бетаметазона дипропионатом и мочевиной и эмульсионного крема 1 рода с клотримазолом и мочевиной, которая включает следующие этапы исследования: маркетинговые, фармакотехнологические, физико-химические, микробиологические и фармакологические.

4. Впервые на основании комплексных фармакотехнологических, биофармацевтических, физико-химических, микробиологических и фармакологических исследований научно обоснован оптимальный состав и технология изготовления мягких лекарственных средств комплексного действия под условными названиями Бетакарбокломет и Клотрикарб:

– реологическими исследованиями обоснован выбор эмульгатора № 1 в концентрации 5 % в составе основы;

– физико-химическими исследованиями установлена целесообразность введения в состав основы гидрофильно-неводных растворителей ПЭО-400 и глицерина в концентрации по 10 %;

– микробиологическими исследованиями установлена зависимость способа введения активных фармацевтических ингредиентов от антимикробной активности и обоснован рациональный способ введения клотримазола и бетаметазона дипропионата в виде раствора в ПЭО-400, метронидазола – суспензии с маслом вазелиновым, мочевины – раствора в воде очищенной.

– доказана оптимальная концентрация активных фармацевтических ингредиентов клотримазола 0,8 %, метронидазола 0,5 %, бетаметазона дипропионата 0,065 %, мочевины 10 % для лекарственного средства Бетакарбокломет и клотримазола 1 %, мочевины 5 % – для лекарственного средства Клотрикарб.

5. Экспериментально доказана стабильность разработанных лекарственных средств Бетакарбокломет и Клотрикарб на протяжении 2-х лет хранения в алюминиевых тубах и пластмассовых контейнерах при температуре не выше 25 °С.

6. Микробиологическими исследованиями установлено соответствие разработанных лекарственных средств Бетакарбокломет и Клотрикарб требованиям ГФУ: общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС) не больше 10^2 КОЕ/г; общее количество дрожжеподобных и плесневых грибов (ТУМС) не больше 10^1 КОЕ/г; отсутствие *S. aureus* и *P. aeruginosa* в 1 г препарата на протяжении 2-х лет хранения.

Фармакологическими исследованиями доказано, что разработанные мягкие лекарственные средства относятся к практически нетоксичным веществам, не проявляют местно-раздражающего и алергизирующего действия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siddiqui A. R. A fungus among us / A. R. Siddiqui, J. M. Bernstein, H. Polenakovic // *Skinmed.* – 2010. – Vol. 8 (5). – P. 291–292.
2. Коляденко В. Г. Сучасні уявлення про патогенез та лікування мікозів [Електронний ресурс] / В. Г. Коляденко, В. В. Короленко. – Режим доступу : URL : <http://www.health-ua.org/archives/immuno/49.html>. – Назва з екрана.
3. Nenoff P. Cutaneous infection due to *Fusarium oxysporum* in a female diabetic. Molecular biological detection of the mold from formalin-fixed paraffin embedded tissue using sequencing of the ITS region of the DNA. / P. Nenoff, A. Bernhardt, K. Tintelnot [et al.] // *Hautarzt.* – 2014. – Vol. 65, N 6. – P. 542–547.
4. Henriot S. Invasive fungal infections in patients with chronic granulomatous disease / S. Henriot, P. E. Verweij, S. M. Holland, A. Warris // *Hot Topics in Infection and Immunity in Children IX. Advances in Experimental Medicine and Biology.* – 2014. – Vol. 76 – P 27 – 55.
5. Tuchinda P. Prevalence of onychomycosis in patients with autoimmune diseases / P. Tuchinda, W. Boonchai, P. Prukpaisarn [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2006. – Vol. 89, № 8. – P. 1249–1252.
6. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение / Томас П. Хэбиф. Пер. с англ. под общ. ред. акад. РАМН, проф. А.А. Кубановой. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 672 с.
7. Hay R. Superficial fungal infections / R. Hay // *Medicine (United Kingdom).* – 2013. – Vol. 41, N 12. – P. 716–718.
8. Daniel R. C. Onychomycosis: Burden of disease and the role of topical antifungal treatment / R. C. Daniel // *Journal of Drugs in Dermatology.* – 2013. – Vol. 12, N 11. – P. 1263–1266.
9. Gupta A.K. Investigational drugs for onychomycosis / A.K. Gupta, F.C. Simpson // *Expert Opinion on Investigational Drugs.* – 2014. – Vol. 23, N 1. – P. 97–106.

10. Kamimura-Nishimura K. Dermatological conditions in international pediatric travelers: Epidemiology, prevention and management / K. Kamimura-Nishimura, D. Rudikoff, M. Purswani, S. Hagmann // *Travel Medicine and Infectious Disease*. – 2013. – Vol. 11, N 6. – P. 350–356.
11. Rotta I. Efficacy of topical antifungal agents in the treatment of dermatophytosis-reply / I. Rotta, C. J. Correr // *JAMA dermatology*. – 2013. – Vol. 149, N 10. – P. 1244.
12. Le Clech L. Skin nodules in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. *BMJ case reports*. 2014 [Electronic resource] / L. Le Clech, P. Hutin, S. Le Gal, G. Guillemin. – Mode of access : URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24408938>. – Title from the screen.
13. Chang A. L. S. Geriatric dermatology review: Major changes in skin function in older patients and their contribution to common clinical challenges / A. L. S. Chang, J. W. Wong, J. O. Endo, R. A. Norman // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2013. – Vol. 14, N 10. – P. 724–730.
14. Потекаев Н. Н. Поверхностные микозы кожи [Электронный ресурс] / Н. Н. Потекаев. – Режим доступа : URL : <http://dermatology.my1.ru/publ/mikologija/dermatofitii/17-1-0-107>. – Название с экрана.
15. Salmon N. Fungal skin infections: Current approaches to management / N. Salmon, C. Fuller // *Prescriber*. – 2013. – Vol. 24, N 8. – P. 31–37.
16. Дерматологія, венерологія : підручник / за ред. проф. В. І Степаненка. – К. : Вид. КІМ, 2012. – 194 с.
17. Eldridge M. L. Fungal infections of the skin and nail: New treatment options / M. L. Eldridge, C. J. Chambers, V. R. Sharon, G. R. Thompson / *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. – 2014. – Vol. 12, N 11. – P. 1389–1405.
18. Перламутров Ю.Н. Микозы стоп, современные аспекты клинико-эпидемиологических характеристик и лечение / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская // *Consilium medicum. Дерматология*. – 2012. – № 2. – С. 22–26.
19. Клиническая дерматовенерология : в 2 т. / под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. I. – 720 с. – Т. II. – 928 с.

20. Грибковые заболевания кожи : учеб. пособие / под ред. проф. С. И. Данилова СПбГМА им. И.И. Мечникова. – СПб ;, 2005. – 124 с.
21. Talaviya S. Recent developments in antifungal agents / S. Talaviya, F. Majmudar // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2012. – Vol. 45, N 4. – P. 4–10.
22. Khajuria V. Self medication in dermatological conditions - A Northern Indian Tertiary Hospital experience / V. Khajuria, S. Gupta, S. Arora [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2013. – Vol. 4, N 1. – P. 247-252.
23. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. – 2-е изд. – М. : МЕД. пресс-информ, 2009. – 736 с. : ил.
24. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / под ред А. А. Кубановой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 320 с. : ил.
25. Rathod R. Audit in dermatology for rational prescribing / R. Rathod, A. Rathod, V. K. Gupta, [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2012. – Vol. 3, N 3. – P. 518–524.
26. Terrie Y. C. Fungal skin infections: Management, treatment, and prevention / Y. C. Terrie // Pharmacy Times. – 2014. – Vol. 80, N 1. – P. 234–237.
27. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.
28. Chen R. Mechanisms and energetics of potassium channel block by local anesthetics and antifungal agents / R. Chen, G. Gryn'ova, Y. Wu [et al.] // Biochemistry. – 2014. – Vol. 53, N 43. – P. 6786–6792.
29. Carrillo-Munoz A.J. Sertaconazole: An antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis / A. J. Carrillo-Munoz, C. Tur-Tur, G. Giusiano [et al.] // Expert Review of Anti-Infective Therapy. – 2013. – Vol. 11, N 4. – P. 347-358.
30. Дерматология. Атлас-справочник / Д. Уилкинсон, С. Шоу, Д. Ортон. – М.: Медицинская литература, 2007. – 202 с.

31. Thai K.-E. Therapies for common cutaneous fungal infections / K.-E. Thai // *Medicine Today*. – 2014. – Vol. 15, N 6. – P. 35–47.
32. Valerio C. Antifungal agents in current pediatric practice / C. Valerio, T. Perillo, L. Brescia, F. Russo // *Current Infectious Disease Reports*. – 2013. – Vol. 15, N 3. – P. 278–287.
33. Kumar A. Solid lipid nanoparticle-incorporated gel: the future treatment for skin infections? / A. Kumar, K.K. Sawant // *Nanomedicine*. – 2013. – Vol. 8, N 12. – P. 1901–1903.
34. Kumar L. Eradication of superficial fungal infections by conventional and novel approaches: A comprehensive review / L. Kumar, S. Verma, A. Bhardwaj [et al.] // *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. – 2014. – Vol. 42, N 1. – P. 32–46.
35. Mutyam Pallerla S. A review on solid lipid nanoparticles / Pallerla S. Mutyam, B. Prabhakar // *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. – 2013. – Vol. 20, N 2. – P. 196–206.
36. Руденко В. В. Вивчення арсеналу лікарських засобів для лікування дерматозів / В. В. Руденко, А. О. Дроздова, З. В. Малецька // *Фармац. журн.* – 2012. – № 3. – С. 13–17.
37. Swain T. Phytomedicinal potential of *Luffa cylindrica* (L.) Reom extracts / T. Swain, R. K. Sahoo, D. M. Kar, E. Subudhi // *Journal of Pure and Applied Microbiology*. – 2013. – Vol. 7, N 1. – P. 697–703.
38. Adamski Z. New applications of azoles / Z. Adamski, A. Kaszuba, K. Henke // *Przegląd Dermatologiczny*. – 2008. – Vol. 95, N 4. – P. 357–363.
39. Shrestha S. Ketoconazole or clotrimazole solution wash as a prophylaxis in management and prevention of fungal infection: a comparative study / S. Shrestha, A. K. Jha, D. T. Pathak [et al.] // *Nepal Medical College journal : NMCJ*. – 2013. – Vol. 15, N 1. – P. 31–33.
40. Califano L. Multicenter open randomised comparative study on efficacy and safety of topical fluconazole 0.5 % vs econazole lipogel 1% in the treatment of localised

dermatomycoses / L. Califano, S. P. Cannavo, S. Ghittoni [et al.] // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. – 1999. – Vol. 134, N 3. – P. 263–269.

41. Amit K. A comparative study of efficacy of terbinafine and fluconazole in patients of tinea corporis / K. Amit, B. Navin, S. Priyamvada, S. Monika // *International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences*. – 2013. – Vol. 2, N 4. – P. 92–98.

42. Crowley P. D. Clotrimazole as a pharmaceutical: Past, present and future / P. D. Crowley, H. C. Gallagher // *Journal of Applied Microbiology*. – 2014. – Vol. 117, N 3. – P. 611–617.

43. Dolton M. J. Terbinafine in Combination with Other Antifungal Agents for Treatment of Resistant or Refractory Mycoses: Investigating Optimal Dosing Regimens Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model / M. J. Dolton, V. Perera, L. G. Pont, A. J. McLachlan // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2014. – Vol. 58, N 1. – P. 48–54.

44. Li R. Y. Efficacy and safety of 1 % terbinafine film-forming solution in Chinese patients with tinea pedis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study / R. Y. Li, A. P. Wang, J. H. Xu [et al.] // *Clinical Drug Investigation*. – 2014. – Vol. 34, N 3. – P. 223–230.

45. Malik J. K. Synthesis, characterization and evaluation for antifungal activity of substituted diaryl imidazo [2, 1, b]-benzothiazole / J. K. Malik, S. Soni, A. K. Singhai // *Journal of Pharmacy Research*. – 2013. – Vol. 7, N 1. – P. 39–46.

46. Pal D. Synthesis, characterization and antimicrobial Evaluation of some 1, 2, 4-triazole derivatives / D. Pal, V. Singh, D. D. Pandey, R. K. Maurya // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol. 6, N 8. – P. 213–216.

47. Ouf S. A. Efficacy of some synthesized thiazoles against dermatophytes / S. A. Ouf, A. M. A. Taleb, N. A. Tharwat, N. S. Geweely // *Journal de Mycologie Medicale*. – 2013. – Vol. 23, N 4. – P. 230–236.

48. Shams S. Antifungal effect of Gatifloxacin and copper ions combination / S. Shams, B. Ali, M. Afzal [et al.] // *Journal of Antibiotics*. 67 (7) (pp), 2014.] . – 2014. – Vol. 67, N 7. – P. 499–504.

49. Lakshminarayanan R. Synthetic multivalent antifungal peptides effective against fungi / R. Lakshminarayanan, S. Liu, J. Li [et al.] // Public Library of Science ONE. – 2014. – Vol. 9, N 2. – P. 134–136.
50. Катеренчук В. І. Діагностика та лікування мікозів шкіри при синдромі діабетичної стопи [Електронний ресурс] / В. І. Катеренчук. – Режим доступу : URL : <http://www.mif-ua.com/archive/issue-2079/>. – Назва з екрана.
51. Furneri P. M. In vitro and in vivo study of the activity of a combination of metronidazole + clotrimazole: Antimycotic and antibacterial activity in vitro and efficacy in the treatment of vaginitis/vaginosis / P. M. Furneri, A. Mangiafico, S. Corsello [et al.] // *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 30 (5) (pp 172-178), 2008. – 2008. – Vol. 30, N 5. – P. 172–178.
52. Stamatias G. N. Early inflammatory processes in the skin / G. N. Stamatias, A. P. Morello, D. A. Mays // *Current Molecular Medicine*. – 2013. – Vol. 13, N 8. – P. 1250–1269.
53. Волкославська В. М. Стан захворюваності на дерматози в Україні через 20 років після аварії на ЧАЕС / В. М. Волкославська, О. Л. Гутнев // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2010. – № 3. – С.153.
54. Кутасевич Я. Ф. Современные возможности совершенствования наружного лечения дерматологических больных / Я. Ф. Кутасевич // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2007. – № 4. – С.7–10.
55. Jungersted J.M. Ceramides and barrier function in healthy skin / J.M. Jungersted, L.I. Hellgren, J.K. High [et al.] // *Acta Derm Venereol*. – 2010. – Vol. 4, N 90. – P. 350–353.
56. Белоусова Т. А. Наружные глюкокортикостероидные препараты: критерии выбора с позиции эффективности и безопасности / Т. А. Белоусова, М. В. Горячкина // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2010. – № 6. – С. 93–100.
57. Kundu R. V. Dermatologic conditions in skin of color: Part II. disorders occurring predominantly in skin of color / R. V. Kundu, S. Patterson // *American Family Physician*. – 2013. – Vol. 87, N 12. – P. 859–865.

58. Shaffer M. P. Use of clotrimazole/betamethasone dipropionate by family physicians / M. P. Shaffer, S. R. Feldman, A. B. Fleischer // *Jr. Family Medicine*. – 2000. – Vol. 32, N 8. – P. 561–565.
59. Correa-Fissmer M. Prevalence of self-medication for skin diseases: A systematic review / M. Correa-Fissmer, A. H. Martins, M. G. Mendonca, D. Galato // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2014. – Vol. 89, N 4. – P. 625–630.
60. Шупенько Н. М. Применение топических глюкокортикостероидных гормонов в дерматологической практике [Электронный ресурс] / Н. М. Шупенько. – Режим доступа : URL : <http://m-l.com.ua/?aid=286>. – Название с экрана.
61. Wolf G. Antimycotics and highly potent glucocorticoids not in the same formulation / G. Wolf // *Hautarzt*. – 2006. – Vol. 57, N 6. – P. 484–485.
62. Коваленко Н. Особливості застосування топічного кортикостероїду «Латикорт» у практиці лікаря-дерматолога / Н. Коваленко // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2009. – № 1. – С. 20–22.
63. Бакулев А. Л. Современные подходы к классификации топических глюкокортикостероидов в России и за рубежом / А. Л. Бакулев, А. Н. Платонова // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2010. – № 3. – С. 67–69.
64. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. / Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац [и др.] ; пер. с англ.; общ. ред. акад. А. А. Кубановой. – М. : Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012– . Т. 3. – 2013. – 296 с.
65. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник / К. Вульф, Р. Джонсон, Д. Сюрмонд ; пер. с англ. М.: Практика, 2007. – 964 с.
66. Sarmah P. J. Transfersomes based transdermal drug delivery: An overview / P. J. Sarmah, B. Kalita, A. K. Sharma // *International Journal of Advances in Pharmaceutical Research*. – 2013. – Vol. 4, N 12. – P. 2555–2563.
67. Аллергодерматозы в схемах, таблицах и рисунках : учеб. пособие для студентов мед. Вузов / В. И. Прохоренков. – Красноярск : ЛИТЕРА-принт, 2009. – 115 с.

68. Патент Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний кожи и способ ее получения [Электронный ресурс] / С. А. Сомаев, А. С. Питькин, В. Д. Ломакина [и др.]. – Режим доступа : URL : <http://www.findpatent.ru/patent/248/2489144.html>. – Название с экрана.

69. Messerschmidt A. Topical treatment of infections, tumors and hyperkeratotic disorders / A. Messerschmidt, K. Schultheis, F. Ochsendorf // *Hautarzt*. – 2014. – Vol. 65, N 3. – P. 207–217.

70. Veraldi S. The benefits of combination therapy in dermatomycoses / S. Veraldi // *Mycoses*. – 2013. – Vol. 56, N 1. – P. 1–2.

71. Toongsuwan S. Heat-induced formulation inhomogeneity of a three-component suspension / S.Toongsuwan, L.-C. Li, H.-C. Chang [et al.] // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2004. – Vol. 30, N 7. – P. 731–737.

72. Premkumar A. Formulation and evaluation of cream containing antifungal agents, antibacterial agents and corticosteroids / A. Premkumar, T. Muthukumar, V. Ganesan [et al.] // *Hygeia*. 6 (2) (pp 5-16), 2014. . – 2014. – Vol. 6, N 2. – P. 5–16.

73. Bozkurt M.E. Investigation of antimicrobial effects of some anesthetics / M. E. Bozkurt, A. Akin // *Journal of Pure and Applied Microbiology*. – 2014. – Vol. 8, N 2. – P. 1009–1014.

74. Wadhwa S. L. Candid-B cream in the treatment of candidiasis with inflammatory dermatoses - National Study Group / S. L. Wadhwa, J. Thomas, S. S. Ainapure, A. Desai // *Journal of the Indian Medical Association*. – 2000. – Vol. 98, N 9. – P. 580–582.

75. Yang H. Analysis of clinical features and pathogenic fungi of onychomycosis in children: Study of 33 cases / H. Yang, M. Li, Z.-Q. Gao [et al.] // *Journal of Clinical Dermatology*. – 2014. – Vol. 43, N 2. – P. 74–76.

76. Balkrishnan R. Analysis of factors associated with prescription of a potentially inappropriate combination dermatological medication among US outpatient physicians / R. Balkrishnan, J.M. Cook, M.P. Shaffer [et al.] // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2004. – Vol. 13, N 3. – P. 133–138.

