

АНОТАЦІЯ

Зуйкіна С. В. Експериментальне обґрунтування використання емульсійних основ в екстемпоральних м'яких лікарських засобах. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу, розробці технології та дослідженню емульсійних основ для м'яких лікарських форм екстемпорального виготовлення.

У роботі наведено узагальнені дані сучасних літературних джерел щодо стану екстемпорального виробництва в Україні та за кордоном. Установлено, що сьогодні аптечне виготовлення ліків є невід'ємною складовою фармацевтичного ринку в європейських країнах з високорозвинутою економікою. У Великій Британії, Нідерландах, Німеччині, Швеції, Угорщині, Франції, Польщі та ін. країнах екстемпоральне виробництво дає змогу розширити та доповнити фармацевтичний ринок необхідними затребуваними конкурентоспроможними лікарськими засобами.

На сьогодні понад 90 % ліків у США та ЄС є препаратами промислового виробництва і лише близько 10 % виготовляються в аптеках. Однак при цьому у США кожного року виготовляють приблизно 30–40 млн екстемпоральних лікарських препаратів у різних лікарських формах.

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

Наразі існує проблема збереження аптечного виготовлення ліків у країнах колишнього СНД, зокрема і в Україні.

Визначено, що однією з причин скорочення кількості виробничих аптек та зменшення обсягів виготовлення ліків за індивідуальними прописами є застаріла нормативна база. Оновлення рецептури та проведення маркетингової роботи серед працівників лікувально-профілактичних установ є одним зі шляхів вирішення проблеми, що збільшить кількість виписаних рецептів на екстемпоральні ліки та буде сприяти підвищенню попиту на них серед населення.

Визначено тенденцію до збільшення асортименту екстемпоральних лікарських косметичних засобів та лікарських засобів, що виготовляються про запас і містять у своєму складі сучасні допоміжні речовини. Цей висновок дав змогу встановити основні шляхи розвитку виготовлення м'яких лікарських форм в умовах аптек, одним з яких є використання емульсійних основ у розробці мазей.

Проаналізовано та систематизовано асортимент допоміжних речовин, які дозволені до використання в Україні наказом МОЗ від 15.01.2003 р. № 8 «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів», представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку і можуть бути використані у розробці емульсійної основи.

Відповідно до рекомендацій та вимог Державної фармакопеї України до м'яких лікарських засобів, виготовлених в аптеках, розроблено план досліджень з пошуку оптимального складу емульсійної основи. Наведено характеристику допоміжних речовин, здійснено вибір методів дослідження для фармацевтичної розробки.

Теоретично та експериментально на підставі результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних, реологічних досліджень обґрунтовано концентрацію олійної фази, співвідношення та концентрацію емульгаторів, що дозволило

розробити стабільні емульсійні основи першого і другого роду з необхідними реологічними, фармакотехнологічними та сенсорними властивостями [138]. За результатами досліджень як олійна фаза була обрана олія кукурудзяна у концентрації 10–15 %. Показано, що емульсійні основи першого роду мають необхідні властивості у разі використання комплексного емульгатора Olivem 1000 у концентрації 4 % та емульгатора Emulpharma 1000 у концентрації 6 %.

Враховуючи колоїдну і термостабільність, однорідність, рН, структурну в'язкість, дисперсність, опрацьовано оптимальний склад емульсійної основи другого роду такого складу: олії кукурудзяної – 50–60 %, емульгатора Olivem 900 – 8 %; а також олійної фази 50 %, композиція емульгаторів у такому співвідношенні: Span 80 – 6 %, Span 60 – 4 %. Обґрунтовано введення цетилстеарилового спирту як стабілізатора та ущільнювача до зразків у концентрації 3 %.

За результатами органолептичних досліджень відібрано зразки, що мали однорідну кремоподібну консистенцію, добре розподілялись на шкірі, мали приємний запах, були термо- та колоїдностабільними, значення рН яких варіювало від 6,7 до 7,2.

