

МУНИЦИПАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧЕРЕЖДЕНИЕ ГОРОДСКОГО ОКРУГА БАЛАШИХА
«СРЕДНЯЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ШКОЛА №8»

Индивидуальный итоговый проект по теме:

**Разработка состава дерматологической лечебной мази для местного
применения при поверхностном кандидозе кожи**

Выполнила:

Ученица 11 «А» класса

Раевская Марианна Сергеевна

Руководители проекта:

Кравцова Анна Александровна

г. о Балашиха, 2021 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Мазь как основная лекарственная форма для лечения кандидоза (Обзор литературы)	6
Краткая характеристика лекарственной формы «Мазь»	6
Основные группы действующих веществ при грибковых инфекциях	7
Очищающие средства	8
Увлажняющие средства	9
Подсушивающие средства	9
Противовоспалительные средства	9
Антибактериальные препараты	10
Кератолитики	11
Вяжущие средства	11
Противозудные средства	12
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	13
Изготовление комбинированной мази	13
Физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ	13
Технология изготовления (с указанием названия стадий)	15
Теоретическая основа технологического процесса и обоснование его стадий	16
Контроль размера частиц мази	18
ГЛАВА 3. Разработка состава дерматологической лечебной мази (Обсуждение результатов)	19
Выбор нозологии	19
Выбор лекарственной формы	20
Выбор компонентов	20
Фармакологические группы (ФГ), используемые для лечения кандидоза	20
Отсев некоторых ФГ	20
Действующие вещества, входящие в состав мази	21
Вспомогательные вещества, входящие в состав мази	22

Анализ уже существующих ЛФ, содержащих данные компоненты	22
Подбор количества действующих и вспомогательных веществ.....	23
Основные результаты и выводы	24
Список литературы.....	25

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая рецептура предполагает изготовление определенного фармацевтического продукта согласно индивидуальным потребностям пациента по рецепту врача. С этой целью фармацевт обрабатывает и смешивает необходимые компоненты, используя различные методики. Провизоры – единственные медицинские работники, обладающие знаниями и умениями, которые требуются для создания лекарств *ex tempore*.

Экстемпоральное изготовление лекарств осуществляется по различным причинам, включая: (1) улучшение приверженности лечению пациентом (изменение вкуса, размера, внешнего вида, лекарственной формы); (2) обеспечение лекарствами, которые не изготавливаются серийно; (3) обеспечение дефицитными лекарствами; (4) обеспечение лекарствами для альтернативных путей введения (для местного и трансдермального применения, а также пастилки, леденцы, клизмы, ректальные и вагинальные суппозитории); (5) создание новых комбинаций лекарственных средств, которые не выпускаются промышленностью; (6) создание внутривенных “коктейлей” для химиотерапии и многое другое.

Изготовление лекарств – это древнее искусство. Первые аптеки, как полагают, появились в Багдаде в первые века н. э. В 19 веке аптеки положили основу современной фармацевтической промышленности. С появлением массового производства лекарств в 1950-60-х годах роль рецептурно-производственных аптек снизилась, и основной их функцией стала продажа готовых препаратов. Фармацевтическая промышленность превратилась в бизнес и стала очень избирательна – прекратила производство лекарственных средств, необходимых лишь небольшой группе пациентов. Такая стандартизация на сегодняшний день не отвечает потребностям всех пациентов, и это увеличивает спрос на экстемпоральное изготовление лекарств.[1]

Так, например, при лечении грибковых заболеваний очень важно учитывать клиническую картину каждого конкретного пациента, поскольку это заболевание зачастую имеет нетипичную клиническую картину. Рецептурное производство помогает врачам бороться с особо выраженными симптомами, способствует более быстрому выздоровлению пациентов и улучшает их качество жизни.

Цель данной работы – создание рецептуры для экстемпорального изготовления дерматологической лечебной мази для применения при поверхностном кандидозе кожи. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. анализ существующих прописей дерматологических мазей;
2. подбор состава мази на основании фармакологического действия лекарственных веществ и их доступности;
3. анализ существующих мазей промышленного производства;
4. подбор методики изготовления выбранной лекарственной формы;
5. проведение контроля качества полученного препарата в соответствии с государственной фармакопеей.

Таким образом, в рамках данного проекта запланировано проведение комплексного исследования в смежных областях науки (медицины, биологии и химии).