77. Shrestha S. Ketoconazole or clotrimazole solution wash as a prophylaxis in management and prevention of fungal infection: a comparative study / S. Shrestha, A.K. Jha, D.T. Pathak [et al.] // *Nepal Medical College journal : NMCJ*. – 2013. – Vol. 15, N 1. – P. 31–33.
78. Melkonian S. Intakes of several nutrients are associated with incidence of arsenic-related keratotic skin lesions in Bangladesh / S. Melkonian, M. Argos, Y. Chen [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2012. – Vol. 142, N 12. – P. 2128–2134.
79. Hao J. Topical iontophoresis for local therapeutic effects / J. Hao // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2014. – Vol. 24, N 3. – P. 255–258.
80. Rombold S. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases / S. Rombold, K. Lobisch, K. Katzer [et al.] // *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*. – 2008. – Vol. 24, N 1. – P. 19–23.
81. Watanabe S. Basics of laser application to dermatology / S. Watanabe // *Archives of Dermatological Research*. – 2008. – Vol. 300, N 1. – P. 21–30.
82. Противогрибковые препараты: Клинико-фармацевтические аспекты применения: метод. пособие / Л. Е. Бородкина, Е. В. Волотова, Д. В. Куркин. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2012. – 48 с.
83. Компендиум. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : URL : <http://compendium.com.ua>. – Назва з екрана.
84. Нормативно-директивні документи МОЗ України. [Електронний ресурс]. – Режим доступа : URL : <http://mozdocs.kiev.ua> . – Назва з екрана.
85. Тенцова А. И. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ / А. И. Тенцова, О. И. Терёшкина, И. П. Рудакова [и др.] // *Фармация*. – 2014. – № 5. – С. 10–20.
86. Демина Н. Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств / Н. Б. Демина // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2013. – № 1. – С. 8–13.

87. Фармацевтическая химия: учебн. пособие: в 2 ч. / В. Г.Беликов. — 3_е изд. — М. : МЕДпресс_информ, 2009. — 616 с. : ил.
88. Dutta R. C. Drug carriers in pharmaceutical design: promises and progress / R. C. Dutta // *Curr. Pharm. Des.* – 2007. – Vol. 13, N 7. – P. 761–769.
89. Caruthers S. D. Nanotechnological applications in medicine / S. D. Caruthers, S. A. Wickline, G. M. Lanza // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2007. – Vol. 18, N 18. – P. 26–30.
90. Демина Н. Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств / Н. Б. Демина // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2013. – № 1. – С. 8–13.
91. Shi K. Arginine-glycine-aspartic acid-modified lipid-polymer hybrid nanoparticles for docetaxel delivery in glioblastoma multiforme / K. Shi, J. Zhou, Q. Zhang [et al.] // *Journal of Biomedical Nanotechnology.* – 2015. – Vol. 11, N 3. – P. 382–391.
92. Демина Н. Б. Нанотехнологические аспекты современной лекарственной формы / Н. Б. Демина, С. А. Скاتков // *Фармация.* – 2012. – № 4. – С. 37–51.
93. Демина Н. Б. Перспективные стратегии развития технологии наноносителей / Н. Б. Демина, С. А. Скатков // *Фармация.* – 2012. – № 7. – С. 53–55.
94. Теслев А. А. К вопросу применения твердых дисперстных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств / А. А. Теслев // *Фармацевтические технологии и упаковка.* – 2014. – № 2. – С. 18–21.
95. Schultheiss N. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties / N. Schultheiss, A. Newman // *Crystal Growth & Design.* – 2009. – Vol. 9, N 6. – P. 2950–2967.
96. Patterson A. Modelling drug degradation in a spray dried polymer dispersion using a modified Arrhenius equation / A. Patterson, A.P. Ferreira, E. Banks [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2015. – Vol. 478, N 1. – P. 348–360.
97. Титова Анна Васильевна. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля : дисс... доктор. фармац. наук : 15.00.01 / ГОУВПО Московская медицинская академия.- Москва, 2006. – 412 с.: ил. [Электронный ресурс] / А.В. Титова . – Режим доступа :

- URL :<http://www.dissercat.com/content/vspomogatelnye-veshchestva-ispolzuemye-v-proizvodstve-lekarstvennykh-preparatov-standartizat>. – Название с экрана.
98. Beber T. C. Submicron polymeric particles prepared by vibrational spray-drying: Semisolid formulation and skin penetration/permeation studies / T. C. Beber, D. F. Andrade, B. Kann [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2014. – Vol. 88, N 3. – P. 602–613.
99. Newton P. N. Counterfeit anti-infective drugs / P. N. Newton, M. D. Green, F. M. Fernández [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 9. – P. 602–613.
100. Тенцова А. И. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ / А. И. Тенцова, О. И. Терёшкина, И. П. Рудакова [и др.] // *Фармация*. – 2012. – № 7. – С. 3–6.
101. Сеткина С. Б. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности / С. Б. Сеткина, О. М. Хишова // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2014. Т.13. – № 14. – С. 162–172.
102. Ляпунов Н. А. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологи / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, И. А. Зинченко [и др.] // *Фармацевтическая отрасль*. – 2014. – № 5. – С. 22–33.
103. Новикова Л. С. Сравнительная характеристика вспомогательных веществ, используемых в технологии мягких лекарственных средств / Л. С. Новикова, И. Н. Ахметзянова, Т. В. Беяева [и др.] // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. – 2010. – № 2. – С. 125–131.
104. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. [та інш.]. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
105. Аптечна технологія ліків: підруч. [для фарм. вузів і факультетів] / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних. – Вінниця : Нова книга, 2007. – 640 с.

106. Полимеры для фармацевтической технологии : уч. пособие / под ред. проф. С. А. Кедика. – М. : ЗАО «ИФТ», 2011. – 661 с.
107. Гоцуля Т. С. Полімерні матеріали у фармації / Т. С. Гоцуля, А. В. Самко // Запорожский медицинский журнал. – 2010. Т.12. – № 3. – С. 153–156.
108. Краснюк И. И. Технология лекарственных форм: уч. [для студ. виш. уч. завед.] / Краснюк И. И., Валевко С. А. – М.: Издательский центр «Академия», 2007. – С.82-84.
109. Медвецкий А. И. Полимерные соединения: методы получения и характеристики основных типов транспортных систем на их основе [Электронный ресурс] / А. И. Медвецкий, В. А. Компанцев, Л. И. Щербакова [и др.]. – Режим доступа : URL : <http://www.science-education.ru/109-9322> . – Название с экрана.
110. Shen K. Poly(styrene-isoprene-butadiene-g-SAN) graft copolymers: Size-controllable synthesis and their toughening properties / K. Shen, Y. Wang, G. Ying [et al.] // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2015. – Vol. 467. – P. 216–223.
111. Кедик С. А. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (обзор). Полимеры и сополимеры молочной и гликолевой кислот / С. А. Кедик, Е. С. Жаворонок, И. П. Седишев [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2013. – № 2. – С. 18–35.
112. Кедик С. А. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия. Перспективные синтетические и природные полимеры / С. А. Кедик, Е. С. Жаворонок, И. П. Седишев [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2013. – № 3. – С. 22–31.
113. Kumar N. Polyanhydrides: an overview / N. Kumar, R. S. Langer, A. J. Domb // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2002. – Vol. 54. – P. 889–910.
114. Uhrich K. E. Polymeric systems for controlled drug release / K. E. Uhrich, S. M. Cannizzaro, R. S. Langer [et al.] // *Chemical Review*. – 1999. – Vol. 99. – P. 3181–3198.
115. Akagi T. Biodegradable nanoparticles as vaccine adjuvants and delivery systems: regulation of immuneresponses by nanoparticle-based vaccine / T. Akagi, M. Baba, M. Akashi // *Adv. Polym. Sci.* – 2012. – Vol. 247. – P. 31–64.

116. Muller M. Needlelike and spherical polyelectrolyte complex nanoparticles of poly(L-lysine) and copolymers of maleic acid / M. Muller, T. Reihls, W. Ouyang // *Langmuir*. – 2005. – Vol. 21. – P. 465–469.

117. Hartig S. M. Multifunctional nanoparticulate polyelectrolyte complexes / S. M. Hartig, R. R. Greene, J. DasGupta [et al.] // *Pharmaceutical Research*. – 2007. – Vol. 24. – P. 2353–2369.

118. Hajdu I. Nanoparticles prepared by self-assembly of chitosan and poly- γ -glutamic acid // I. Hajdu, M. Bodnar, G. Filipcsei [et al.] // *Colloid Polymer Science*. – 2009. – Vol. 286. – P. 343–350.

119. Федорова О. В. Нові водорозчинні біоцидні фізіологічно-активні полімери / О. В. Федорова, Н. Л. Заярнюк [та інш.] // *Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України : зб. матеріалів VI Нац. з'їзду фармацевтів України, 28-30 верес. 2005 р., Х. : НФаУ, 2005. – С. 371–372.]*

120. Ярных Т. Г. Принципы приготовления лекарственных препаратов в условиях аптек [Электронный ресурс] / Т. Г. Ярных, А. И. Тихонов, О. А. Гаркавцева [и др.]. – Режим доступа : URL : http://www.provisor.com.ua/archive/2009/N21/prlapt_219.php?part_code=40&art_code=7379. – Название с экрана.

121. Беляева Г. В. Сравнительная характеристика вспомогательных веществ, используемых в технологии мягких лекарственных средств / Г. В. Беляева, Л. С. Новикова, И. Н. Ахметзянова [и др.] // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. – 2010. – № 2. – С. 125–131.

122. Аутлов С. А. Микрористаллическая целлюлоза: структура, свойства и области применения / С. А. Аутлов, Н. Г. Базарнова, Е. Ю. Кушнир // *Химия растительного сырья*. – 2013. – № 3. – С. 33–41.

123. Капуцький Ф. Н. Гидрогели медицинского назначения, полученные путем окислительно-гидролитической модификации целлюлозы – химические волокна /

Ф. Н. Капуцкий, Е. В. Герт, В. И. Торгашов [и др.] // Химические волокна. – 2005. – № 6. – С. 59–62.

124. Кочева Л. С. Целлюлоза и линин в медицине / Л. С. Кочева, А. П. Карманов // Физико-химия растительных полимеров : матер. V межд. конф., 8-11 июля 2013 г. – Архангельск., 2013. – С. 113–116.

125. Новикова Л. С. Получение коллагена и некоторых лекарственных препаратов на его основе / Л. С. Новикова, В. К. Шорманов, Г. В. Беляева [и др.] // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2011. – № 1. – С. 139–145.

126. Емшанова С. В. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ / С. В. Емшанова, Н. П. Садчикова, А. П. Зуев // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – Т. 41. – № 1. – С. 41–49.

127. Wang C. Exploring 'new' bioactivities of polymers at the nano-bio interface / C. Wang, L. Dong // Trends in Biotechnology. – 2015. – Vol. 33, N 1. – P. 10–14.

128. John J. V. Polymer-block-polypeptides and polymer-conjugated hybrid materials as stimuli-responsive nanocarriers for biomedical applications / J. V. John, R. P. Johnson, M. S. Neo [et al.] // Journal of Biomedical Nanotechnology. – 2015. – Vol. 11, N 1. – P. 1–39.

129. Папазова Наталья Александровна. Разработка составов и технологии геля клотримазола и геля кетоконазола : дис... канд. фармац. наук: 15.00.01 / Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский университет дружбы народов". – Москва, 2004. – 185 с.: ил.

130. Шатова Н. А. Полоксамеры как инновационные вспомогательные вещества [Электронный ресурс] / Н. А. Шатова, Е. П. Москалева, С. В. Котелевцева [и др.]. – Режим доступа : URL : <http://www.pharmjournal.ru/articles/stati/poloksameryi-kak-innovacionnyie-vspomogatelnyie-veshhestva-5-noyabr-2013>. – Название с экрана.

131. Sipos E. Evaluation and selection of gel base for the formulation of dexpanthenol products / E. Sipos, N. Szasz, S. Vancea [et al.] // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2014. – Vol. 13, N 12. – P. 1987–1992.

132. Green B. A. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids / B.A. Green // *Clinics in Dermatology*. – 2009. – Vol. 27. – P. 495–501.
133. Курбасова Е. Мир гидроксикислот. / Е. Курбасова, Е. Лацинина // *Les nouvelles esthétiques*. – 2010. – № 1. – С. 26–35.
134. Эрнандес Е. Косметика с фруктовыми кислотами / Е. Эрнандес // *Пилинги*. – 2009. – № 2. – С. 40–46.
135. Kim W.-S. Efficacy and safety of a new superficial chemical peel using alpha-hydroxy acid, vitamin C and oxygen for melasma / W.-S. Kim // *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. – 2013. – Vol. 15, N 1. – P. 21–24.
136. Шикова Ю. В. Влияние высокомолекулярных соединений на адсорбционную активность мази / Ю. В. Шикова, В. А. Лиходед, Е. В. Симонян [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. стр 46- 48 . – 2013. – № 3. – С. 46–48.
137. Нуштаева А. В. Твердые стабилизаторы дисперсных систем: свойства и применение / А. В. Нуштаева, Н. Г. Вилкова // *Fundamental research*. – 2014. – № 3. – С. 64–66.
138. Вилкова Н. Г. Влияние структурообразования на свойства пен, стабилизированных твердыми частицами / Н. Г. Вилкова, С. И. Еланева, П. М. Кругляков [и др.] // *Региональная Архитектура и Строительство*. – 2010. – № 2. – С. 20–30.
139. Ebbesen M. Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications / M. Ebbesen, T.G. Jensen // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 515–516.
140. Соснов А. В. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро- и наночастиц / А. В. Соснов, Р. В. Иванов, К. В. Балакин [и др.] // *Качественная клиническая практика*. – 2008. – № 2. – С. 4–12.
141. Tammam S. N. Biodegradable particulate carrier formulation and tuning for targeted drug delivery / S. N. Tammam, H. M. E. Azzazy, A. Lamprecht // *Journal of Biomedical Nanotechnology*. – 2015. – Vol. 11, N 4. – P. 555–577.

142. Kumar G. P. Nanosuspensions: The solution to deliver hydrophobic drugs / G. P. Kumar, K. G. Krishna // *International Journal of Drug Delivery*. 3 (4) (pp), 2011. – 2011. – Vol. 3, N 4. – P. 546–557.
143. Ibrahim M. A. Albendazole microparticles prepared by spray drying technique: Improvement of drug dissolution / M. A. Ibrahim, G. A. Shazly, M. El-Badry // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. – 2014. – Vol. 13, N 12. – P. 1963–1970.
144. Karolewicz B. Physicochemical characterization and dissolution studies of solid dispersions of clotrimazole with pluronic F127 / B. Karolewicz, M. Gajda, A. Owczarek [et al.] // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. – 2014. – Vol. 13, N 8. – P. 1225–1232.
145. Vetitneva N. A. Investigation of physical and physicochemical properties of nimesulide solid dispersion with polyethyleneglycol 6000, Kollidon25, β -cyclodextrin and mechanisms of their interaction / N. A. Vetitneva, M. V. Rymar, V. P. Kazimirov [et al.] // *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry* – 2015. – Vol. 4 N. – P. 775–782.
146. Безрукавий Євген Андрійович. Розробка складу, технології та дослідження мазі для застосування на стадії репарації ран : дис... канд. фармац. наук: 15.00.01 / Національний фармацевтичний ун-т. — Х., 2007. — 170арк.
147. ПАВ и ВМС в технологии лекарственных форм (Обзорная информация) / Г. С. Башура, О. И. Клименко, З. Н. Мнушко [и др.] – М.: ЦБНТИ Медпром. – 1988. – Вып. 3. – 51 с.
148. Akhtar N. Moisturizing effect of stable cream containing *Crocus sativus* extracts / N. Akhtar, H. M. S. Khan, S. Ashraf [et al.] // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol. 27, N 6. – P. 1881–1884.
149. Ковалева Т. Н. Изучение эмульгирующих свойств силиконовых эластомеров Dow Corning® / Т. Н. Ковалева, Н. П. Половко // *Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали IV наук.-практ. конференції з міжнар. участю (16-17 жовтня 2014 р.)*. – Х.: Вид-во НФаУ, 2014. – С. 145.

150. Binks B.P. Phase inversion of particlestabilized materials from foams to dry water / B.P. Binks, R. Murakami // *Nature Materials*. – 2006. – Vol. 5. – P. 865–869.
151. Horosov T. S. Particlezips vertical emulsion fi lms with particle monolayers at their surfaces / T. S. Horosov, R. Aveyard, J. Clint [et al.] // *Langmuir*. – 2005. – Vol. 21. – P. 2330–2341.
152. Kaptey G. On the equation of the maximum capillary pressure induced by solid particles to stabilize emulsions and foams and on the emulsion stability diagrams / G. Kaptey // *Colloids and Surfaces A.: Physicochem. Eng. Aspects*. – 2006. – Vol. 282–283. – P. 387–401.
153. Kruglyakov P. M. Effect of streching a solid particle stabilized emulsion fi lm on its capillary pressure / P. M. Kruglyakov, A. V. Nushtaeva // *Colloid J.* – 2008. – Vol. 70, N 3. – P. 278–273.
154. Eshtiaghi M. N. Formulation of anti acne cream containing natural antimicrobials / M. N. Eshtiaghi, J. Kuldiloke // *International Research Journal of Pharmacy*. – 2013. – Vol. 4, N 11. – P. 20–25.
155. Фармацевтическая нанотехнология : уч. пособие / под ред. проф. С.А. Кедика. – М. : ЗАО «ИФТ». – 2012. – 661 с.
156. Власенко І. О. Вивчення асортименту лікарських засобів для місцевого лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом / І. О. Власенко, А. Дуллах, Л. Л. Давтян // *Фармац. журн.* – 2013. – № 6. – С. 15–20.
157. Власенко І. О. Аналіз лікарських засобів групи D07 «Кортикостероїди для застосування в дерматології» на фармацевтичному ринку України / І. О. Власенко, А. Дуллах, Л. Л. Давтян // *Фармац. журн.* – 2014. – № 3. – С. 13–17.
158. Маркетинговое исследование рынка дерматологических лекарственных средств в Украине / И. А. Власенко, Арам Дуллах, Е. А. Иванов, Л. Л. Давтян // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. трудов. Пятигорск : РИА-КМВ, 2014. – Вып. 69. – С. 334–337.*

159. Основні тренди розвитку фармацевтичного ринку України по фармакотерапевтичних групах / А. О. Дроздова, З. В. Малецька, І. О. Власенко, Д. В. Рева, Я. Р. Андрійчук, А. Дуллах, Ю. П. Поліщук, Т. Ф. Оліфірова, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк, Г. М. Войтенко, В. П. Попович. – К.: Освіта України, 2015. – 130 с.

160. Тулегенова А. У. Разработка новых лекарственных препаратов: общие методологические подходы / А. У. Тулегенова // Фармация Казахстана. – 2010. – №7. – С. 11–15.

161. Руденко В.В. Методологічні підходи до розробки дерматологічних м'яких лікарських засобів / В. В. Руденко // Фармац. журн. – 2012. – № 2. – С. 65–68.

162. Семкина О. А. Вспомогательные вещества используемые в технологи мягких лекарственных форм (мазей, гелев линиментов, кремов / О. А. Семкина, М. А. Джаваханян, Т. А. Левчук// Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, № 9. – С. 45-47.

163. Власенко І. О. Вплив допоміжних речовин на антимікробну активність метронідазолу / І. О. Власенко, О. Я. Коритнюк, Л. Л. Давтян [та ін.] // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л.Шупика. – 2007. – вип. 16. – кн. 1. – С. 570 – 574.

164. Khan F. Efficacy of topical clotrimazole in treatment of otomycosis / F. Khan, R. Muhammad, M. R. Khan [et al.] // Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC. – 2013. – Vol. 25, N 1–2. – P. 78–80.

165. Куприянова О. Уход за кожей стоп. Современная Фармация [Электронный ресурс] / О. Куприянова. Режим доступа : URL : <http://modern-pharmacy.com.ua/uhod-zastopami-v-letnij-period?print=1>. – Название с экрана.

166. Bianchi J. Barrier products: Effective use of a barrier cream and film / Bianchi J., Beldon P., Callaghan R., Stephen-Haynes J. [et al.] Wounds UK. – 2013. – Vol. 9, N 1. – P. 82–88.

167. Puviani M. Barrier repair therapy for facial atopic eczema with a non-steroidal emollient cream containing rhamnosoft, ceramides and iso-leucine. A six-case report series /

M. Puviani, F. Agostinis, M. Milani // *Minerva Pediatrica*. – 2014. – Vol. 66, N 4. – P. 307–311.

168. Хаджиева З. Д. Изучение противовоспалительного действия мази и диадерматического пластыря с фитоэкстрактом / З. Д. Хаджиева, Е. А. Теунова // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11. – С. 574–577.