Вивчено структурно-механічні параметри мазей з борною та саліциловою кислотою емульсійних основах першого та другого роду. Реологічними дослідженнями доведено, що розроблені емульсійні основи є пластичними системами з помірними тиксотропними властивостями та задовільними споживчими характеристиками. Розраховані значення коефіцієнта температурного розрідження (K_t) (69,3–85,9) та коефіцієнта динамічного розрідження (K_d) (80,4–82,0) підтверджують достатній ступінь розрідження дослідних зразків за температурного та механічного впливу.

Показано, що за фізико-хімічними, технологічними та споживчими властивостями перевагу мають зразки, які містять як емульгатор Emulpharma 1000 (цетеариловий спирт, гліцерил стеарат, сорбітан стеарат, цетеариловий глюкозид). Це підтверджено отриманим значенням механічної стабільності – від 1,02 до 1,04.

За результатами мікробіологічних досліджень встановлено залежність вивільнення лікарських речовин і рівня антимікробної активності мазей від природи та складу основи. Визначено, що використання емульсійної основи сприяє більш повному вивільненню АФІ і підвищенню антимікробної активності мазей порівняно з вазеліноювою основою.

Установлено кореляцію між типом емульсійної основи та ступенем вивільнення діючої речовини залежно від її фізико-хімічних властивостей.

За результатами мікроскопічного аналізу обґрунтовано спосіб уведення саліцилової та борної кислот. Розроблено раціональну технологію виробництва мазі на емульсійній основі другого роду з кислотою саліциловою та мазі на емульсійній основі другого роду з кислотою борною.

Алкаліметричним методом у суміші етанолу та води визначено кількісний вміст саліцилової кислоти у зразках мазі з різною концентрацією. Визначено валідаційні характеристики розробленої методики.

Для вивчення стабільності лікарських форм згідно з Державною фармакопеєю України запропоновано метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці. Для цього вивчено характер ультрафіолетового спектра поглинання саліцилової кислоти у різних розчинниках: етанолі та 0,1 М розчині натрію гідроксиду. Запропоновано проводити випробування в етанолі за довжини хвилі 302 нм, оскільки підпорядкування розчинів саліцилової кислоти закону Бугера-Ламберта-Бера спостерігається в межах концентрацій $5,00 \cdot 10^{-4}$ – $2,75 \cdot 10^{-3}$ %. Розроблено методику кількісного визначення саліцилової кислоти методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці, яка є доступною та може бути використана для вивчення стабільності м'якої лікарської форми. Отримані результати метрологічно атестовані.

Розроблено методику кількісного визначення борної кислоти алкаліметричним методом, що може бути використана для аналізу м'якої лікарської форми та вивчення її стабільності. Методику апробовано на експериментальних зразках, отримані результати метрологічно атестовані.

За результатами мікробіологічних та фізико-хімічних досліджень встановлено термін придатності розроблених екстемпоральних м'яких

лікарських засобів при зберіганні у полімерних контейнерах по 20,0 г, закритих кришкою, за температури (5 ± 3) °С, що становить 5 місяців.

Визначено параметри гострої токсичності мазі на емульсійній основі із саліциловою кислотою у концентрації 2, 5 та 20 % та мазі з борною кислотою у концентрації 5 %. Установлено, що нашкірне нанесенні мазі у дозах 3000 мг/кг не викликає загибелі мишей (самців). Відповідно до класифікації речовин за токсичністю досліджувані зразки можна віднести до 5 класу токсичності – практично нетоксичні речовини при нашкірному нанесенні. Розроблено проекти технологічних інструкцій на емульсійну мазь з борною кислотою 5 % та емульсійну мазь із саліциловою кислотою 2, 5 та 20 %, які апробовано в умовах низки виробничих аптек: ТОВ «Леда» та № 195 КП ХОР «Фармація», м. Харків; ТОВ аптека «Центорія», м. Івано-Франківськ; Навчально-виробнича аптека № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акти впровадження від 18.02.2019 р., 12.03.2020 р., 20.04.2020 р., 20.05.2020 р. відповідно).