169. Орловецька Н. Ф. Дослідження з використання поверхнево-активних речовин у технології фармацевтичних емульсій / Н. Ф. Орловецька, Є. В. Гладух, О. О. Ляпунова, І. В. Сайко // *Вісник фармації*. – 1998. – № 2 (18). – С. 65–67.

170. Жемерова Е. Г. Сравнительное изучение антимикробного действия кремов «Акридерм ГК» и «Тридерм» / Е. Г. Жемерова, Н. А. Ляпунов, А. И. Кобзарь // *Вісник фармації*. – 2002. – № 2 (30). – С. 38–40.

171. Гладух Є. В. Вивчення осмотичної активності емульсій першого роду / Є. В. Гладух // *Вісник фармації*. – 2002. – № 4 (32). – С. 38 – 41.

172. Неводні розчинники. Характеристика, властивості та застосування в технології готових лікарських форм / Ф. А. Жогло. – Львів: Афіша, 2002. – 80 с.

173. Akhtar N. Moisturizing effect of stable cream containing *Crocus sativus* extracts / N. Akhtar, H. M. S. Khan, S. Ashraf [et al.] // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol. 27, N 6. – P. 1881–1884.

174. Eshtiaghi M. N. Formulation of anti acne cream containing natural antimicrobials / M. N. Eshtiaghi, J. Kuldiloke // *International Research Journal of Pharmacy*. – 2013. – Vol. 4, N 11. – P. 20–25.

175. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

176. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2004. – Доповнення 1. – 520 с.

177. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2009. – Доповнення 3. – 280 с.

178. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2011. – Доповнення 4. – 540 с.
179. ГОСТ 29188.3-91 Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии [Електронний ресурс]. – Режим доступа : URL : http://snipov.net/database/c_3583960190_doc_4294825455.html. – Название с экрана.
180. Гелі косметичні. Загальні технічні умови : СОУ 24.5-37-103:2004. – [Действительный от 2005-02-01]. – К. : Мінагрополітики України, 2004. – 6 с. – (Стандарт Мінагрополітики України).
181. Методичні вказівки “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів” МОЗ України, Київ 2007, № МВ 9.9.5-143-2007 [Електронний ресурс]. – Режим доступа : URL : <http://document.ua/viznachennja-chutlivosti-mikroorganizmiv-do-antibakterialnih-nor17545.html>. – Название с экрана.
182. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авицена, 2002. – 568 с.
183. Фролов Н. Ю. Методические подходы к экспериментальному изучению дерматотропных средств / Н. Ю. Фролов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 5. – С. 56–60.
184. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В. П. Фисенко. – Москва, 2000. – 398 с.
185. Захаревский А. С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему : дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / А. С. Захаревский. – Минск, 1962. – С. 78–80.
186. European Pharmacopoeia: Suplament, 2008, Strasburg Council of Europe– 6rd ed. 2008, 3905.
187. Дуллах Арам. Розробка методів контролю якості крему на основі клотримазолу та сечовини / Арам Дуллах, І. О. Власенко, Г. П. Петюнін, Л. Л. Давтян, С. В. Бирюкова // Фармац. журн. – 2015. – № 2. – С. 80–86.

188. Vlasenko I. O. Chromatographic study of the multicomponent antifungal cream / O. Vlasenko, Aram Dulah, L. L. Davtyan, G. P. Petyunin // American J. Biological and Pharmaceutical Research. – 2015. – V. 2, N 1. – P. 125–128.

189. Суспензии, эмульсии и линименты : учебно-методическое пособие по фармацевтической технологии для студентов очного и заочного отделений фармацевтического факультета / Н. М. Талыкова, В. М. Воробьева, В. Ф. Турецкова. – Барнаул. : Изд-во ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития РФ», 2010. – 124 с.

190. Функциональные косметические средства и биологически активные добавки к пище: новые рецептуры, технологии, характеристика потребительских свойств, эффективность применения: монография / В. П. Ермакова, А. А. Вековцев, В. М. Позняковский; Алт. гос. техн. ун-т, БТИ. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2010. – 326 с.

191. Hung C. F. The effect of oil components on the physicochemical properties and drug delivery of emulsions: tocol emulsion versus lipid emulsion / C. F. Hung // Int. J. Pharm. – 2007. – Vol. 35, №1–2. – P. 193–202.

192. Міщенко І. О. Вивчення впливу емульгаторів на реологічні властивості комбінованої м'якої лікарської форми хондропротекторної дії / І. О. Міщенко, О. І. Тихонов // Вісник фармації. – 2011. – № 3. – С. 3 – 7.

193. Баранова И.И. Сравнительная характеристика реопараметров гелеобразователей различного происхождения / И. И. Баранова, С. Н. Запорожская // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – №4. – С. 81–84.

194. Фармацевтическая технология екстемпоральных лекарственных средств : учебник под ред. В.В. Гладышева. – Днепропетровск : ЧМП «Экономика», 2014. – 374 с.

195. Данилова М. М. Влияние добавок полисахаридов на реологические характеристики водных растворов Na-КМЦ / М. М. Данилова, А. Л. Пешехонова, Т. В. Климанова //Изв. Вузов. Пищ. Технология. – 1994. – № 1. – С. 56–58.

196. El-Sakhawy M. Carboxymethyl cellulose acetate butyrate: A review of the preparations, properties, and applications / M. El-Sakhawy, S. Kamel, A. Salama, H.-A. Sarhan [Electronic resource]. – Mode of access : URL : <http://www.hindawi.com/journals/jdd/2014/575969/>. – Title from the screen.
197. Давтян Л. Л. Вивчення технологічних і фізико-хімічних властивостей стоматологічного геля / Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк // Зб. наук. праць співробіт. КМАПО ім П.Л.Шупика. – вип.13. – кн.1. – Київ. – 2004. – С. 659–666.
198. Давтян Л. Л. Обоснование состава и технологии полимерных пленок как носителя лекарственных субстанций / Л. Л. Давтян // Зб. наук. праць співробіт. КМАПО ім П. Л. Шупика. – вип.12. – кн.2., – Київ. – 2003. – С. 827–833.
199. Ofner C. M. Gels and jellies / C. M. Ofner, C. M. Klech-Gelotte // Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / ed. by J. Swarbrick , J. C. Boylan. –2-nd ed. – New York; Basel : Marcel Dekker, 2002. – Vol. 2. – P. 1327 – 1344.
200. Philips G. O. Handbook of Hydrocolloids / G. O. Philips, P. A. Williams. – Cambridge : Woodhead Publishing, 2000. – 520 p.
201. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : моногр. / И. М. Перцев, А. М. Котенко, О. В. Чуешов, Е. Л. Халеева. – Х. : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2003. – 288 с.
202. Давтян Л. Л. Вивчення осмотичних властивостей модельних основ залежно від носія / Л. Л. Давтян // Фармац. журн. – 2003. – № 3. – С.74 – 77.
203. Косметология / под ред. Хеджази Л. А. – М., 2005. – 197 с.
204. Руденко В. В. Вивчення осмотичної активності комбінацій гідрофільно-неводних розчинників при моделюванні препарату для лікування І фази ранового процесу/ В. В. Руденко, І. О. Власенко, В. А. Ващук // Фармац. журн. – 2013. – № 1. – С. 46 – 49.
205. Войтенко Г. М. Обґрунтування концентрації бетаметазону дипропіонату у складі крему / Г. М. Войтенко, Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян // Фармац. часопис. – 2014. – № 4. – С. 43–46.

206. Дуллах Арам. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, И. А. Власенко, Л. Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гылым Жаршысы). Серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – № 23 (102) – С. 47–53.

207. Бирюкова С. В. Обоснование концентрации действующих веществ в составе крема методом *in vitro* / С. В. Бирюкова, И. А. Власенко, Арам Дуллах, Л. Л. Давтян, Ю. В. Войда // Вестник Таджикского нац. ун-та. – 2015. – № 1. – С. 249–254.

208. Власенко І. О. Основа м'якого лікарського засобу як забезпечення ефективної фармакотерапії / І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, А. Дуллах // Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та в країнах ближнього зарубіжжя : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 27-28 верес. 2013 р. – Київ, 2013. – С. 110–112.

209. Дуллах Арам. Изучение поведения гидрофильно-неводных растворителей в основе крема / Арам Дуллах, И. А. Власенко, Л. Л. Давтян // Медичні науки: напрями та тенденції розвитку в Україні та світі : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 23-24 трав. 2014 р. – Одеса, 2014. – С. 7–10.

210. Дуллах Арам. Вивчення осмотичних властивостей та рН розробленого крему «Бетакарбокломет» / Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. матеріалів ІV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 жовт. 2014 р. – Харків, 2014. – С. 27–28.

211. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В.И. Складенко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 656 с.

212. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов [Электронный ресурс] : учебник / А.С. Гаврилов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 624 с.: ил. . – Режим доступа : URL : www.studmedlib.ru. – Название с экрана.

213. Park Eun-Kyoung. Rheological evaluation of petroleum jelly as a base material in ointment and cream formulations with respect to rubbing onto the human body Park Eun-

Kyoung, Song Ki-Wong // Korea-Australia Rheology Journal. – 2010. – Vol. 22, No. 4. – P. 279-289.

214. Кухтенко Г. П. Реологические исследования мягких лекарственных средств / Г. П. Кухтенко, А. С. Кухтенко, Э. Н. Капсалямова [и др.] // Медицина. – 2014. – №1 (139). – С. – 6 – 9.

215. Оценка и контроль консистенции мазей с использованием реограмм : информац. письмо / А. А. Аркуша, И. М. Перцев. – К.: РЦНМИ МЗ УССР, 1983. – 2 с.

216. Пантюхин А. В. Реологические модели упруго-вязких лекарственных форм / А. В. Пантюхин, И. И. Краснюк // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — №1. — С. 1- 7.

217. Ramanauskienė K. Rheological and biopharmaceutical studies of the experimental propolis semisolid preparations/ K. Ramanauskienė, M. Žilnius, V. Briedis // Medicinos: teorija i praktika. – 2012. – Т. 18, No. 2. – P. 181-188.

218. Реология: концепции, методы, приложения / А. Я. Малкин, А. И. Исаев. – СПб.: Профессия, 2007. – 557.

219. Гладышев Виталий Валентинович. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: Автореф. дис... докт. фармацевт. наук: 15.00.01 / Пятигорск, 1997. – 34 с.

220. Реология и поверхностные явления в фармацевтической технологии / А. В. Пантюхин. – Саратов: Срат. гос. тех. ун-т, 2010. – 124 с.

221. Гладух Є. В. Вплив параметрів гомогенізації на дисперсність емульсій першого роду / Є. В. Гладух // Фармац. журнал. – 2003. – № 4. – С. 76–78.

222. Hung C. F. The effect of oil components on the physicochemical properties and drug delivery of emulsions: tocol emulsion versus lipid emulsion / C. F. Hung // Int. J. Pharm. - 2007. Vol. 35, №1-2. – P. 193-202.

223. ГНД 09-001-98. Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламент виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгодження та затвердження. – К.: Деркоммедбіопром, 1998. – 75 с.

224. EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines [Electronic resource]. – Mode of access : URL : / http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm. – Title from the screen.
225. Тихонов А. И. Изучение влияния ряда неводных растворителей на осмотические свойства комбинированного геля противовоспалительного действия / А. И. Тихонов, В.В. Михайленко // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 142 – 144.
226. Мазуркевич М. В. Практические аспекты лечения вульвовагинального кандидоза [Электронный ресурс] / М. В. Мазуркевич, Т. А. Фирсова. – Режим доступа : URL : <http://medi.ru/doc/g240707.htm>. – Название с экрана.
227. Ляпунов Н. А. Актуальные вопросы хранения лекарств в фармацевтических учреждениях / Н. А. Ляпунов // Еженедельник Аптека. – 2011. – № 33 (804). – С. 12–16.
228. Тихонов О. І. Дослідження стабільності препарату «Антисепт-Апі» у процесі зберігання / О. І. Тихонов, О. О. Ковальова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практика. – 2012. - № 3 (10). – С. 88–90.
229. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. Настанова 42-3.1:2004. К.: МОЗ України, 2004. – 15 с.
230. Безрукавий Є. А. Визначення стабільності та терміну придатності мазі з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриозоліном / Є. А. Безрукавий // Анналі Мечниковського інституту. – 2013. – № 3. – С. 28–33.
231. Артемьев А. И. Требования к качеству упаковки для лекарственных средств / А. И. Артемьев // Новая аптека. – 2003. – №3. – С. 59-61.
232. Гоцуля Т. С. Полімерні матеріали у фармації / Т. С. Гоцуля, А. В. Самко // Запорожский медицинский журнал. – 2010. том 12. – №3. – С. 153-156.
233. Corradini E. Recent advances in food-packing, pharmaceutical and biomedical applications of zein and zein-based materials / E.Corradini, P.S.Curti, A.V.Meniqueti [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 2438–2470.
234. Пат. 99794 Україна, МПК А61 Р 17/00. Емульсійно-суспензійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів «Бетакарбокломет» / І. О. Власенко, Л. Л.

Давтян, Арам Дуллах, Б. М. Маньковский ; патентовласник І. О. Власенко, Л.

Л. Давтян, Арам Дуллах, Б. М. Маньковский. – № u201413955 ; – заявл. 25.12.2014 ; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12.

235. Пат. 99301 Україна, А61К 31/00. Емульсійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів «Клотрикарб» / І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, Арам Дуллах, Б. М. Маньковский ; патентовласник І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, Арам Дуллах, Б. М. Маньковский. – № u201413950 ; – заявл. 25. 12. 2014 ; опубл. 25.05.2015, Бюл. № 10.

236. Технология нового лекарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, И. О. Власенко, Л. Л. Давтян, Г. В. Загорий // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика : у 4 кн. – Київ, 2014. – Вип. 23, кн. 2. – С. 582–587.

237. Дуллах Арам. Технология изготовления дерматологического препарата на основе клотримазола и мочевины / Арам Дуллах, И. А. Власенко, Л. Л. Давтян // Интер-медикал (Международное Научное Объединение «Inter-Medical»). – 2015. – № 1 (7). – С. 97–101.

238. Дуллах Арам. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И. А. Власенко, Л. Л. Давтян, С. В. Бирюкова, Ю. В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 4. – С. 11–14.

239. Дуллах Арам. Вивчення стабільності опрацьованого двохкомпонентного крему Клотрикарб / Арам Дуллах // Фармац. журн. – 2015. – № 5. – С. 50–56.

240. Дуллах Арам. Вивчення термо- та колоїдної стабільності крему для лікування дерматомікозів / Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної напрямленості дії : зб. матеріалів І міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 7-8 листоп. 2014 р. – Харків, 2014. – С. 17–18.

241. Davies B. Physiological parameters of laboratory animals and humans / B. Davies, T. Morris // *Pharmacol. Res.* – 1993. – Vol. 10, № 7. – P. 1093 – 1095.
242. Основы гистологии с гистологической техники / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. – М., 1982. – 304 с.
243. Резников А. Г. Биоэтические аспекты экспериментов на животных / А. Г. Резников // *Клінічна хірургія.* – 2010. – № 6. – С. 8 – 13.
244. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунатян, А. Н. Васильев [и др.]. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.
245. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of European. – Strasbourg, 1986. – №123. –51 p.
246. OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS. OECD GUIDELINE 402 "Acute Dermal Toxicity", adopted: 24 Feb 1987. [Electronic resource]. – Way of access : URL : <http://www.oecd.org>. – Title from the screen.
247. Тихонов В. Н. К оценке изменений массы внутренних органов животных в токсико-гигиенических исследованиях / В. Н. Тихонов // *Гигиена и санитария.* – 1981. – № 7. – С. 58 – 59.
248. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях / Е. Н. Буркацкая, В. Ф. Бейер– Киев, 1980. – 47 с.
249. Пастушенко Т. В. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ / Т. В. Пастушенко, Л. Б. Маруший, А. А. Жуков [и др.] // *Гигиена и санитария.* – 1985. – № 6. – С. 46 – 48.
250. Эвтаназия экспериментальных животных : метод. реком. по выведению животных из эксперимента]. – М.: Медицина, 1985. –13 с.
251. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов : руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. члена-корреспондента РАМН, проф.

Р. У. Хабриева – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – С. 763-826.

252. A Guide to the Globally Harmonized Sys of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) [Electronic resource]. – Mode of access : URL : <http://www.osha.gov/dsg/hazcom/ghs.html#3.2>. – Title from the screen.

253. Доклінічне вивчення місцевоподразнювальної дії лікарських засобів : метод. рекомендації / Коваленко В.М., Ципкун А.Г. – К., 2007. – 57 с.

254. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів : метод. рекомендації / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2000. - 43 с.

255. Аллергия к промышленным химическим соединениям / О. Г. Алексеева, Л. А. Дуева. – М. : Медицина, 1978. – 272 с.

256. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: ГОСТ 12.1.007-76. - 26 с.

257. Общая токсикология / под ред. А. О. Лойта. – СПб. : ЭЛБИ – СПб., 2006. – 224 с.

258. Захаренко В.В. Влияние Пропеса на процессы воспаления / В. В. Захаренко // Вісник морфології. – 2013. – Т.19. – № 2.– С.277 – 280.

259. Schicke H. Characterization of ZK 245186, a novel, selective glucocorticoid receptor agonist for the topical treatment of inflammatory skin diseases / H. Schicke, T.M. Zollner, W.D.Dicke [et al.] // *PediatrDermatol.* – 2008. Vol. 2, № 25. – P. 269–270.

260. Gradman J. Suppressive effects of topical mometasone furoate and tacrolimus on skin prick testing in children / J. Gradman, O.D. Wolthers // *Acta Paediatr.* – 2007. Vol. 8, № 96. – P. 1233–1240.

261. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders – a clinical update / T. Ruzicka // *Int J Clin Pract.* – 2006. Vol. 60. – P. 85–92.

262. Бирюкова С. В. Випробування комбінованого крему протигрибкової дії за показником «мікробіологічна частота» / С. В. Бирюкова, Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, Ю. В. Войда // Фармац. журн. – 2015. – № 1. – С. 27–37.

263. Войтенко Г. М. Определение степени безопасности крема Бетакарбокломет при эпидермальном поступлении в организм животных / Г. М. Войтенко, Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян // Акт. питання фармац. і мед. науки та практики. – 2015. – № 2. – С. 79–83.

264. Дуллах Арам. Вивчення сенсibiliзуючих властивостей та місцевоподразнювальної дії протигрибкового крему комплексної дії / Арам Дуллах, Г. М. Войтенко, І. О. Власенко // Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 січ. 2015 р. – Львів, 2015. – С. 84–85.

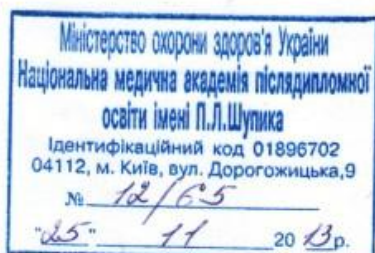
265. Дуллах Арам. Вивчення антимікробної активності опрацьованого крему на основі клотримазолу та сечовини / Арам Дуллах, С. В. Бирюкова // Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., 10-11 квіт. 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 116–119.

266. Дуллах Арам. Определение антимикробного действия многокомпонентного противогрибкового крема Бетакарбокломет / Арам Дуллах, С. В. Бирюкова, И. А. Власенко // Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 26 черв. 2015 р. – Львів, 2015. – С. 81–84.

267. Дуллах Арам. Вивчення протизапальної активності опрацьованого крему Бетакарбокломет / Арам Дуллах, І. О. Власенко, Г. М. Войтенко, Л. Л. Давтян // Фармац. часопис. – 2015. – № 3. – С. 66–68.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А1



Професору кафедри
фармацевтичної технології і
біофармації
НМАПО імені П.Л.Шупика
проф. Л.Л.Давтян

професора кафедри промислової,
клінічної фармації та клінічної
фармакології
НМАПО імені П.Л.Шупика
проф. Войтенка Г.М.

На теперішній час лікування запальних дерматозів трудно уявити без застосування зовнішніх лікарських засобів, до складу яких входять кортикостероїдні гормони (глюкокортикоїди). Наявність їх в арсеналі дерматологів змінила можливість зовнішньої терапії багатьох шкірних захворювань.

Успіх лікування при призначенні топічних глюкокортикостероїдів (ГК) визначається правильністю вибору препарату та адекватного застосування його лікарських форм у кожному конкретному випадку.

За останні роки в Україні загострилась ринкова конкуренція фармацевтичних фірм, з'явилося багато аналогічних закордонних препаратів-генериків з різними торговими назвами. У даних випадках часто топічні стероїди призначаються лікарями по "шаблону", без врахування протипоказань та стадій захворювання, форми лікарського препарату. Це призводить до прояви резистентних і/або складних форм різних широко розповсюджених дерматозів (псоріазу, піодермій, грибкових і вірусних захворювань) і дискредитує цінний метод зовнішнього лікування шкірних захворювань глюкокортикостероїдами.

В результаті ослаблення захисних функцій організму і особливо запаленої шкіри можливе значне інфікування уражених ділянок. Крім того, тривале зовнішнє застосування «чистих» гормональних засобів може призвести до розвитку вторинних бактеріальних і грибкових інфекцій і/або призводить до звикання до препарату. Саме цим і пояснюються невдачі, що пов'язані з використанням топічних ГК в дерматологічній практиці. Тому лікувальну дію зовнішніх ГК доцільно було значно розширити та підсилити за рахунок включення до їх складу антимікробних, фунгіцидних та кератолітичних активних фармацевтичних інгредієнтів. Завдяки такій комбінації можна значно розширити можливості застосування препарату та покращити його терапевтичну ефективність.

Професор, д.м.н.
Заслужений лікар України



Приложение А2



Проф. кафедри фармацевтичної
технології і біофармації
НМАПО імені П.Л.Шупика
Проф. Л.Л.Давтян

Дерматологічні лікарські засоби, що містять глюкокортикоїди (ГК), відкрили нові можливості для лікування ряду шкірних захворювань. Вони виявляють протизапальну, протисвірбіжну, антипроліферативну та імуносупресивну дію. Частіше за все дані засоби призначають при простих і алергічних дерматитах, різних формах еритем, псоріазу, екземи, atopічного дерматиту.

Ефективність місцевих ГК залежить від швидкості їх проникнення в епідерміс і дерму. Збільшенню проникності шкірних покривів для ГК сприяє зволоження шкіри, збільшення концентрації препарату та рівень його ліпофільності. Чим вище даний рівень, тим більша концентрація створюється в клітинах шкіри і менша — у крові.

При лікуванні інфікованих екземоподібних дерматозів, включаючи дерматити, нейродерміти, екземи, мікози, піодермії, у теперішній час з успіхом застосовуються широко розповсюджені комбіновані топічні стероїди, до складу яких входять антибіотики, антимікробні препарати, антимікотики та інші антисептики. Крім того, при захворюваннях з вираженими гіперкератичними проявами (деякі форми псоріазу, екземи, червоного плаского лишая) з успіхом використовуються топічні стероїди в поєднанні з кератолітичними засобами (саліциловою кислотою і сечовиною) в певній концентрації. Кератолітики відомі як найбільш ефективні агенти посилення проникнення лікарських препаратів безпосередньо у вогнище ураження, що значно посилює дію топічних ГК. Протимікробний ефект саліцилової кислоти і сечовини є важливим і для профілактики розвитку піодермії.

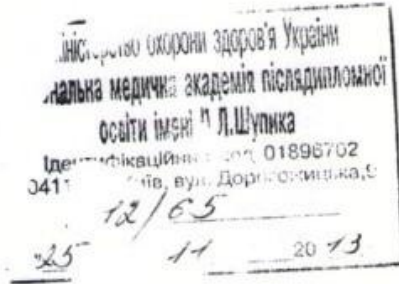
Однак місцева гормональна терапія потребує певної обережності через можливість розвитку побічних ефектів і виникнення резистентності до традиційних лікарських засобів. Незважаючи на це без топічних ГК препаратів сучасна практична дерматологія вже не обійдеться. Тому при розробці нових м'яких лікарських засобів необхідною умовою є максимальне зниження негативного впливу зі збереженням їх ефективності.

Вважаю доцільним створення комбінованого ЛЗ, що містить клотримазол, метронідазол, бетаметазон та сечовину для лікування шкірних захворювань на різних стадіях загострення.

Зав.каф. дерматовенерології
НМАПО імені П.Л.Шупика, професор



Приложение Аз



Завідувача кафедри діабетології
НМАПО імені П.Л.Шупика
член кореспондента НАМН
України,
професора, Маньковського Б.М.

Завідувачу кафедри
фармацевтичної технології і
біофармації
НМАПО імені П.Л.Шупика
професору Л.Л.Давтян

При синдромі діабетичної стопи у хворих часто спостерігається ураження грибковою інфекцією. Крім того ендокринно-обмінні порушення сприяють грибковим ураженням. Поширеність грибкових уражень у пацієнтів з цукровим діабетом та метаболічним синдромом вище ніж у загальній популяції. Верогідність розвитку грибкової інфекції значно вище при міроциркуляторних порушеннях. Останнє, в значній мірі, сприяє змінам шкіри та ногтевих пластинок за гіпертрофічним типом.

Просимо розробити лікарські засоби для місцевого лікування грибкових уражень шкіри, враховуючи супутню ендокринологічну патологію.

Завідувач кафедри діабетології
НМАПО імені П.Л. Шупика,
член кореспондент НАМН України,
професор



Handwritten signature

Handwritten signature

Приложение Б

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика
КОМІТЕТ З ЕТИКИ
 04112 м. Київ вул. Дорогожицька, 9 тел. (38044)205-49-87

Висновок етичної експертизи

доклінічного дослідження «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри», головний дослідник – аспірант кафедри фармацевтичної технології біофармації НМАПО імені П.Л.Шупика
 Арам Дуллах

Комітет з етики НМАПО імені П.Л. Шупика розглянув матеріали доклінічного дослідження «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри», головний дослідник – аспірант кафедри фармацевтичної технології біофармації НМАПО імені П.Л.Шупика Арам Дуллах. Дослідження проводиться кафедрою фармацевтичної технології біофармації НМАПО імені П.Л.Шупика.

Програма доклінічного дослідження «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри» відповідає вимогам, прийнятим міжнародним співтовариством та чинним нормативно-правовим актам України: Постанові КМУ від 09.11.2004 р. № 1497, наказу МОЗ України від 03.08.2012 р. № 616 «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань медичної техніки та виробів медичного призначення і Типового положення про комісію з питань етики» та Державної служби України з лікарських засобів, Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.09 р. зі змінами і доповненнями, внесеними Наказом МОЗ № 523 від 12 липня 2012 р.

Засідання експертів KE НМАПО імені П.Л. Шупика прийняло рішення – схвалити і надати дозвіл на проведення даного доклінічного дослідження, що відповідає чинному законодавству України, сучасним етичним нормам та принципам проведення наукових досліджень (Протокол засідання KE № 12 від 02.12.2013 р.).

В голосуванні взяли участь:

- 1) д.філос.н., проф. **Кулініченко В.Л.**
- 2) д.фарм.н., проф. **Гриценко О.М.**
- 3) д.мед.н., доцент **Весова О.П.**
- 4) д.мед.н., проф. **Карагодіна О.Г.**
- 5) **Гордієнко О.В.**
- 6) асист. **Коваленко Н.В.**

Рішення прийнято одноголосно.

Голова Комітету з етики,
 д.філос.н., професор

В.Л. Кулініченко

Секретар

Н.В.Коваленко



Handwritten signature: В.Л. Кулініченко

Приложение В₁

ОТЧЕТ

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ

Обоснование выбора концентрации клотримазола и метронидазола в составе мягких лекарственных средств методом *in vitro*.

Исследование антимикробной активности и изучения разработанных мягких лекарственных средств по показателю «микробиологическая чистота».

Определение антимикробной активности образцов мягких лекарственных средств проводили методом диффузии в агаровый гель на густой питательной среде путем сравнения диаметров зон задержки роста тестовых микроорганизмов. Метод основан на способности активных веществ диффундировать в агар, на который осуществляется высевание исследуемой тест-культуры. Микробиологические исследования проводили согласно соответствующих рекомендаций и Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

Для оценки активности образцов использовали эталонные тестовые штаммы из американской типичной коллекции культур микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Candida albicans* ATCC 10231, *Clostridium sporogenes* ATCC 19404.

В работе использовали соево-казеиновый агар (для выращивания и проведения испытаний *S. aureus* и *S. Epidermidis*), сабуро-декстрозный агар (для выращивания и проведения испытаний *C. albicans*), жидкую тиогликолевую среду с резазурином (для выращивания целевой культуры *C. sporogenes*) производства «MERCK», Германия и колумбийский агар (для проведения испытаний *C. sporogenes*) производства «Biomegicux», Франция.

Также использовали Буферный раствор с натрием хлоридом и пептоном pH 7.0 (OXOID, Англия) для приготовления суспензий тест-микроорганизмов; контейнер для анаэробного инкубирования - анаэрогат (MERCK Millipore, Германия); газпак для создания анаэробных условий в середине анаэрогата - Анаерокульт А («MERCK», Германия); индикатор анаэробных условий Анаеротест («MERCK», Германия)

Готовые питательные среды проверяли на соответствие по ростовым, индикативными, селективными свойствам и на стерильность.

В работе использовали стерильные питательные среды, которые отвечали по ростовым, индикативным, селективным свойствам. Густую питательную среду готовили следуя инструкции производителя. Питательную среду температурой не выше 45 °С

Продолж. прилож. В1

"микробиологическая чистота". Следовательно, подобранный состав при соблюдении технологических условий производства обеспечивает микробиологическую стабильность готового продукта, стабильность в определенных видах упаковки в течение срока хранения.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной антимикробной активности образцов разработанных мягких лекарственных средств. Так, четырехкомпонентный препарат, в 100 г которого содержится клотримазола 0,8 г, метронидазола 0,5 г, бетаметазона дипропионата 0,065 г, мочевины 10 г проявляет антимикробную активность относительно *S. epidermidis* ATCC12228 и *C. albicans* ATCC 10231, к *S. aureus* ATCC 6538 и *S. aureus* ATCC 6538 P и *C. sporogenes* ATCC 19404. А двухкомпонентный крем на основе клотримазола и мочевины (на 100 г препарата 1,0 г и 5,0 г соответственно) выявляет антимикробную активность относительно *S. epidermidis* ATCC12228, *C. albicans* ATCC 10231 та *C. sporogenes* ATCC 19404.

Данные приведенные в табл. 10 та 11 свидетельствуют о том, что антимикробная активность разработанных мягких лекарственных средств не изменяется на протяжении всего периода хранения (2 года).

Исследования разработанных мягких лекарственных средств по показателю „микробиологическая чистота” установили их соответствие нормам национальной части раздела 5.14 ГФУ, как для готовых лекарственных средств: в 1 г МЛС общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС): не больше 10^2 КУО/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): не больше 10^1 КУО/ г; отсутствие *S. aureus* в 1 г и отсутствие *P. aeruginosa* в 1 г. По степени микробной контаминации препараты соответствуют требованиям ГФУ 1.4, 5.1.4 на протяжении всего срока хранения (2 года).

Профессор кафедры клинической иммунологии и микробиологии ХМАПО, д.мед.н., профессор

С.В. Бирюкова
Ю.В. Войда
Арам Дуллах



Доцент кафедры клинической иммунологии и микробиологии ХМАПО канд.биол.н.

Аспирант кафедры фармацевтической технологии и биофармации
НМАПО имени П.Л.Шупика

Доцент кафедры фармацевтической технологии и биофармации
НМАПО имени П.Л.Шупика, канд.фарм.н., доцент

Заведующая кафедры фармацевтической технологии и биофармации
НМАПО имени П.Л.Шупика, д.мед.н., профессор

И.О. Владеико
Л.Л. Давтян



Приложение В2

ЗВІТ

**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ**

Обґрунтування вибору концентрації бетаметазону діпропіонату у складі м'якого лікарського засобу методом *in vivo*.

Вивчення показників гострої токсичності м'яких лікарських засобів.

Вивчення місцево подразнюючих властивостей та сенсibiliзуючої дії м'яких лікарських засобів.

Дослідження протизапальної активності м'якого лікарського засобу.

*Експериментальне обґрунтування вибору концентрації бетаметазону діпропіонату у складі м'якого лікарського засобу методом *in vivo*.*

Обґрунтування вибору концентрації бетаметазону діпропіонату у складі м'якого лікарського засобу проводили на підставі дослідження антиальтеративної активності на моделі стандартних шкірних ран у щурів. Дослідження проводили згідно Методичних рекомендацій за ред. А. В. Стефанова на білих щурах масою 220 – 240 г. Стандартні рани шкіри діаметром 10 мм та глибиною скарифікованої рани від 1,5 до 5 мм формували скарифікатором під гексановим наркозом. На попередньо депильованій поверхні робили стандартного діаметру та глибини шкірну рану шляхом повертання тісно прижатого до шкіри скарифікатора. За планіметричними показниками оцінювали вплив засобу на швидкість загоєння тканини. Визначали швидкість епіталізації, динаміку зміни площі поверхні рани, а також термін одужання. Середня швидкість регенеративних процесів пов'язаних зі зменшенням площі ран і остаточними термінами загоєння.

Дослідження проводили у відповідності з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей».

Для проведення досліджень на тваринах отримано висновок біоетичної експертизи.

Бетаметазону діпропіонат до складу основи вводився у розчиненому вигляді в ПЗО-400 в концентрації від 0,05 % до 0,075 % (табл. 1). Для коректності досліду використовували експериментально встановлені (метод *in vitro*) концентрації клотримазолу (0,8 %), метронідазолу (0,5 %) та сечовини (10 %).

У досліді всі тварини були розділені на 9 груп по шість у кожній.

Продолж. прилож. В2

ВИСНОВКИ:

1. На підставі біологічних досліджень (метод *in vivo*) обґрунтована концентрація бетаметазону діпропионату у складі м'якого лікарського засобу, яка склала - 0,65 %.

2. Експериментальними дослідженнями встановлено, що за параметрами гострої токсичності при наскірній аплікації шурам м'які лікарські засоби можна віднести до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини).

3. За результатами дослідження біохімічних параметрів сироватки крові піддослідних тварин м'які лікарські засоби не чинять негативного впливу на структурно-функціональний стан печінки і нирок, а також не призводять до порушень гематологічних показників периферичної крові тварин. Макроскопічне і мікроскопічне дослідження не виявили будь-якої патології внутрішніх органів тварин при застосуванні м'які лікарські засоби.

4. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що м'які лікарські засоби не виявляють місцево-подразнюючої дії і в дослідах на морських свинках не виявляють сенсibilізуючих властивостей.

5. Відповідно до експериментальними даних з вивчення протизапальної активності встановлено, що м'який лікарський засіб проявляє протинабрякову дію на рівні препарату порівняння. Отримані дані вказують на виражені протизапальні властивості м'якого лікарського засобу.

Професор, доктор медичних наук,
професор кафедри промислової, клінічної
фармації та клінічної фармакології
НМАПО імені П.Л. Шупика



Г.М. Войтенко

Доцент кафедри фармацевчної
технології і біофармації
НМАПО імені П.Л.Шупика
канд.фарм.н., доцент



І.О. Власенко

Завідувач кафедри фармацевчної
технології і біофармації
НМАПО імені П.Л.Шупика

Аспірант кафедри фармацевтичної
технології і біофармації
НМАПО імені П.Л.Шупика



Арам Дуллах

Приложение Д1

Стадии технологического процесса изготовления ЛС Бетакاربокломет

Подготовка производства включает: подготовку вентиляционного воздуха; приготовление дезинфицирующих растворов; подготовку производственных помещений; подготовку оборудования и инвентаря; подготовку специальной одежды персонала; подготовку персонала.

Серию готовой продукции формируют из расчета одной загрузки реактор-гомогенизатора.

Перед началом технологического процесса осуществляют проверку готовности производства: систем технологических носителей, вентиляции и кондиционирования, воды очищенной, помещений, оборудования и персонала.

Стадия 1. Подготовка сырья (отвешивание и отмеривание компонентов крема)

Вспомогательные вещества, АФИ, укупорочный материал, этикетки обязательно проходят входной контроль качества и поступают на производство вместе с документами при удовлетворительном заключении на них.

Сырье для приготовления крема после входного контроля доставляют на участок на транспортных тележках. Эмульгатор № 1 и Na-КМЦ отвешивают на весах КП-1 в промаркированные емкости (сборники) и доставляют на следующие стадии. Аналогично на весах КП-2 последовательно в индивидуальные промежуточные емкости отвешивают рецептурное количество клотримазола, метронидазола, бетаметазона дипропионата, мочевины.

При помощи мерников М-2, М-3, М-4 и мерной тары М-5 последовательно в индивидуальные промежуточные промаркированные емкости отмеривают с учетом плотности ингредиентов воду очищенную, ПЭО-400, глицерин и масло вазелиновое.

Проводят контроль количества отвешенных (отмеренных) компонентов.

Стадия 2. Приготовление раствора мочевины и Na-КМЦ

В реактор-смеситель (Р-1), снабженный тихоходной рамной мешалкой

Продолж. прилож. Д1

(до 80 об/мин), из мерника М-2 вносят рецептурное количество воды очищенной, а из промежуточной емкости – отмеренное количество мочевины. Включают мешалку, перемешивают содержимое до получения прозрачного раствора. Затем в реактор при перемешивании вносят из промежуточной емкости отвешенное количество Na-КМЦ и оставляют на 6 час для набухания до образования прозрачного геля. Затем включают мешалку и перемешивают до однородности массы.

Стадия 3. Приготовление суспензии метронидазола

В реактор-смеситель (Р-2), снабженный лопастной мешалкой (до 80 об/мин), из мерника вносят 1/4 часть рецептурного количества масла вазелинового, а из промежуточной емкости – отвешенное количество метронидазола. Включают мешалку и перемешивают до получения однородной суспензии.

Стадия 4. Приготовление раствора клотримазола и бетаметазона дипропионата в ПЭО-400

Растворение клотримазола и бетаметазона дипропионата в ПЭО-400 проводят в реакторе-смесителе, снабженном лопастной мешалкой (до 80 об/мин).

В реактор-смеситель (Р-4) из промежуточной емкости вносят отмеренное количество ПЭО-400. Содержимое реактора нагревают до температуры 35 ± 5 °С. Затем в реактор-смеситель вносят из промежуточной емкости отвешенное количество клотримазола и бетаметазона дипропионата. Включают мешалку, перемешивают содержимое до полного растворения компонентов.

Стадия 5. Приготовление масляной фазы

В реактор-смеситель (Р-3), снабженный лопастной мешалкой (до 80 об/мин), из промежуточной емкости вносят отмеренное количество масла вазелинового (2/4 части). Содержимое реактора нагревают до температуры 70 ± 5 °С. Затем в реактор-смеситель последовательно из промежуточной емкости вносят

Продолж. прилож. Д1

отмеренное количество эмульгатора № 1. Включают мешалку, перемешивают содержимое до образования однородной массы.

Стадия 6. Введение активных фармацевтических ингредиентов в маслянную фазу

В реактор-смеситель Р-3 частями при постоянно включенной мешалке перекачивают содержимое реактора-смесителя Р-4 до окончания его содержимого.

Затем в реактор-смеситель Р-3 частями при постоянно включенной мешалке перекачивают содержимое реактора-смесителя Р-2 до окончания его содержимого. Для промывания реактора Р-2 используют 1/4 количества масла вазелинового из промежуточной емкости. Массу перемешивают до образования однородной массы.