Основні положення дисертаційної роботи широко упроваджені у науковий та навчальний процес провідних вищих фармацевтичних і медичних закладів освіти України.

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

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Статті у наукових фахових виданнях

1. Половко Н. П., Зуйкіна Є. В. Стан екстемпоральної рецептури України та проблеми сьогодення. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2018. № 32. С. 294–307. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, участь у обробці одержаних даних, написання статті).
2. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П., Сілаєва Л. Ю., Ковальова Т. М. Біофармацевтичне обґрунтування вибору основи для дерматологічних мазей. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 4 (57). С. 10–14. (Особистий внесок:

формування мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення даних, підготовка публікації)

3. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Розробка емульсійних основ зі сорбітан олеатом та сорбітан моностеаратом. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2019. № 11 (51). С. 42–47. *(Особистий внесок: формування мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення даних, підготовка публікації)*.
4. Zuykina Ye. V., Polovko N. P. Justification of conditions of salicylic acid introduction into emulsion ointment base composition. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 2. P. 30–34. *(Особистий внесок: формування мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення даних, підготовка публікації)*.
5. Zuikina Ye., Polovko N. Biopharmaceutical justification for the choice of emulsion base *in vitro*. *Norwegian Journal of development of the International Science: Pharmaceutics*. 2021. № 59, Vol 1. P. 31 – 35. *(Особистий внесок: формування мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення даних, підготовка публікації)*

Інформаційні листи

6. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Технологія виготовлення в умовах аптек емульсійної основи для м'яких лікарських та косметичних засобів : інформ. лист. № 381–2018. Київ, 2018. 4 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа)*.
7. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Технологія виготовлення емульсійної мазі з саліциловою кислотою в умовах аптек: інформ. лист. № 69–2021. Київ, 2021. 4 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа)*.
8. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Технологія виготовлення емульсійної мазі з борною кислотою в умовах аптек: інформ. лист. № 70–2021. Київ, 2021. 4 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа)*.

Публікації в інших виданнях

9. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Огляд прописів м'яких лікарських засобів, що виготовляються в аптеках м. Харкова. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2017. Вип. 3. С. 110–113. (Особистий внесок: проведення маркетингового дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
10. Зуйкіна Е. В., Ковалева Т. Н., Половко Н. П. Исследования по созданию эмульсионных основ с растительными маслами и эмульгатором Olivem 1000. *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : материалы VI науч.–практ. конф. с междунар. участием, 24 нояб. 2017 г. Алма-Аты, 2017. С. 36–38. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).
11. Половко Н. П., Зуйкіна Є. В. Біофармацевтичні дослідження з розробки основ для екстемпоральних мазей. *Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології* : матеріали наук.–практ. конф., м. Одеса, 21 верес. 2018 р. Одеса, 2018. С. 60–62. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).
12. Половко Н. П., Зуйкіна Є. В. Исследования по разработке эмульсионных основ с эмульгаторами марки Olivem. *Наука и инновация*. 2018. № 2. С. 82–86. (Особистий внесок: формування мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення даних, підготовка публікації).
13. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Удосконалення складу емульсійних основ. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2019. Вип. 6. С. 195–199. (Особистий внесок: формування мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення даних, підготовка публікації).
14. Zuikina Ye. V., Polovko N. P., Bevez O. V., Bevez N. Yu., Development of methods of boric acid quantitative determination in experimental ointment. *The II international scientific-practical internet-conference modern pharmacy* –

science and practice proceedings. Kutaisi, 2020. С. 87–91. (Особистий внесок: формування мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення даних, підготовка публікації)