Стадия 7. Получение эмульсии и добавление ГНР

Раствор из реактора Р-1 при помощи вакуума передают в реактор Р-3 и перемешивают при помощи лопастной мешалки. Смесь в реакторе Р-3 охлаждают при помощи водопроводной воды до температуры 20 ± 5 °С. Смесь в реакторе Р-3 перемешивают до получения однородной эмульсии.

Затем в реактор-смеситель Р-3 при помощи вакуума добавляют глицерин и перемешивают.

Стадия 8. Гомогенизация

Содержимое реактор-смесителя Р-3 тщательно гомогенизируют посредством лопастной мешалки в течение 15 мин со скоростью 60–70 об/мин.

Стадия 9. Деаэрация композиции

Процесс деаэрации приготовленной композиции проводить путем отстаивания композиции на протяжении суток с периодическим ее перемешиванием посредством тихоходной мешалки или вакуумированием массы посредством вакуумного насоса Н-10.

После завершения процесса отбирают пробу для анализа на соответствие требованиям НТД.

Продолж. прилож. Д1

Стадия 10. Выгрузка

После получения положительных результатов анализа крем через нижний слив, фильтруя через капроновую сетку Фб, перекачивают с помощью насоса в бункер автомата-тубонаполнителя.

Упаковка крема*Стадия 11. Фасовка крема в тубы*

Фасовка крема осуществляется с помощью избыточного давления (1–2 атмосферы), которое достигается подачей инертного газа (азота). Фасовку проводят при комнатной температуре, следя за соответствием дозы, для чего каждые 30 мин отбирают и контролируют путем взвешивания тубы с кремом на электронных весах (в соответствии с требованиями НТД). Из отбракованных туб передают крем в промежуточную емкость через капроновую сетку Фб и добавляют к основной массе на стадию 10.

Контролируют точность дозирования и правильность оттиска на тубе (номер серии и срок годности).

Стадия 12. Упаковка туб в пачки

Тубы с кремом вместе с инструкцией по применению вкладывают в пачку (вторичную упаковку) из картона по ДГСТ 7933-89 или материалов других видов, разрешенных МЗ Украины.

На этикетке и этикетке групповой тары указывают «Украина», название производителя, его товарный знак и адрес, название препарата на латинском и украинском языках, состав препарата, массу препарата в граммах, условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», регистрационный номер, номер серии, срок хранения, штриховой код. На внешней упаковке ЛС также шрифтом Брайля указывают название ЛС, дозу действующего вещества и ЛФ.

Продолж. прилож. Д1

Стадия 13. Упаковка пачек в коробки

Пачки укладывают в коробку (по ОСТ 64-071-89) из картона. Групповая и транспортная тара должны быть промаркированы и отвечать требованиям ДГСТ 17768-90.

Упакованный продукт по сериям с помощью грузовых транспортных тележках (ТР-11) передают сначала на карантинный склад, а после анализа согласно НТД, заключения отдела контроля качества и оформление аналитического паспорта – на склад готовой продукции.

На складах производителя хранение ЛС обеспечивают в соответствии с условиями хранения. Склад должен быть оборудован приточно-втяжной вентиляцией.

После завершения технологического процесса выполняют чистку оборудования и технологической тары, уборку и дезобработку помещений.

Технологический процесс отражают в протоколах изготовления серии. После выдачи позитивного результата анализа готовой продукции формируют досье на серию препарата, включающее:

- зарегистрированный документ о качестве ЛС;
- аналитические паспорта на сырье и вспомогательные материалы;
- все этикетки, используемые в технологическом процессе;
- протоколы изготовления серии.

Досье на серию ЛС вместе с арбитражными архивными пробами хранится в отделе контроля качества.

Приложение Д2

Стадии технологического процесса изготовления ЛС Клотрикарб

Подготовка производства включает: подготовку вентиляционного воздуха, приготовление дезинфицирующих растворов, подготовку производственных помещений, подготовку оборудования и инвентаря, подготовку специальной одежды персонала, подготовку персонала.

Серию готовой продукции формируют из расчета одной загрузки реактора-гомогенизатора.

Перед началом технологического процесса осуществляют проверку готовности производства: систем технологических носителей, вентиляции и кондиционирования, воды очищенной, помещений, оборудования и персонала.

Стадия 1. Подготовка сырья (отвешивание и отмеривание компонентов крема). Вспомогательные вещества, АФИ, укупорочный материал, этикетки обязательно проходят входной контроль качества и поступают на производство вместе с документами при удовлетворительном заключении на них.

Сырье для приготовления крема после входного контроля доставляют на участок на транспортных тележках. Эмульгатор № 1 и Na-КМЦ отвешивают на весах КП-1 в промаркированные емкости (сборники) и доставляют на следующие стадии. Аналогично на весах КП-2 последовательно в индивидуальные промежуточные емкости отвешивают рецептурное количество клотримазола и мочевины.

При помощи мерников М-2, М-3, М-4 и мерной тары М-5 последовательно в индивидуальные промежуточные промаркированные емкости отмеривают с учетом плотности ингредиентов воду очищенную, ПЭО-400, глицерин и масло вазелиновое.

Проводят контроль количества отвешенных компонентов.

Стадия 2. Приготовление раствора мочевины и Na-КМЦ. В реактор-смеситель (Р-1), снабженный тихоходной рамной мешалкой (до 80 об/мин), из мерника М-4 вносят рецептурное количество воды очищенной, а из промежуточной емкости – отмеренное количество мочевины. Включают мешалку, перемешивают содержимое до

Продолж. прилож. Д2

получение прозрачного раствора. Затем в реактор при перемешивании вносят из промежуточной емкости отвешенное количество Na-КМЦ и оставляют на 6 час для набухания до образования прозрачного геля. Затем включают мешалку и перемешивают до однородности массы.

Стадия 3. Приготовление раствора клотримазола в ПЭО-400. Растворение клотримазола в ПЭО-400 проводят в реакторе-смесителе, снабженном лопастной мешалкой (до 80 об/мин). В реактор-смеситель (Р-2) из промежуточной емкости вносят отмеренное количество ПЭО-400. Содержимое реактора нагревают до температуры 35 ± 5 °С. Затем в реактор-смеситель вносят из промежуточной емкости отвешенное количество клотримазола. Включают мешалку, перемешивают содержимое до полного растворения компонента.

Стадия 4. Приготовление масляной фазы. В реактор-смеситель (Р-3), снабженный тихоходной лопастной мешалкой (до 80 об/мин), из промежуточной емкости вносят отмеренное количество масла вазелинового. Содержимое реактора нагревают до температуры 70 ± 5 °С. Затем в реактор-смеситель последовательно из промежуточной емкости вносят отмеренное количество эмульгатора № 1. Включают мешалку, перемешивают содержимое до образования однородной системы.

Стадия 5. Введение раствора клотримазола в масляную фазу. В реактор-смеситель Р-3 частями при постоянно включенной мешалке перекачивают содержимое реактора-смесителя Р-2 до окончания его содержимого. Массу перемешивают до образования однородной массы.

Стадия 6. Получение эмульсии и добавление ГНР. Раствор из реактора Р-1 при помощи вакуума передают в реактор Р-3 и перемешивают при помощи лопастной мешалки. Затем раствор из реактора Р-1 при помощи вакуума передают в реактор Р-3 и перемешивают при помощи лопастной мешалки. Смесь в реакторе Р-3 охлаждают при помощи водопроводной воды до температуры 20 ± 5 °С. Смесь в реакторе Р-3

Продолж. прилож. Д2

перемешивают до получения однородной эмульсии белого цвета.

Затем в реактор-смеситель Р-3 при помощи вакуума добавляют глицерин и перемешивают.

Стадия 7. Гомогенизация. Содержимое реактора-смесителя Р-3 тщательно гомогенизируют посредством лопастной мешалки в течение 15 мин со скоростью 60–70 об/мин.

Стадия 8. Деаэрация композиции. Процесс деаэрации приготовленной композиции проводить путем отстаивания композиции на протяжении суток с периодическим ее перемешиванием посредством тихоходной мешалки или вакуумированием массы посредством вакуумного насоса Н-10. После завершения процесса отбирают пробу для анализа на соответствие требованиям НТД.

Стадия 9. Выгрузка. После получения положительных результатов анализа крем через нижний слив, фильтруя через капроновую сетку Ф6, перекачивают с помощью насоса в бункер автомата-тубонаполнителя (на стадию 10).

Упаковка крема

Стадия 10. Фасовка крема в тубы. Фасовку крема осуществляют с помощью избыточного давления (1–2 атмосферы), которое достигается подачей инертного газа (азота). Фасовку проводят при комнатной температуре следя за соответствием дозы, для чего каждые 30 мин отбирают и контролируют путем взвешивания тубы с кремом на электронных весах (в соответствии с НТД). Из отбракованных туб передают крем в промежуточную емкость через капроновую сетку Ф6 и добавляют к основной массе на стадию 9. Контролируют точность дозирования и правильность оттиска на тубе (номер серии и срок годности).

Стадия 11. Упаковка туб в пачки. Тубы с кремом вместе с инструкцией по применению вкладывают в пачку (вторичную упаковку) из картона по ДГСТ 7933-89 или материалов других видов, разрешенных МЗ Украины.

Продолж. прилож. Д2

На этикетке и этикетке групповой тары указывают «Украина», название производителя, его товарный знак и адрес, название препарата на латинском и украинском языках, состав препарата, массу препарата в граммах, условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», регистрационный номер, номер серии, срок хранения, штриховой код. На внешней упаковке ЛС также шрифтом Брайля указывают название ЛС, дозу действующего вещества и ЛФ.

Стадия 12. Упаковка пачек в коробки. Пачки укладывают в коробку (по ОСТ 64-071-89) из картона. Групповая и транспортная тара должны быть промаркированы и отвечать требованиям ДГСТ 17768-90.

Упакованный продукт по сериям с помощью грузовых транспортных тележек (ТР-11) передается сначала на карантинный склад, а после анализа согласно НТД и заключения отдела контроля качества, оформления аналитического паспорта – на склад готовой продукции.

На складах производителя хранение ЛС обеспечивают в соответствии с условиями хранения. Склад должен быть оборудован приточно-втяжной вентиляцией.

После завершения технологического процесса проводят чистку оборудования и технологической тары, уборку и дезобработку помещений.

Технологический процесс отражают в протоколах изготовления серии. После выдачи позитивного результата анализа готовой продукции формируют досье на серию препарата, которое включает: зарегистрированный документ о качестве ЛС; аналитические паспорта на сырье, вспомогательные материалы; все этикетки, используемые в технологическом процессе; протоколы изготовления серии.

Досье на серию ЛС вместе с арбитражными архивными пробами хранится в отделе контроля качества.

Приложение Ж1

Разработка и валидация методики испытания ЛС Бетакарбокломет по показателю «микробиологическая чистота»

В соответствии с требованиями общих статей ГФУ 1.4 (2.6.12, 2.6.13) целью проверки пригодности методики определения микробиологической чистоты готовых нестерильных ЛС для наружного применения является экспериментальное подтверждение того, что методика соответствует критериям приемлемости (ГФУ 1.4, 5.1.4): общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) – не более 10^2 КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) – не более 10^1 КОЕ/г; отсутствие *S. aureus* в 1 г и отсутствие *P. aeruginosa* в 1 г.

Принципом проверки пригодности методики является количественное и качественное сравнение интенсивности роста определенных ГФУ 1.4 (2.6.12, 2.6.13) тест-микроорганизмов в присутствии и в отсутствии испытуемого образца в условиях испытания.

Использовали питательные среды, которые соответствовали требованиям по ростовым, ингибиторным, индикативным свойствам и выдерживали испытания на стерильность в соответствии с требованиями ГФУ 1.4. При проведении испытаний использовали такие питательные среды: соево-казеиновый бульон – для подготовки тест-штаммов бактерий целевого использования при испытании отдельных видов микроорганизмов: *S. aureus*, *P. aeruginosa*; соево-казеиновый агар (СКА) – для определения общего числа аэробных микроорганизмов (ТАМС); Сабуро-декстрозный агар (СДА) – для подготовка тест-штаммов грибов целевого использования и определения общего числа дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС); манитно-солевой агар – для идентификации *S. aureus*; цетримидный агар – для идентификации *P. aeruginosa*. Питательные среды соответствовали требованиям по ростовым, ингибиторным, индикативным свойствам и выдерживали испытания на стерильность в соответствии с требованиями ГФУ 1.4.

Продолж. прилож. Ж1

При проведении испытаний использовали тест-микроорганизмы в соответствии с требованиями ГФУ. Перечень и назначение тест-микроорганизмов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Тест-микроорганизмы, используемые для проверки пригодности методики

Название тест-микроорганизма	Номер штамма	Назначение
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	Проверка пригодности методики для определения общего числа аэробных микроорганизмов
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538	Проверка пригодности методики для определения общего числа аэробных микроорганизмов, испытания на отдельные виды микроорганизмов
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027	Проверка пригодности методики для определения общего числа аэробных микроорганизмов, испытания на отдельные виды микроорганизмов
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	Проверка пригодности методики для определения общего числа аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 16404	Проверка пригодности методики для определения общего числа аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов

Для проведения испытаний готовили культуры тест-микроорганизмов в соответствии с требованиями ГФУ 1.4. Тест-микроорганизмы выращивали каждый отдельно на соответствующей питательной среде. Тест-штаммы бактерий выращивали на соево-казеиновом бульоне при температуре 30–35 °С от 18 до 24 ч. Тест-штаммы грибов выращивали на поверхности Сабуро-декстрозного агара при температуре 20–25 °С. Тест-микроорганизмы *C. albicans* выращивали в течение 48 ч, тест-микроорганизмы *A. brasiliensis* – в течение 5–7 суток.

Проверка пригодности методики определения общего числа жизнеспособных аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов

Продолж. прилож. Ж1

Проверку пригодности методики определения общего числа жизнеспособных аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов осуществляли в соответствии с требованиями ГФУ 1.4, 2.6.12.

Подготовка рабочих суспензий тест-микроорганизмов

Готовили рабочие суспензии монокультур тест-микроорганизмов методом последовательных кратных разведений в буферном растворе с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0. Для проверки пригодности методики определения общего числа аэробных микроорганизмов (ТАМС) готовили суспензии монокультур *B. subtilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *A. brasiliensis* с концентрацией 10^4 КОЕ/мл.

Для проверки пригодности методики определения общего числа дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) готовили суспензии монокультур *C. albicans*, *A. brasiliensis*. Количественное определение КОЕ тест-микроорганизмов в суспензиях проводили методом посева (0,01 мл с 10^4 КОЕ/мл) в чашки Петри с соево-казеиновым агаром для ТАМС и с Сабуро-декстрозным агаром для ТУМС.

Для верификации условий испытания проводили отрицательный контрольный опыт, используя для посева в питательные среды стерильный растворитель.

Использовали не менее двух чашек Петри для каждого тест-микроорганизма, посева инкубировали в соответствии с требованиями ГФУ 1.4 (2.6.12), подсчитывали число колоний в каждой чашке Петри, определяли среднее арифметическое значение числа колоний.

Приготовление пробы испытуемого образца ЛС Бетакарбокломет и проверка пригодности методики определения общего числа аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов

Образец 1. В стерильную мерную емкость помещали 10 г средней пробы ЛС Бетакарбокломет, добавляли 2 г стерильного полисорбата-80, эмульгировали. Добавляли около 60 мл буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0,

Продолж. прилож. Ж1

подогретого до 40 °С, перемешивали до образования гомогенной суспензии и доводили объем до 100 мл тем же растворителем (разведение 1:10).

Образец 2. В стерильную мерную емкость помещали 20 мл образца 1, доводили объем до 100 мл стерильным буферным раствором с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0, подогретым до 40 °С, перемешивали (разведение 1:50).

Для определения общего числа аэробных микроорганизмов (ТАМС) в стерильные чашки Петри вносили по 1 мл подготовленного образца 1 и образца 2, добавляли по 0,01 мл суспензии определенного тест-микроорганизма с концентрацией 10^4 КОЕ/мл. В каждую чашку Петри вносили 15–20 мл стерильного соево-казеинового агара с температурой не выше 45 °С. После застывания агара чашки инкубировали при температуре 30–35 °С в течение 3 суток.

Для определения общего числа дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) в стерильные чашки Петри вносили по 1 мл подготовленного образца 1, добавляли по 0,01 мл суспензии определенного тест-микроорганизма с концентрацией 10^4 КОЕ/мл. В каждую чашку Петри вносили 15–20 мл стерильного Сабуро-декстрозного агара с температурой не выше 45 °С. После застывания агара чашки инкубировали при температуре 20–25 °С в течение 5 суток.

Результаты проверки пригодности методики определения общего числа аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов в разведении испытуемого образца 1:10 и 1:50 приведены в табл. 2.

Данные табл. 2 свидетельствуют, что испытуемый образец в разведении 1:10 обладает антимикробным действием по отношению к *S. aureus*, *P. aeruginosa* и подавляет рост *B. subtilis*, что устраняется при разведении испытуемого образца 1:50. А по отношению к *A. brasiliensis* препарат оказывает антимикробное действие в разведении 1:10 и 1:50 при использовании буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0, в качестве растворителя при определении общего числа

Продолж. прилож. Ж1

аэробных микроорганизмов и дрожжевых и плесневых грибов.

Таблица 2

Проверка пригодности методики определения общего числа аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов

Схема испытания	№ серии	Число КОЕ в 1 мл образца						
		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 10231		<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	
		СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
Разведение 1:10								
Образец препарата + м/о	серия 1	5/3	0/0	0/0	58/54	64/63	0/0	0/0
	серия 2	0/1	0/0	0/0	54/57	57/49	0/0	0/0
	серия 3	2/3	0/0	0/0	52/59	72/76	0/0	0/0
Контроль позитивный (м/о)	серия 1	65/68	55/54	36/39	55/52	63/65	0/0	0/0
	серия 2	56/57	63/68	63/68	55/59	58/53	0/0	0/0
	серия 3	95/94	85/84	45/47	57/58	72/76	0/0	0/0
Негативный контрольный опыт	Рост отсутствует (серия 1, серия 2, серия 3)							
Разведение 1:50								
Образец препарата + м/о	серия 1	60/66	40/36	32/36	50/54	-	0/0	-
	серия 2	49/47	55/56	62/66	53/61	-	0/0	-
	серия 3	86/82	80/79	49/51	52/56	-	0/0	-
Контроль позитивный (м/о)	серия 1	65/68	55/54	36/39	55/52	-	0/0	-
	серия 2	56/57	63/68	63/68	55/59	-	0/0	-
	серия 3	95/94	85/84	45/47	57/58	-	0/0	-
Негативный контрольный опыт	Рост отсутствует (серия 1, серия 2, серия 3)							

Примечание: «м/о» – микроорганизмы; «-» – испытания не проводили.

С целью устранения антимикробного действия препарата были использованы инактиваторы в составе нейтрализующей жидкости, а именно – 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида.

**Оценка воздействия нейтрализующей жидкости на антимикробную
активность образца**

Схема испытания	№ серии	Число КОЕ в 1 мл образца						
		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 10231		<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	
		СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
Разведение 1:10								
Образец препарата + м/о	серия 1	93/97	60/58	46/47	81/76	83/81	0/0	0/0
	серия 2	59/67	90/87	49/53	87/83	82/78	0/0	0/0
	серия 3	65/72	50/54	79/85	44/38	41/33	0/0	0/0
Контроль позитивный (м/о)	серия 1	92/94	66/68	51/53	83/84	85/81	0/0	0/0
	серия 2	63/66	89/91	55/58	85/89	81/80	0/0	0/0
	серия 3	68/71	58/56	83/82	35/41	40/38	0/0	0/0
Негативный контрольный опыт	Рост отсутствует (серия 1, серия 2, серия 3)							
Разведение 1:50								
Образец препарата + м/о	серия 1	90/97	58/59	52/48	82/84	-	0/0	-
	серия 2	60/57	82/85	66/62	86/87	-	0/0	-
	серия 3	63/67	55/57	85/84	34/39	-	0/0	-
Контроль позитивный (м/о)	серия 1	92/94	66/68	51/53	83/84	-	0/0	-
	серия 2	63/66	89/91	55/58	85/89	-	0/0	-
	серия 3	68/71	58/56	83/82	35/41	-	0/0	-
Негативный контрольный опыт	Рост отсутствует (серия 1, серия 2, серия 3)							

Примечание: «м/о» – микроорганизмы; «-» – испытания не проводили.

Данные табл. 3 свидетельствуют, что антимикробная активность по отношению к *Aspergillus brasiliensis* при использовании инактиваторов в составе нейтрализующей жидкости не устранена в разведении препарата 1:10 и 1:50 при определении общего числа аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов.

В связи с этим, с целью устранения антимикробного действия препарата были дополнительно добавлены инактиваторы в густые питательные среды – соево-казеиновый и Сабуро-декстрозный агар, а именно – 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида.

В качестве растворителя использовали ту же нейтрализующую жидкость

Продолж. прилож. Ж1

(3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида).

Таблица 4

Оценка влияния добавления инактиваторов в густые питательные среды на антимикробную активность препарата в разведении 1:10 и 1:50

Схема испытания	№ серии	Число КОЕ в 1 мл образца						
		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 10231		<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	
		СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
Разведение 1:10								
Образец препарата + м/о	серия 1	63/59	71/68	69/68	56/61	62/63	11/14	58/55
	серия 2	58/62	52/52	43/45	32/36	42/40	25/22	44/43
	серия 3	59/60	70/68	50/51	46/45	51/46	18/25	49/54
Контроль позитивный (м/о)	серия 1	56/57	63/68	63/68	55/59	59/64	58/53	52/55
	серия 2	68/69	50/51	47/52	38/34	39/37	44/45	42/46
	серия 3	56/57	65/69	55/46	52/46	49/48	56/52	53/55
Негативный контрольный опыт	Рост отсутствует (серия 1, серия 2, серия 3)							
Разведение 1:50								
Образец препарата + м/о	серия 1	52/56	60/63	60/61	50/54	-	49/48	-
	серия 2	62/64	49/47	42/44	32/38	-	39/46	-
	серия 3	55/52	60/67	50/54	54/53	-	50/48	-
Контроль позитивный (м/о)	серия 1	56/57	63/68	63/68	55/59	-	55/53	-
	серия 2	68/69	50/51	47/52	38/34	-	44/45	-
	серия 3	56/57	65/69	55/46	52/46	-	56/52	-
Негативный контрольный опыт	Рост отсутствует (серия 1, серия 2, серия 3)							

Примечание: «м/о» – микроорганизмы; «-» – испытания не проводили.

Данные табл. 4 свидетельствуют о пригодности методики для определения общего числа дрожжевых и плесневых грибов в разведении препарата 1:10 и общего числа аэробных микроорганизмов в разведении препарата 1:50 с использованием инактиваторов в составе нейтрализующей жидкости (3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида) и в составе соево-казеинового агара и Сабуро-декстрозного агара (3 %-й раствор

Продолж. прилож. Ж1

полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида).

*Проверка пригодности методики испытания на наличие *S. aureus**

Подготовка суспензии тест-микроорганизма. Рабочую суспензию тест-микроорганизма *S. aureus* готовили методом последовательных кратных разведений в буферном растворе с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0, в концентрации 10^3 КОЕ/мл.

Количественное определение КОЕ тест-микроорганизма в рабочей суспензии проводили методом посева по 0,1 мл в каждую из двух чашек Петри с питательной средой – соево-казеиновым агаром. Инкубировали посевы в соответствии с требованиями ГФУ 1.4 (2.6.12), подсчитывали число колоний в чашках Петри, определяли среднее арифметическое значение числа колоний.

Приготовление пробы испытуемого образца препарата Бетакарбокломет и проверка пригодности методики испытания на наличие *S. aureus* (ГФУ 1.4, 2.6.13).

В стерильную мерную емкость помещали 10 г средней пробы ЛС Бетакарбокломет, добавляли 2 г стерильного полисорбата-80, эмульгировали. Добавляли около 60 мл буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0, подогретого до 40 °С, перемешивали до образования гомогенной суспензии и доводили объем до 100 мл тем же растворителем (разведение 1:10). Затем на *I этапе* 10 мл пробы образца вносили в 100 мл соево-казеинового бульона, добавляли 0,1 мл (не более 100 КОЕ) рабочей суспензии тест-микроорганизма *S. aureus*. В положительном контрольном опыте в такой же объем питательной среды добавляли 10 мл стерильного растворителя и 0,1 мл (не более 100 КОЕ) рабочей суспензии тест-микроорганизма *S. aureus*. В негативном контрольном опыте в такой же объем питательной среды добавляли 10 мл стерильного растворителя. Посевы инкубировали при температуре 30–35 °С от 18 до 24 ч.

Продолж. прилож. Ж1

На II этапе, после окончания срока инкубации, посевы встряхивали и проводили пересев на поверхность манитно-солевого агар. Посевы инкубировали при температуре 30–35 °С от 18 ч до 72 ч. По окончании периода инкубации проводили биохимические тесты и микроскопию микроорганизмов, выросших в присутствии и в отсутствии испытуемого образца.

Таблица 5

Результаты проверки пригодности методики испытания на наличие *S. aureus*

Тест-штамм микроорганизма	№ серии	Наличие роста на средах						Среднее число КОЕ/0,1 мл суспензии
		в присутствии препарата		позитивный контрольный опыт		негативный контрольный опыт (без м/о)		
		на жидких	на густых	на жидких	на густых	на жидких	на густых	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	серия 1	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-	72/79
	серия 2	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-	
	серия 3	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-	

Примечание: «+» – наличие роста; «-» – отсутствие роста.

Данные табл. 5 свидетельствуют, что испытуемый образец в условиях испытания оказывает антимикробное действие по отношению к *S. aureus*.

С целью устранения антимикробного действия препарата были использованы инактиваторы в составе нейтрализующей жидкости, а именно – 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида.

Данные табл. 6 показывают, что антимикробное действие устраняется при использовании инактиваторов в составе нейтрализующей жидкости, что подтверждает пригодность методики. Итак, эта методика может быть использована при определении наличия *S. aureus*.

Таблица 6

**Оценка воздействия нейтрализующей жидкости на антимикробную
активность испытуемого образца ЛС Бетакарбокломет**

Тест-штамм микробного организма	№ серии	Наличие роста на средах						Среднее число КОЕ/0,1 мл суспензии
		в присутствии препарата		позитивный контрольный опыт		негативный контрольный опыт (без м/о)		
		на жидких	на густых	на жидких	на густых	на жидких	на густых	
<i>Staphylococcus</i>	серия 1	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	65/64
<i>aureus</i>	серия 2	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	
АТСС 6538	серия 3	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	

Примечание: «+» – наличие роста; «-» – отсутствие роста.

Проверка пригодности методики испытания на наличие P. aeruginosa

Подготовка суспензии тест-микробного организма. Рабочую суспензию тест-микробного организма *P. aeruginosa* готовили методом последовательных кратных разведений в буферном растворе с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0, в концентрации 10^3 КОЕ/мл.

Количественное определение КОЕ тест-микробного организма в рабочей суспензии осуществляли методом посева по 0,1 мл в каждую из двух чашек Петри с питательной средой – соево-казеиновым агаром. Инкубировали посева в соответствии с требованиями ГФУ 1.4 (2.6.12), подсчитывали число колоний в чашках Петри, определяли среднее арифметическое значение числа колоний.

Приготовление пробы испытуемого образца и проверка пригодности методики испытания на наличие P. aeruginosa (ГФУ 1.4,2.6.13).

В стерильную мерную емкость помещали 10 г средней пробы ЛС Бетакарбокломет, добавляли 2 г стерильного полисорбата-80, эмульгировали. Добавляли около 60 мл буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном, рН 7,0, подогретого до 40 °С, перемешивали до образования гомогенной суспензии и доводили объем до 100 мл тем же растворителем (разведение 1:10). На I этапе 10 мл пробы

Продолж. прилож. Ж1

образца вносили в 100 мл соево-казеинового бульона, добавляли 0,1 мл (не более 100 КОЕ) рабочей суспензии тест-микроба *P. aeruginosa*.

В положительном контрольном опыте в такой же объем питательной среды добавляли 10 мл стерильного растворителя и 0,1 мл (не более 100 КОЕ) рабочей суспензии тест-микроба *P. aeruginosa*.

В негативном контрольном опыте в такой же объем питательной среды добавляли 10 мл стерильного растворителя.

Проводили инкубацию посевов при температуре 30–35 °С от 18 до 24 ч.

На II этапе после окончания срока инкубации посева встряхивали и пересевали на поверхность цетримидного агара. Посевы инкубировали при температуре 30–35 °С от 18 до 72 ч.

По окончании периода инкубации проводили биохимические тесты и микроскопию микроорганизмов, выросших в присутствии и в отсутствие испытуемого образца.

Данные табл. 7 свидетельствуют, что испытуемый образец в условиях испытания обладает антимикробным действием по отношению к указанному тест-микробу.

Таблица 7

**Результаты проверки пригодности методики определения наличия
*P. aeruginosa***

Тест-штамм микроорганизма	№ серии	Наличие роста на средах						Среднее число КОЕ/0,1 мл суспензии
		в присутствии препарата		позитивный контрольный опыт		негативный контрольный опыт (без м/о)		
		на жидких	на густых	на жидких	на густых	на жидких	на густых	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	серия 1	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-	35/39
	серия 2	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-	
	серия 3	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-	

Примечание: «+» – наличие роста; «-» – отсутствие роста.

Продолж. прилож. Ж1

С целью устранения антимикробного действия препарата были использованы инактиваторы в составе нейтрализующей жидкости, а именно – 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида.

Таблица 8

Оценка воздействия нейтрализующей жидкости на антимикробную активность испытуемого образца ЛС Бетакарбокломет

Тест-штамм микроорганизма	№ серии	Наличие роста на средах						Среднее число КОЕ/0,1 мл суспензии
		в присутствии препарата		позитивный контрольный опыт		негативный контрольный опыт (без м/о)		
		на жидких	на густых	на жидких	на густых	на жидких	на густых	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC9027	серия 1	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	42/40
	серия 2	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	
	серия 3	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	

Примечание: «+» – наличие роста; «-» – отсутствие роста.

Данные табл. 8 свидетельствуют о том, что антимикробное действие устраняется при использовании инактиваторов в составе нейтрализующей жидкости и интенсивность роста микроорганизмов не отличается, что подтверждает пригодность методики. Итак, эта методика может быть использована при определении наличия *P. aeruginosa*.

Приложение Ж2

**Разработка и валидация методики испытания ЛС Клотрикарб
по показателю «микробиологическая чистота»**

Использовали питательные среды, тест-культуры и методику их приготовления аналогично, как и при разработке и валидации испытания ЛС Бетакарбокломет по показателю «микробиологическая чистота» (приложение Ж 1).

Проверка пригодности методики определения общего числа жизнеспособных аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов и приготовления проб испытуемого образца ЛС Клотрикарб проводили аналогично, как при разработке и валидации испытания ЛС Бетакарбокломет (приложение Ж 1).

Таблица 1

**Проверка пригодности методики определения общего числа аэробных
микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов**

Схема испытания	№ серии	Число КОЕ в 1 мл образца						
		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 10231		<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	
		СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
Разведение 1:10								
Образец препарата + м/о	серия 1	83/88	52/54	45/46	0/0	61/63	±/±	0/0
	серия 2	93/94	54/56	46/48	0/0	59/61	±/±	0/0
	серия 3	89/95	56/54	43/45	0/0	59/63	±/±	0/0
Контроль позитивный (м/о)	серия 1	98/96	56/58	43/46	56/59	65/60	62/66	55/59
	серия 2	96/95	55/59	42/44	55/59	60/57	62/60	59/61
	серия 3	92/98	60/58	43/42	60/58	66/62	59/62	63/62
Негативный контрольный опыт	Рост отсутствует (серия 1, серия 2, серия 3)							
Разведение 1:50								
Образец препарата + м/о	серия 1	95/92	45/52	40/43	25/22	-	±/±	-
	серия 2	89/92	49/54	39/43	20/19	-	±/±	-
	серия 3	90/94	65/61	40/38	17/21	-	±/±	-
Контроль позитивный (м/о)	серия 1	98/96	56/58	43/46	56/ 50	-	62/66	-
	серия 2	96/95	55/59	42/44	55/ 50	-	62/60	-
	серия 3	92/98	60/58	43/42	60/ 50	-	59/62	-
Негативный контрольный опыт	Рост отсутствует (серия 1, серия 2, серия 3)							

Примечание: м/о – микроорганизмы; «±» – изменена морфология клеток;
«-» – испытания не проводили.

Продолж. прилож. Ж2

Результаты проверки пригодности методики определения общего числа аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов в разведении испытуемого образца ЛС Клотрикарб 1:10 и 1:50 приведены в табл. 1.

Данные табл. 1 свидетельствуют о непригодности методики, поскольку испытуемый образец в разведении 1:10 в условиях испытания оказывает антимикробное действие по отношению к *C. albicans* и в разведении 1:50 подавляет рост. В этих же разведениях испытуемый препарат изменяет морфологию *A. brasiliensis*.

В связи с этим, с целью устранения антимикробного действия препарата, были использованы инактиваторы в составе нейтрализующей жидкости, а именно – 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида.

Оценка воздействия нейтрализующей жидкости на антимикробную активность испытуемого ЛС Клотрикарб в разведении 1:10 и 1:50 представлена в табл. 2.

Данные табл. 2 показывают, что при использовании инактиваторов в составе нейтрализующей жидкости удалось устранить антимикробное действие и угнетение роста по отношению к *C. albicans*. Рост *A. brasiliensis* имеется, но изменена морфология клеток, что указывает на непригодность методики в разведении 1:10 и 1:50.

**Оценка влияния нейтрализующей жидкости на антимикробное действие
испытуемого образца ЛС Клотрикарб**

Схема испытания	№ серии	Число КОЕ в 1 мл образца						
		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 10231		<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	
		СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
Разведение 1:10								
Образец препарата + м/о	серия 1	66/65	58/60	37/42	29/30	37/38	±/±	±/±
	серия 2	65/64	50/53	44/47	35/36	43/41	±/±	±/±
	серия 3	69/71	46/49	40/45	36/39	39/45	±/±	±/±
Контроль позитивный (м/о)	серия 1	62/64	57/58	39/39	28/31	35/36	41/40	42/42
	серия 2	69/73	49/51	42/43	37/38	40/42	47/49	46/42
	серия 3	72/76	47/52	41/46	37/38	43/46	46/49	40/44
Негативный контрольный опыт	Рост отсутствует (серия 1, серия 2, серия 3)							
Разведение 1:50								
Образец препарата + м/о	серия 1	62/64	52/59	41/37	30/29	-	±/±	-
	серия 2	65/67	45/47	39/42	35/41	-	±/±	-
	серия 3	63/71	42/48	40/48	33/39	-	±/±	-
Контроль позитивный (м/о)	серия 1	62/64	57/58	39/39	28/31	-	41/40	-
	серия 2	69/73	49/51	42/43	37/38	-	47/49	-
	серия 3	72/76	47/52	41/46	37/38	-	46/49	-
Негативный контрольный опыт	Рост отсутствует (серия 1, серия 2, серия 3)							

Примечание: м/о – микроорганизмы; «±» – изменена морфология клеток;
«-» – испытания не проводили.

В связи с указанным, с целью устранения антимикробного действия препарата были дополнительно использованы инактиваторы в густые питательные среды – соево-казеиновый и Сабуро-декстрозный агар, а именно – 3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида. В качестве растворителя использовали ту же нейтрализующую жидкость (3 %-й раствор полисорбата-80, 0,3 %-й раствор соевого лецитина, 0,1 %-й раствор гистидина гидрохлорида) (табл. 3).

Продолж. прилож. Ж2

Данные табл. 3 свидетельствуют о пригодности методики для определения общего числа дрожжевых и плесневых грибов в разведении препарата 1:10 и общего числа аэробных микроорганизмов в разведении препарата 1:50 с использованием инактиваторов в составе нейтрализующейго раствора (3 %-й р-р полисорбата-80, 0,3 %-й р-р соевого лецитина, 0,1 %-й р-р гистидина гидрохлорида) и в составе соево-казеинового агара и Сабуро-декстрозного агара (3 %-й р-р полисорбата-80, 0,3 %-й р-р соевого лецитина, 0,1 %-й р-р гистидина гидрохлорида).

Таблица 3

Оценка влияния добавления инактиваторов в густые питательные среды в сочетании с нейтрализующей жидкостью на антимикробное действие испытуемого препарата в разведении 1:10 и 1:50

Схема испытания	№ серии	Число КОЕ в 1 мл образца									
		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633		<i>S. aureus</i> ATCC 6538		<i>P.aeruginosa</i> ATCC 9027		<i>C. albicans</i> ATCC 10231		<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	
		СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СДА	СКА	СДА		
Разведение 1:10											
Образец препарата + м/о	серия 1	73/76	52/56	35/43	83/82	80/86	35/34	36/37			
	серия 2	70/68	63/64	30/33	63/68	65/67	28/31	25/28			
	серия 3	65/67	56/58	42/46	69/76	67/62	36/34	30/31			
Контроль позитивный (м/о)	серия 1	78/75	50/54	36/39	79/85	80/76	39/37	30/35			
	серия 2	71/73	65/62	36/34	70/71	66/68	26/33	23/29			
	серия 3	66/64	54/57	45/48	75/74	70/71	37/39	33/36			
Негативный контрольный опыт	Рост отсутствует (серия 1, серия 2, серия 3)										
Разведение 1:50											
Образец препарата + м/о	серия 1	72/76	49/48	35/41	78/82	-	36/35	-			
	серия 2	65/68	69/64	35/37	68/73	-	24/26	-			
	серия 3	62/67	51/50	46/49	70/73	-	35/34	-			
Контроль позитивный (м/о)	серия 1	78/75	50/54	36/39	79/85	-	39/37	-			
	серия 2	71/73	65/62	36/34	70/71	-	26/33	-			
	серия 3	66/64	54/57	45/48	75/74	-	37/39	-			
Негативный контрольный опыт	Рост отсутствует (серия 1, серия 2, серия 3)										

Примечание: м/о – микроорганизмы; «-» – испытания не проводили.

Продолж. прилож. Ж2

Проверку пригодности методики испытания на наличие *S. aureus* и приготовление пробы испытуемого образца ЛС Клотрикарб проводили аналогично, как и при разработке и валидации испытания ЛС Бетакарбокломет.

По окончании периода инкубации осуществляли биохимические тесты и микроскопию микроорганизмов, выросших в присутствии и в отсутствии испытуемого образца.

Данные табл. 4 свидетельствуют о пригодности методики. Итак, эта методика может быть использована при определении наличия *S. aureus*.

Проверку пригодности методики испытания на наличие *P. aeruginosa* и приготовление пробы испытуемого образца ЛС Клотрикарб осуществляли аналогично, как и при разработке и валидации испытания ЛС Бетакарбокломет (Приложение Ж1).

По окончании периода инкубации проводили биохимические тесты и микроскопию микроорганизмов, выросших в присутствии и в отсутствии испытуемого образца.

Таблица 4

**Результаты проверки пригодности методики испытания на наличие
S. aureus и *P. aeruginosa***

Тест-штамм микроорганизма	№ серии	Наличие роста на средах						Среднее число КОЕ/0,1 мл суспензии
		в присутствии препарата		позитивный контрольный опыт		негативный контрольный опыт (без м/о)		
		на жидких	на густых	на жидких	на густых	на жидких	на густых	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	серия 1	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	65/68
	серия 2	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	
	серия 3	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC9027	серия 1	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	42/40
	серия 2	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	
	серия 3	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	

Примечание: «+» – наличие роста; «-» – отсутствие роста.

Данные табл. 4 свидетельствуют о пригодности методики. Итак, эта методика может быть использована при определении наличия *P. aeruginosa*.