Тези доповідей

15. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Визначення властивостей емульсійних основ з Olivem 1000 залежно від природи масляної фази. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2018. Вип. 4. С. 93–95.
16. Зуйкіна Е. В. Разработка эмульсионной основы с использованием комплексного эмульгатора Крем – база № 3. *Медицинская наука: новые возможности* : материалы XIII междунар. науч.–практ. конф., 13 апр. 2018 р. Душанбе, 2018. Т. 2. С. 24–25.
17. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Дослідження з розробки емульсійних основ для екстемпоральних лікарських засобів. *Косметологія та ароматологія: етапи становлення майбутнього* : зб. наук. пр. за матеріалами Міжнар. наук.-практ. конф., 22-23 лют. 2018 р. Харків, 2018. С. 52.
18. Половко Н. П., Зуйкіна Є. В. Актуальність розробки емульсійних основ для застосування у виготовленні екстемпоральних м'яких лікарських засобів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 155.
19. Зуйкіна Е. В., Половко Н. П. Обоснование технологии экстемпоральной мази. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации* : сб. тезисов докладов LXXIII Междунар. науч.–практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск, 2019. С. 1526.
20. Половко Н. П., Зуйкіна Є. В., Егорова Д. Використання емульсій другого роду для створення м'яких лікарських форм в умовах аптеки. *Міждисциплінарний підхід в рішенні естетичних проблем в практиці косметолога* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 13 берез. 2019 р. Харків, 2019. С. 139–143.
21. Половко Н. П., Зуйкіна Є. В., Егорова Д. Перспективи використання в технології екстемпоральних м'яких лікарських форм емульсійних основ 2 роду. *Сучасні*

- аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : зб. наук. пр. Харків, 2019. Вип. 3. С. 181–185.
22. Zuikina Ye. V. Polovko N. P. Study of emulsion bases. *Science and Practice 2019* : The 10th International Pharmaceutical Conference is organized by Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy. Kaunas, 2019. P. 97.
23. Zuikina Ye. V., Polovko N. P. Development of emulsion bases of the 1st and 2nd kind for extemporal semi-solid dosage forms. *Український медичний Часопис*. 2019. № 6 (134), Т. 2 XI/XII : VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement «Science and modern pharmaceutical manufacturing, November 21, 2019, «Farmak» JSC. Kyiv, 2019. С. 10.
24. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Дослідження емульсійних основ. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів* : зб. наук. пр. Харків, 2020. С. 78–79.
25. Zuikina Ye., Polovko N. Investigation of salicylic acid release depending on the base. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation. 2020 autumn* : The international conference organized by Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy, Department of Drug Technology and Social Pharmacy. Kaunas, 2020. P. 43.
26. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Обґрунтування вибору основи та технології екстемпоральної мазі з борною кислотою. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VII наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 верес. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 88–89.
27. Зуйкіна Є. В., Литкін Д. А., Половко Н. П. Дослідження гострої токсичності екстемпоральних мазей з борною та саліциловою кислотою. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., 11-12 берез. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 387.
28. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Вивчення впливу природи маzewої основи на антимікробну активність м'якої лікарської форми. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* :

матеріали VII наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 верес. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 89–90.

29.Зуйкіна Є. В., Половко Н. П., Стрілець О. П., Стрельников Л. С. Вивчення мікробіологічної чистоти при зберіганні екстемпоральних м'яких лікарських форм *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині* : матеріали наук.-практ. міжнар. дистанційної конф., м. Харків, 26 берез. 2021 р. Харків, 2021. С. 11–12.

30.Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Біофармацевтичне обґрунтування вибору емульсійної основи in vitro. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15-16 квіт. 2021 р. Харків, 2021. С. 46.

31.Зуйкіна Є. В., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Розробка методів кількісного визначення борної кислоти в складі екстемпоральної мазі. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., присвяч. 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ, м. Харків, 16 квіт. 2021 р. Харків, 2021. С. 108.