Приложение 31

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор ТОВ «Фармацевтична
 компанія «Фаркос»
 _____ М. Ю. Шинкарьова
 « 06 » / 06 _____ 2015р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Арама Дуллаха на тему «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри» були використані при опрацюванні технології виробництва м'яких лікарських засобів згідно розроблених проектів технологічного регламенту та проектів методик контролю якості.

Запропоновані технології повністю відтворюються у промислових умовах. Одержані м'які лікарські засоби під умовною назвою «Бетакарбокломет» та «Клотрикарб» відповідають показникам якості згідно проекту МКЯ.

Заступник директора з
виробництва

 Сердюк Т.О.

Аспірант кафедри фармацевтичної
технології і біофармації
НМАПО імені П.Л.Шупика

 Арам Дуллах

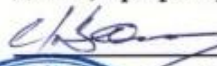
Приложение К1

ПРОЕКТ
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ФАРКОС»

м. Київ

УЗГОДЖЕНО

Проректор з наукової роботи
 НМАПО імені П. Л. Шупика
 д.м.н., професор


 І. С. Зозуля
 _____ 2015р.

**ЗАТВЕРДЖЕНО**

Директор ТОВ «Фармацевтична
 компанія «Фаркос»


 М. Ю. Шинкарьова
 « 06 _____ 2015р.



ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ
ТР 64-XXXXXXXX-XXX-XX
на виробництво крему БЕТАКАРБОКЛОМЕТ
(чинний з ТхР 64-64-XXXXXXXX-XXX-XX на виробництво мазей, гелів,
емульсій)

Термін дії до « ____ » _____ 2020 р.

Регламент є власністю
 ТОВ «Фармацевтична компанія «Фаркос»
 і не може бути повністю або частково
 відтворений, тиражований, розповсюджений
 без дозволу «Фармацевтична компанія «Фаркос»

Продолж. приложения К1

грамах, «Зовнішне», «Зберігати в недоступному для дітей місці», умови зберігання, реєстраційний номер, номер серії, термін придатності, штриховий код.

На пачці додатково вказують перелік допоміжних речовин, «Розроблено спільно з НМАПО імені П.Л.Шупика, м.Київ».

На етикетці групової тари додатково вказують кількість упаковок.

Транспортне маркування відповідно до ГОСТ 14192-77.

Групова і транспортна тара відповідно до ГОСТ 17768-90.

ЗБЕРІГАННЯ

В сухому місці, захищеному від світла при температурі не вище 25 С.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Примітка. Дані представлені в МКЯ, є копією відповідних розділів частини II реєстраційного досьє.

Директор ТОВ «Фармацевтична
компанія «Фаркос»



Шинкарьова М.Ю.

« 30 » 06 2015 р.

Аспірант кафедри фармацевтичної
технології і біофармації
НМАПО імені П.Л.Шупика

Арам Дуллах
« 05 » 05 2015 р.

Приложение К2

ПРОЕКТ

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ

«ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ФАРКОС»

м. Київ

УЗГОДЖЕНО

Проректор з наукової роботи

НМАПО імені П. Л. Шупика

Д.М.Н. професор

І. Є. Зозуля

2015р.



ЗАТВЕРДЖЕНО

Директор ТОВ «Фармацевтична
компанія «Фаркос»

М. Ю. Шинкарьова

2015р.



ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ

ТР 64-XXXXXXX-XXX-XX

на виробництво крему КЛОТРИКАРБ

(чинний з ТхР 64-64-XXXXXXX-XXX-XX на виробництво мазей, гелів,
емульсій)

Термін дії до «___» _____ 2020 р.

Регламент є власністю
ТОВ «Фармацевтична компанія «Фаркос»
і не може бути повністю або частково
відтворений, тиражований, розповсюджений
без дозволу «Фармацевтична компанія «Фаркос»

Продолж. приложение К2

грамах, «Зовнішне», «Зберігати в недоступному для дітей місці», умови зберігання, реєстраційний номер, номер серії, термін придатності, штриховий код.

На пачці додатково вказують перелік допоміжних речовин, «Розроблено спільно з НМАПО імені П.Л.Шупика, м.Київ».

На етикетці групової тари додатково вказують кількість упаковок.

Транспортне маркування відповідно до ГОСТ 14192-77.

Групова і транспортна тара відповідно до ГОСТ 17768-90.

ЗБЕРІГАННЯ

В сухому місці, захищеному від світла при температурі не вище 25 С.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Примітка. Дані представлені в МКЯ, є копією відповідних розділів частини II реєстраційного досьє.

Директор ТОВ «Фармацевтична
компанія «Фаркос»



М. Ю. Шинкарьова

« 20 » 06 2015 р.

Аспірант кафедри фармацевтичної
технології і біофармації
НМАПО імені П.Л.Шупика

Арам Дуллах

« 25 » 05 2015 р.

Приложение Л1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Комунального підприємства «Бориспільська центральна аптека № 24»
(Київська обл. м.Борспіль)

Хомич О.О.

« 19 »

2015 р.



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу

Бетакаброкломет крем

Betacarboclomet cream

для зовнішнього застосування

Склад:

Клотримазол	0,8
Метронідазол	0,5
Бетаметазону діпропіонат	0,065
Сечовина	10,0
Масло вазелінове	20,0
Емульгатор №1	5,0
Поліетиленоксид-400	10,0
Гліцерин	10,0
Na-КМЦ	1,0
Води очищеної	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Доцент, к.фарм.н. Власенко Ірина Олексіївна
Професор, д.фарм.н. Давтян Лена Леоноівна
Аспірант Арам Дуллах

Продолж. прилож. Л1

6. Фасування закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у пластмасові контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Кандидат фарм. наук, доцент

Доктор фарм. наук, професор

Аспирант



Власенко І.О.

Давтян Л.Л.

Арам Дуллах

Приложение Л2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Комунального підприємства «Бориспільська центральна аптека № 24»
(Київська обл., м.Борспіль)

Хомич О.О.

« 19 » 06 2015 р.



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу

Клотрикарб крем
Clotrycarb cream

для зовнішнього застосування

Склад:

Клотримазол	1,0
Сечовина	5,0
Масло вазелінове	20,0
Емульгатор №1	5,0
Поліетиленоксид-400	10,0
Гліцерин	10,0
Na-КМЦ	1,0
Води очищеної	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Доцент, к.фарм.н.	Власенко Ірина Олексіївна
Професор, д.фарм.н.	Давтян Лена Левонівна
Аспірант	Арам Дуллах

Продолж. прилож. Л2

6. Фасування закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у пластмасові контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Кандидат фарм. наук, доцент

Доктор фарм. наук, професор

Аспирант



Приложение М1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Комунального підприємства «Бориспільська центральна аптека № 24» (Київська обл. м.Борспіль)

Хомич О.О.

« 19 » 06 2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Технологія виготовлення м'якого лікарського засобу комплексної дії «Бетакарбокломет».

2. **Установа, адреса, виконавець:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірант Арам Дуллах.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Технологія нового лікарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // 36. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

3.2. Дуллах Арам. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гылым Жаршысы) серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.3. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова, Ю.В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 5. – С. 11 – 14.

4. **Впроваджено:** У виробничий процес аптеки Комунального підприємства «Бориспільська центральна аптека № 24» м.Борспіль, Київська обл.

5. **Термін впровадження:** протягом 2015 року

6. **Ефективність впровадження:**

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, що наведені в джерелах інформації.

Результати наукових досліджень апробовані в умовах виробничого процесу аптеки (екстемпоральному виготовленні м'якого лікарського засобу).

Відповідальний за впровадження
Директор



О.О.Хомич

Приложение М2

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор Комунального підприємства «Бориспільська центральна аптека № 24» (Київська обл. м.Борспіль)

Хомич О.О. 
 « 19 » 2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Технологія виготовлення м'якого лікарського засобу комплексної дії «Клотрикарб».

2. **Установа, адреса, виконавець:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірант Арам Дуллах.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Технологія виготовлення дерматологічного препарату на основі клотримазола і мочевины / Арам Дуллах, І.А. Власенко, Л.Л. Давтян // Інтер-медикал (Міжнародне Научне Об'єднання " Inter - Medical") – 2015. – № 1 (7). – С. 97 – 101.

3.2. Дуллах Арам. Вибір емульгатора для стабілізації емульсійної основи / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральський научний вестник (Оралдын Гылым Жаршысы) серія: Медицина. Ветеринарія. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.3. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, І.А. Власенко, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова, Ю.В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 5. – С. 11 – 14.

4. **Впроваджено:** У виробничий процес аптеки Комунального підприємства «Бориспільська центральна аптека № 24» м.Борспіль, Київська обл.

5. **Термін впровадження:** протягом 2015 року

6. **Ефективність впровадження:**

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, що наведені в джерелах інформації.

Результати наукових досліджень апробовані в умовах виробничого процесу аптеки (екстемпоральному виготовленні м'якого лікарського засобу).

Відповідальний за впровадження

Директор



О.О.Хомич

Приложение Мз

З А Т В Е Р Д Ж У Ю
 Завідуючий аптекою
 ТОВ «Ніжинська районна аптека і
 Медікус-2»
 м. Ніжин, Чернігівська обл.
 Гайдук І.В.
 «08» березня 2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Технологія виготовлення м'якого лікарського засобу комплексної дії «Бетакарбокломет».

2. **Установа, адреса, виконавець:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірант Арам Дуллах.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Технологія нового лікарського засобу для місцевого лікування грибкового ураження шкіри // Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

3.2. Патент України на корисну модель

3.3. Технологічна інструкція по виготовленню в умовах м'якого лікарського засобу комплексної дії «Бетакарбокломет».

4. **Впроваджено:** У виробничий процес аптеки ТОВ «Ніжинська районна аптека і Медікус-2» м. Ніжин, Чернігівська обл.

5. **Термін впровадження:** протягом 2015 року

6. **Ефективність впровадження:**

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, що наведені в джерелах інформації.


Результати наукових досліджень апробовані в умовах виробничого процесу аптеки (екстемпоральному виготовленні м'якого лікарського засобу).

Відповідальний за впровадження

Завідувач аптеки

 Гайдук І.В.

Приложение М4



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Завідуючий аптекою
 ТОВ «Ніжинська районна аптека і
 Медікус-2»
 м. Ніжин, Чернігівська обл.
 Гайдук І.В. _____
 « 02 » березня 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Технологія виготовлення м'якого лікарського засобу комплексної дії «Клотрикарб».

2. **Установа, адреса, виконавець:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірант Арам Дуллах.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Технологія нового лікарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи // 3б. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

3.2. Патент України на корисну модель

3.3. Технологічна інструкція по виготовленню в умовах м'якого лікарського засобу комплексної дії «Клотрикарб».

4. **Впроваджено:** У виробничий процес аптеки У виробничий процес аптеки ТОВ «Ніжинська районна аптека і Медікус-2» м. Ніжин, Чернігівська обл.

5. **Термін впровадження:** протягом 2015 року

6. **Ефективність впровадження:**

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, що наведені в джерелах інформації.

Результати наукових досліджень апробовані в умовах виробничого процесу аптеки (екстемпоральному виготовленні м'якого лікарського засобу).

Відповідальний за впровадження
 Завідувач аптеки Гайдук І.В. _____

Приложение М5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач аптеки №191
Комунального підприємства
«Ліки України»
(м. Чернігів)

Скиба О.М.

2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Технологія виготовлення м'якого лікарського засобу комплексної дії «Бетакарбокломет».

2. **Установа, адреса, виконавець:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірант Арам Дуллах.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Технологія нового лікарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // 36. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. –Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

3.2. Дуллах Арам. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гылым Жаршысы) серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.3. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова, Ю.В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 5. – С. 11 – 14.

4. **Впроваджено:** У виробничий процес Аптеки №191 Комунального підприємства «Ліки України», м. Чернігів.

5. **Термін впровадження:** протягом 2015 року

6. **Ефективність впровадження:**

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, що наведені в джерелах інформації.

Результати наукових досліджень апробовані в умовах виробничого процесу аптеки (екстемпоральному виготовленні м'якого лікарського засобу).

Відповідальний за впровадження

Завідувач аптеки

Скиба О.М.

Приложение М6

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач аптеки №191
Комунального підприємства
«Ліки України»
(м. Чернігів)

АПТЕКА
Скиба О.М. 
« 10 » 07 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Технологія виготовлення м'якого лікарського засобу комплексної дії «Клотрикарб».

2. **Установа, адреса, виконавець:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірант Арам Дуллах.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Технологія виготовлення дерматологічного препарату на основі клотримазола і мочевины / Арам Дуллах, І.А. Власенко, Л.Л. Давтян // Інтер-медикал (Міжнародне Научне Об'єднання " Inter - Medical") – 2015. – № 1 (7). – С. 97 – 101.

3.2. Дуллах Арам. Вибір емульгатора для стабілізації емульсійної основи / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральський научний вестник (Оралдын Гылым Жаршысы) серія: Медицина. Ветеринарія. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.3. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, І.А. Власенко, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова, Ю.В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 5. – С. 11 – 14.


4. **Впроваджено:** У виробничий процес Аптеки №191 Комунального підприємства «Ліки України», м. Чернігів.

5. **Термін впровадження:** протягом 2015 року

6. **Ефективність впровадження:**

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, що наведені в джерелах інформації.

Результати наукових досліджень апробовані в умовах виробничого процесу аптеки (екстемпоральному виготовленні м'якого лікарського засобу).

Відповідальний за впровадження
Завідувач аптеки 

Скиба О.М.

Приложение М7

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ТОВ «Чернігівська фармацевтична компанія», аптека № 207
(Чернігівська обл. м. Чернігів)

Янчук В. Чернігівська
«ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ»
ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 38655448
Україна, м. Київ

2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Технологія виготовлення м'якого лікарського засобу комплексної дії «Бетакарбоклет».

2. **Установа, адреса, виконавець:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірант Арам Дуллах.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Технологія нового лікарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // 36. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

3.2. Дуллах Арам. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гьлым Жаршысы) серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.3. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова, Ю.В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 5. – С. 11 – 14.

4. **Впроваджено:** У виробничий процес аптеки № 207 ТОВ «Чернігівська фармацевтична компанія» (Чернігівська обл. м. Чернігів)

5. **Термін впровадження:** протягом 2015 року

6. **Ефективність впровадження:**

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, що наведені в джерелах інформації.

Результати наукових досліджень апробовані в умовах виробничого процесу аптеки (екстемпоральному виготовленні м'якого лікарського засобу).

Відповідальний за впровадження
Завідувач аптеки

fk (Байкова Н.О.)

Приложение М9

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор ТОВ «Аптека № 58»
 (м.Київ) **Аптека №58»**
 Воробйова Л.О.
 код 32845780
 «16» / 11 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Технологія виготовлення м'якого лікарського засобу комплексної дії «Бетакарбокломет».

2. **Установа, адреса, виконавець:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірант Арам Дуллах.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Технологія нового лікарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // 36. науч. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

3.2. Дуллах Арам. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гылым Жаршысы) серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.3. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова, Ю.В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 5. – С. 11 – 14.

4. **Впроваджено:** У виробничий процес аптеки №2 ТОВ « Аптека № 58» м.Київ.

5. **Термін впровадження:** протягом 2015 року

6. **Ефективність впровадження:**

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, що наведені в джерелах інформації.

Результати наукових досліджень апробовані в умовах виробничого процесу аптеки (екстемпоральному виготовленні м'якого лікарського засобу).

Відповідальний за впровадження
 Завідувач аптеки



Михайленко О.В.

Приложение М10

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор ТОВ «Аптека № 58»
 (м.Київ)
 Воробйова Л.О.
 «_____» _____ 2015 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Технологія виготовлення м'якого лікарського засобу комплексної дії «Клотрикарб».

2. **Установа, адреса, виконавець:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірант Арам Дуллах.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Технологія виготовлення дерматологического препарата на основе клотримазола и мочевины / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян // Интер-медикал (Международное Научное Объединение " Inter - Medical") – 2015. – № 1 (7). – С. 97 – 101.

3.2. Дуллах Арам. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гылым Жаршысы) серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.3. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова, Ю.В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 5. – С. 11 – 14.

4. **Впроваджено:** У виробничий процес аптеки №2 ТОВ « Аптека № 58» м.Київ.

5. **Термін впровадження:** протягом 2015 року

6. **Ефективність впровадження:**

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, що наведені в джерелах інформації.

Результати наукових досліджень апробовані в умовах виробничого процесу аптеки (екстемпоральному виготовленні м'якого лікарського засобу).

Відповідальний за впровадження

Завідувач аптеки



Михайленко О.В.

Приложение Н1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з наукової роботи
Національної медичної академії

підля дипломної освіти
імені П.Л.Шупика,
член-корр. НАМН України,
професор Вдовиченко Ю.П.

_____ 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів комбінованої дії для лікування грибкових уражень шкіри, ускладнених кератозом.

2. Установа, її адрес, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, Україна, м.Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Аспірант Арам Дуллах.

3. Джерела інформації:

3.1. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гылым Жаршысы) серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.2. Обґрунтування концентрації бетаметазону дипропіонату у складі крему / Г.М. Войтенко, Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 4. – С. 43 – 46.

3.3. Технология нового лекарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // 36. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».

5. Термін впровадження: *квітень* 2015 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі фармацевтичної технології і біофармації		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації

НМАПО імені П.Л.Шупика,

доктор фармацевтичних наук, професор

Л.Л.Давтян Л.Л.Давтян

Приложение Н2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
 Національного медичного
 університету ім. О.О. Богомольця,
 д.м.н, професор Черенько Т. М.

« 30 09 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів комбінованої дії для лікування грибкових уражень шкіри, ускладнених кератозом.

2. Установа, її адрес, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, Україна, м.Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Аспірант Арам Дуллах.

3. Джерела інформації:

3.1. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гылым Жаршысы) серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.2. Обґрунтування концентрації бетаметазону дипропіонату у складі крему / Г.М. Войтенко, Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 4. – С. 43 – 46.


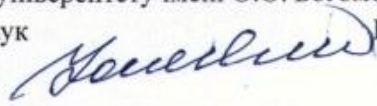
3.3. Технология нового лекарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

5. Термін впровадження: вересень 2015 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі аптечної та промислової технології ліків		

Відповідальний за впровадження: доцент  к. фарм. н. Полова Ж. М.
 Завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків,
 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
 доктор фармацевтичних наук  Косяченко К. Л.

Приложение №3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор

Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова,
академік НАМН України,
професор Мороз В.М.

2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів комбінованої дії для лікування грибкових уражень шкіри, ускладнених кератозом.

2. Установа, її адрес, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, Україна, м.Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Аспірант Арам Дуллах.

3. Джерела інформації:

3.1. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гылым Жаршысы) серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.2. Обґрунтування концентрації бетаметазону дипропіонату у складі крему / Г.М. Войтенко, Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 4. – С. 43 – 46.

3.3. Технология нового лекарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».

5. Термін впровадження: вересень 2015 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі фармації		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації

ВНМУ ім. М.І. Пирогова,

кандидат фармацевтичних наук, доцент

О.В. Кривов'яз

Приложение Н4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського державного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського,
д.біол.н., професор Кліщ І.М.



2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів комбінованої дії для лікування грибкових уражень шкіри, ускладнених кератозом.

2. Установа, її адрес, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, Україна, м.Київ, вул. Дорогожицька, 9.
Аспірант Арам Дуллах.

3. Джерела інформації:

3.1. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова, Ю.В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 4. – 11 – 14.

3.2. Технология нового лекарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, И.О. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // 3б. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського

5. Термін впровадження: _____ 2015 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків		

Відповідальний за впровадження:


Завідувач кафедри управління та економіки
фармації з технологією ліків

ТДМУ імені І.Я.Горбачевського

доктор фармацевтичних наук, професор

Т.А. Грошовий

Приложение Н5


«ДЕРЖУЮ»
Інженер-лікар Української військово-медичної академії,
доктор медичних наук, професор
В.Л. Савицький
_____ 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів комбінованої дії для лікування грибкових уражень шкіри, ускладнених кератозом.

2. Установа, її адрес, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.
Аспірант Арам Дуллах

3. Джерела інформації:

3.1. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гылым Жаршысы) серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.2. Технология нового лекарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.


4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.

5. Термін впровадження: _____ 2015 р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації.
Результати наукових досліджень використовуються слухачами на кафедрі кафедри військової фармації.

7. Зауваження, пропозиції: розповсюдити отримані позитивні результати в навчальний процес фармацевтичних вищих навчальних закладів України.

Відповідальний за впровадження:
Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
доктор фармацевтичних наук, професор


О.П. Шматенко

Приложение №

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Запорізького державного медичного
університету

д.м.н., професор Туханський В.О.



_____ 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів комбінованої дії для лікування грибкових уражень шкіри, ускладнених кератозом.

2. Установа, її адрес, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, Україна, м.Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Аспірант Арам Дуллах

3. Джерела інформації:

3.1. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова, Ю.В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 4. – С. 11 – 14.

3.2. Технология изготовления дерматологического препарата на основе клотримазола и мочевины / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян// Интер-медикал (Международное Научное Объединение "Inter-Medical") – 2015. – № 1(7). – С. 97–101.

3.3. Розробка методів контролю якості крему на основі клотримазолу та сечовини / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Г.П. Петюнин, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова // Фармац. журн. – 2015. – № 2. – С. 80 – 86.

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

5. Термін впровадження: _____ 2015 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі технології ліків		

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри технології ліків
Запорізького державного медичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор

В.В. Гладішев

Приложение Н7

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького
чл.кор. АМН України М.Р.Гжегоцький



2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів комбінованої дії для лікування грибкових уражень шкіри, ускладнених кератозом.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, Україна, м.Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант Арам Дуллах

3. Джерела інформації:

3.1. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян та ін. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 4. – С. 11 – 14.

3.2. Дуллах Арам. Технология изготовления дерматологического препарата на основе клотримазола и мочевины / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян // Интер-медикал (Международное Научное Объединение "Inter-Medical") – 2015. – № 1(7). – С. 97–101.

3.3. Розробка методів контролю якості крему на основі клотримазолу та сечовини / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Г.П. Петюнин та ін. // Фармацевтичний журнал – 2015. – № 2. – С. 80 – 86.


4. Впроваджено: У навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (лекційний курс) при вивченні теми «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування» з промислової технології лікарських засобів.

5. Термін впровадження: з 3.09.2015 р.

6. Ефективність впровадження:

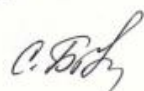
Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі технології ліків і біофармації.		

Відповідальні за впровадження:

 доцент К.Ф.Вашченко

В.о.завідувача кафедри технології ліків і біофармації

Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького

 доцент С.Б.Білоус

Приложение №8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
Одеського національного медичного
університету



д. мед. н., професор
Кресюн В. І.

2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів комбінованої дії для лікування грибкових уражень шкіри, ускладнених кератозом.

2. Установа, її адрес, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, Україна, м.Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Аспірант Арам Дуллах.

3. Джерела інформації:

3.1. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гылым Жаршысы) серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.2. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова, Ю.В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 4. – С. 11 – 14.

3.3. Технология нового лекарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, И.О. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // 36. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри фармакогнозії та технології лікарських засобів Одеського національного медичного університету.

5. Термін впровадження: _____ 2015 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі фармацевтичної хімії та технології лікарських засобів		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармакогнозії

та технології лікарських засобів

Одеського національного медичного університету,

професор

 Рожковський Я. В.

Приложение №9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
 Національного фармацевтичного
 університету
 професор Загайко А.Л.



2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів комбінованої дії для лікування грибкових уражень шкіри, ускладнених кератозом.

2. Установа, її адрес, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.
 Аспірант Арам Дуллах.

3. Джерела інформації:

3.1. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова, Ю.В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 4. – 11 – 14.

3.2. Технология нового лекарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, И.О. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала Національного фармацевтичного університету.

5. Термін впровадження: _____ 2015 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджують
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі аптечної технології ліків		

Відповідальний за впровадження:
 Завідуюча кафедрою АТЛ ім. Д.П. Сала
 Національного фармацевтичного університету
 доктор фармацевтичних наук, професор

Н.П. Половко

Приложение Н10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
 Національного фармацевтичного
 університету
 професор, д.б.н. Загайко А.Л.



2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів комбінованої дії для лікування грибкових уражень шкіри, ускладнених кератозом.

2. Установа, її адрес, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, 04112, Україна, м.Київ, вул. Дорогожицька, 9.
 Аспірант Арам Дуллах.

3. Джерела інформації:

3.1. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И.А. Власенко, Л.Л. Давтян, С.В. Бирюкова, Ю.В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 4. – 11 – 14.

3.2. Технология нового лекарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, И.О. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // 36: наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету

5. Термін впровадження: *протерго.ч* 2015 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі промислової фармації.		

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри промислової фармації
 Національного фармацевтичного університету
 доктор фармацевтичних наук, професор

С.В. Гладух

Приложение Н11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Харківської медичної академії

післядипломної освіти

професор Хвисюк О.М.



2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження Методики контролю якості м'яких лікарських засобів комбінованої дії для лікування грибкових уражень шкіри, ускладнених кератозом.

2. Установа, її адрес, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Аспірант Арам Дуллах.

3. Джерела інформації:

3.1. Chromatographic study of the multicomponent antifungal cream / I.O. Vlasenko, Aram Dulah, L.L. Davtyan, G.P. Petynin // American Journal of Biological and Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 2, Issue 1. – С. 125 – 128.

3.2. Розробка методів контролю якості крему на основі клотримазолу та сечовини / Арам Дуллах, І.О. Власенко, Г.П. Петюнін, Л.Л. Давтян, С.В. Бiryюкова // Фармац. журн. – 2015. – № 2. – С. 80 – 86.

4. Впроваджено: В навчальний процес курсу клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти.

5. Термін впровадження: з лютого 2015 р. по вересень 2015 р.

6. Ефективність впровадження: Опрацьовані методики контролю якості м'яких лікарських засобів з протигрибковою, антимікробною, протизапальною, кератолітичною діями.

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної біохімії,
судово-медичної токсикології та фармації
доктор фармацевтичних наук, професор

Г.П. Петюнін

Приложение Н12

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе
Таджикского национального
университета, профессор,

А. Миралиев



2015

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Название предложения для внедрения: Разработка состава и технологии мягкого лекарственного средства комбинированного действия для лечения грибковых поражений кожи, осложненных кератозом.

2. Учреждение, ее адрес, исполнители: Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика, кафедра фармацевтической технологии и биофармации, 04112, Украина, г.Киев, ул. Дорогожицкая, 9.
Аспирант Арам Дуллах.

3. Источники информации:

3.1. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, I.O. Власенко, Л.Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гылым Жаршысы) серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – №.23 (102) – С. 47 – 53.

3.2. Обоснование концентрации действующих веществ в составе крема методом *in vitro* / С.В. Бирюкова, И.А. Власенко, Арам Дуллах, Л.Л. Давтян Ю.В. Войда // Вестник Таджикского национального университета. – 2015. – № 1. – С. 249 – 254.

3.3. Технология нового лекарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / Арам Дуллах, И.О. Власенко, Л.Л. Давтян, Г.В. Загорий // Сб. науч. работ сотруд. НМАПО имени П.Л. Шупика. – Киев., 2014. – Вып. 23, Кн. 2. – С. 582 – 586.

4. Внедрено: В учебный процесс кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Таджикского национального университета.

5. Срок внедрения: _____ 2015 р.

6. Эффективность внедрения:

Показатели	По данным	
	Разработчиков	Учреждения, которое внедряет
Использование разработки показало, что эффективность внедрения соответствует критериям, приведенным в источниках информации.		
Результаты научных исследований используются студентами на кафедре фармацевтической технологии и биотехнологии.		

Ответственный за внедрение:

Заведующий кафедрой фармацевтической
технологии и биотехнологии

Таджикского национального университета
доктор фармацевтических наук, доцент

С. Мусоев

Приложение П1



Приложение П2



Приложение Р2

Результаты изучения стабильности ЛС «Бетакарбокломет» в процессе хранения в тубах при температуре 8 - 15°С

Номер серии Показатель	Спецификация	Дата анализа							
		после изгот	16.12.13	14.03.14	15.09.14	16.03.15	15.09.15	14.12.15	
Опис	Крем бело-кремового цвета, без запаха	С	С	С	С	С	С	С	С
рН	5,5 - 7,0	6,99±0,01	6,97±0,01	6,94±0,01	6,98±0,01	6,98±0,01	7,00±0,00	6,97±0,01	6,97±0,01
Однородность	Однородный	С	С	С	С	С	С	С	С
Идентификация	Клотри-мазол	С	С	С	С	С	С	С	С
	Мочевина	С	С	С	С	С	С	С	С
	Метро-нидазол	С	С	С	С	С	С	С	С
	Бетамета-зона ди-пропионат	С	С	С	С	С	С	С	С
	Клотри-мезол	С	С	С	С	С	С	С	С
Количественное содержание	7,60 – 8,40 мг/г	7,94±0,01	7,87±0,01	7,86±0,03	7,77±0,01	7,86±0,03	7,78±0,01	7,76±0,02	7,76±0,02
	95,00 – 105,00 мг/г	99,05±0,04	97,97±0,02	97,94±0,01	97,97±0,02	97,03±0,05	96,82±0,02	96,82±0,02	96,82±0,02
	4,75 – 5,25 мг/г	4,95±0,04	4,90±0,02	4,86±0,02	4,85±0,04	4,86±0,02	4,84±0,02	4,86±0,02	4,86±0,02
Микробиологическая чистота	0,6175 – 0,6825 мг/г	0,648±0,001	0,646±0,001	0,647±0,002	0,647±0,001	0,645±0,001	0,643±0,002	0,637±0,001	0,637±0,001
	Общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) не более 10 ² КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) не более 10 ¹ КОЕ/ г; <i>S. aureus</i> и <i>P. aeruginosa</i> не допускается в 1 г.	С	С	С	С	С	С	С	С
Масса содержимого упаковки	Не меньше 20,0 г	20,18	20,02	20,33	20,08	20,24	20,60	20,06	20,06
Герметичность контейнера	Должен быть герметичным	С	С	С	С	С	С	С	С

15.09.13

Приложение P8

Результаты изучения стабильности ЛС «Клотрикарб» в процессе хранения в тубах при температуре 8 - 15° С

Номер серии	Показатель	Спецификация	Дата анализа									
			12.12.13	12.03.14	11.09.14	13.03.15	14.09.15	11.12.15				
	Описание	Крем бело-кремового цвета, без запаха	С	С	С	С	С	С	С	С	С	
	pH	5,5 - 7,0	6,69±0,01	6,71±0,01	6,70±0,01	6,68±0,01	6,68±0,01	6,68±0,01	6,68±0,01	6,68±0,01	6,70±0,01	
	Однородность	Однородный	С	С	С	С	С	С	С	С	С	
	Клотри-мазол	Совпадение времени удерживания пиков на хроматограммах ВЭЖХ стандарта и исследуемого образца *	С	С	С	С	С	С	С	С	С	
	Мочевина	С раствором п-диметиламино-бензалдегида с конц. 20 г/л в разбавленной хлоридной к-те наблюдается появление ярко-желтой окраски	С	С	С	С	С	С	С	С	С	
Колличественно содержание	Клотри-мазол	9,50 – 10,50 мг/г	9,94±0,01	9,97±0,02	9,96±0,01	9,95±0,02	9,93±0,02	9,93±0,02	9,93±0,02	9,93±0,02	9,76±0,04	
	Мочевина	47,5 – 52,5 мг/г	49,68±0,16	49,13±0,13	48,88±0,25	48,95±0,40	48,56±0,15	48,56±0,15	48,56±0,15	48,56±0,15	48,63±0,27	
	Микробиологическая чистота	Общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) не более 10 ² КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) не более 10 ¹ КОЕ/ г; <i>S. aureus</i> и <i>P. aeruginosa</i> не допускается в 1 г.	С	С	С	С	С	С	С	С	С	
	Масса содержания упаковочного контейнера	Не меньше 20,0 г	20,15	20,27	20,28	20,36	20,00	20,15	20,15	20,23	20,23	
	Герметичность контейнера	Должен быть герметичным	С	С	С	С	С	С	С	С	С	

16.09.13

Приложение Р9

Результаты изучения стабильности ЛС «Клотрикарб» в процессе хранения в тубах при температуре 15 - 25° С

Номер серии Показатель	Спецификация	Дата анализа									
		после изгот	12.12.13	12.03.14	11.09.14	13.03.15	14.09.15	11.12.15			
Опис	Крем бело-кремового цвета, без запаха	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С
рН	5,5 - 7,0	6,69±0,01	6,68±0,02	6,68±0,01	6,64±0,02	6,66±0,02	6,68±0,01	6,68±0,01	6,69±0,01	6,69±0,01	6,69±0,01
Однородность	Однородный	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С
Клотри-мазол	Совпадение времени удерживания пиков на хроматограммах ВЭЖХ стандарта и исследуемого образца *	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С
Мочевина	С раствором п-диметиламино-бензалдегида с конц. 20 г/л в разбавленной хлоридной к-те наблюдается появление ярко-желтой окраски	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С
Клотри-мазол содержание	9,50 – 10,50 мг/г	9,94±0,01	9,97±0,02	9,96±0,01	9,95±0,02	9,96±0,01	9,93±0,03	9,92±0,02	9,92±0,02	9,92±0,02	9,92±0,02
	47,5 – 52,5 мг/г	49,68±0,16	49,45±0,12	49,57±0,19	48,87±0,25	49,84±0,03	48,86±0,28	48,34±0,19	48,34±0,19	48,34±0,19	48,34±0,19
Мочевина	47,5 – 52,5 мг/г										
Микробиологическая чистота	Общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) не более 10 ² КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) не более 10 ¹ КУО/г; <i>S. aureus</i> и <i>P. aeruginosa</i> не допускается в 1 г.	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С
Масса содержания мото упаковки	Не меньше 20,0 г	20,15	20,17	20,25	20,43	20,22	20,65	20,25	20,25	20,25	20,25
Герметичность контейнера	Должен быть герметичным	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С

16.09.13

Приложение Р10

**Результаты изучения стабильности ЛС «Клотрикарб» в процессе хранения
в пластмассовых контейнерах при температуре 2 - 8° С**

Номер серии Показатель		Спецификация	Дата анализа								
			после изгот	12.12.13	12.03.14	11.09.14	13.03.15	14.09.15	11.12.15		
Опис	рН	Крем бело-кремового цвета, без запаха 5,5 - 7,0	С	С	С	С	С	С	С	С	С
Однородность		Однородный	С	С	С	С	С	С	С	С	С
Идентификация	Клотри-мазол	Совпадение времени удержания пиков на хроматограммах ВЭЖХ стандарта и исследуемого образца *	С		С	С	С	С	С	С	С
	Мочевина	С раствором п-диметиламино-бензалдегида с конц. 20 г/л в разбавленной хлоридной к-те наблюдается появление ярко-желтой окраски	С		С	С	С	С	С	С	С
Количественно содержание	Клотри-мазол	9,50 – 10,50 мг/г	9,94±0,01	9,87±0,01	9,82±0,02	9,77±0,01	9,81±0,03	9,89±0,02	9,84±0,01		
	Мочевина	47,5 – 52,5 мг/г	49,68±0,16	49,60±0,13	49,65±0,10	49,64±0,13	48,54±0,18	49,54±0,14	49,40±0,18		
Микробиологическая чистота		Общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) не более 10 ² КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) не более 10 ⁴ КУО/ г; <i>S. aureus</i> и <i>P. aeruginosa</i> не допускается в 1 г.	С	С	С	С	С	С	С		
Масса содержимого упаковки		Не меньше 20,0 г	20,05	20,06	20,05	20,10	20,05	20,03	20,03		
Герметичность контейнера		Должен быть герметичным	С	С	С	С	С	С	С		

16.09.13

Приложение Р11

**Результаты изучения стабильности ЛС «Клотрикарб» в процессе хранения
в пластмассовых контейнерах при температуре 8 - 15° С**

Номер серии Показатель	Спецификация	Дата анализа									
		12.12.13	12.03.14	11.09.14	13.03.15	14.09.15	11.12.15				
Опис	Крем бело-кремового цвета, без запаха	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С
рН	5,5 - 7,0	6,65±0,02	6,63±0,02	6,66±0,02	6,64±0,02	6,68±0,02	6,68±0,02	6,68±0,02	6,68±0,02	6,68±0,02	6,68±0,02
Однородность	Однородный	С	С	С+	С	С	С	С	С	С	С
Клотри-мазол	Совпадение времени удержания пиков на хроматограммах ВЭЖХ стандарта и исследуемого образца *	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С
Мочевина	С раствором п-диметиламино-бензальдегида с конц. 20 г/л в разбавленной хлоридной к-те наблюдается появление ярко-желтой окраски	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С
Клотри-мазол	9,50 – 10,50 мг/г	9,94±0,01	9,97±0,02	9,95±0,02	9,96±0,01	9,87±0,02	9,84±0,01	9,84±0,01	9,84±0,01	9,84±0,01	9,84±0,03
		49,68±0,16	49,68±0,16	49,58±0,14	49,60±0,12	49,61±0,25	48,88±0,25	49,08±0,32	49,08±0,32	49,08±0,32	49,08±0,32
Мочевина	47,5 – 52,5 мг/г										
Микробиологическая чистота	Общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) не более 10 ² КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) не более 10 ¹ КУО/ г; <i>S. aureus</i> и <i>P. aeruginosa</i> не допускается в 1 г.	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С
Масса содержимого упаковки	Не меньше 20,0 г	20,05	20,00	20,03	20,03	20,03	20,05	20,05	20,09	20,05	20,07
Герметичность контейнера	Должен быть герметичным	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С

16.09.13

Приложение Р12

**Результаты изучения стабильности ЛС «Клотрикарб» в процессе хранения
в пластмассовых контейнерах при температуре 15 - 25° С**

Номер серии Показатель		Спецификация	Дата анализа								
			после изгот	12.12.13	12.03.14	11.09.14	13.03.15	14.09.15	11.12.15		
Описание	Крем бело-кремового цвета, без запаха		С	С	С	С	С	С	С	С	С
pH	5,5 - 7,0		6,69±0,01	6,68±0,01	6,73±0,02	6,69±0,01	6,68±0,02	6,74±0,01	6,73±0,02	6,73±0,02	6,73±0,02
Однородность	Однородный		С	С	С	С	С	С	С	С	С
Клотри-мазол	Совпадение времени удержания пиков на хроматограммах ВЭЖХ стандарта и исследуемого образца *		С	С	С	С	С	С	С	С	С
Мочевина	С раствором п-диметиламино-бензальдегида с конц. 20 г/л в разбавленной хлоридной к-те наблюдается появление ярко-желтой окраски		С	С	С	С	С	С	С	С	С
Клотри-мазол	9,50 – 10,50 мг/г		9,94±0,01	9,89±0,01	9,84±0,02	9,83±0,02	9,84±0,01	9,84±0,03	9,82±0,02	9,82±0,02	9,82±0,02
	47,5 – 52,5 мг/г		49,68±0,16	49,60±0,11	49,84±0,02	49,14±0,11	48,88±0,24	48,64±0,20	48,54±0,18	48,54±0,18	48,54±0,18
Мочевина											
Микробиологическая чистота	Общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) не более 10 ⁷ КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) не более 10 ¹ КУО/ г; <i>S. aureus</i> и <i>P. aeruginosa</i> не допускается в 1 г.		С	С	С	С	С	С	С	С	С
Масса содержимого упаковки	Не меньше 20,0 г		20,05	20,01	20,06	20,00	20,05	20,03	20,00	20,00	20,00
Герметичность контейнера	Должен быть герметичным		С	С	С	С	С	С	С	С	С

16.09.13