ГЛАВА 1. Мазь как основная лекарственная форма для лечения кандидоза (Обзор литературы)

Краткая характеристика лекарственной формы «Мазь»

Мази – лекарственная форма для наружного применения, имеющая мягкую консистенцию и способная образовывать на поверхности кожи или слизистой оболочке ровную, сплошную, не сползающую пленку.[9]

Различают простые мази (однокомпонентные) и сложные (многокомпонентные). Также их разделяют в зависимости от области применения:

1. для кожного применения и чрезкожного введения лекарственного вещества;
2. для нанесения на слизистую оболочку;
3. для нанесения на раны и ожоговые поверхности.

По характеру воздействия на организм выделяют следующие типы мазей: местного действия (на кожу и слизистые оболочки), общего действия (за счет всасывания лекарственного вещества в кровь), рефлекторного действия (за счет влияния на нервные окончания и ЦНС).[11]

В зависимости от способа введения лекарственных веществ и характера распределения их в основе мази классифицируют на: гомогенные, суспензионные, эмульсионные и комбинированные. Гомогенные мази бывают по типу мази-сплавы (содержат 2 или несколько взаиморастворимых компонентов) и по типу мази-растворы (содержат лекарственные вещества, растворенные в основе). Суспензионные мази содержат лекарственные вещества, не растворимые ни в воде, ни в основе, соответственно, они распределяются в основе по типу суспензии. Эмульсионные мази характеризуются наличием жидкой фазы, не растворимой в основе и распределяемой в ней по типу эмульсии. Комбинированные мази – это сложные многокомпонентные системы содержащие жидкие и твердые ингредиенты, один из которых растворяется в воде, другой в основе, третьи - ни там, ни там. То есть комбинированные мази – это комбинация гомогенной, суспензионной и эмульсионной мазей.[4]

Достоинства и недостатки лекарственной формы «Мази»

Таблица 1

Достоинства	Недостатки
Возможно ввести в состав различные лекарственные вещества (твердых, жидких)	Могут вызывать раздражающее действие на кожу или аллергические реакции
Обеспечивают контакт с поверхностью кожи и тем самым способствуют хорошему всасыванию ЛВ	Не очень длительный срок хранения
Возможно местное и общее действие	Возможна микробная контаминация
Простота применения	

Требования к мазям:

1. Обеспечение необходимого фармакологического эффекта;
2. Равномерное распределение ЛВ во всей массе мази, однородность;
3. Отсутствие нежелательного взаимодействия ингредиентов мази;
4. Мягкая консистенция;
5. Стабильность при хранении;
6. Отсутствие микробной контаминации;
7. Отсутствие токсических и аллергических реакций при длительном применении;
8. Хороший товарный вид.

Нормативная документация, регламентирующая качество данной лекарственной формы:

1. ГФ XI изд, вып. - 2. М., 1980, С. 145- 146;
2. ГФ X изд., 1968 (частные статьи);
3. Приказы МЗ РФ №:
 - а. 214 от 16.07.1997 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготовленных в аптечных учреждениях (аптеках)»
 - б. 305 от 16.11.1997 г. «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках».

Основные группы действующих веществ при грибковых инфекциях

Грибковые инфекции представляют собой одну из ведущих групп заболеваний в мире. По данным ВОЗ каждый пятый житель планеты страдает каким-либо микозом. Частота этих инфекций связана с ухудшением экологической ситуации, широким приемом антибиотиков, цитостатиков, глюкокортикостероидов, увеличением числа

больных с нарушениями иммунной системы и т.д. За последние годы особенно возросла распространенность кандидозных инфекций, вызываемых грибами рода *Candida*. Клиницисты отмечают тенденцию к неуклонному росту заболеваемости данной патологией, частому рецидивированию процесса и указывают, что проблема носит острый медико-социальный характер, затрагивающий здоровье самых разных возрастных групп и слоев населения, их трудоспособность. В связи с чем на протяжении последнего десятилетия интерес к проблеме лечения и профилактики кандидозов слизистых оболочек и кожи в таких областях медицины, как гинекология, стоматология, офтальмология и оториноларингология не только не ослабел, но и значительно возрос.

Несмотря на значительный ассортимент и возможность выбора препаратов, вопросы терапии кандидозов не теряют актуальность и требуют для своего решения внедрения новых, более эффективных фармакологических субстанций, а также создания на их основе лекарственных препаратов.[2]

Как уже было сказано раньше, особый интерес для лечения грибковых заболеваний вызывают препараты для местного применения. В дерматологии эти средства объединены в группы в соответствии с их терапевтическим действием. Сюда относятся [6]:

1. очищающие средства;
2. антибактериальные препараты;
3. противовоспалительные средства;
4. вяжущие средства (подсушивающие средства, которые выделяют белки, способствующие сокращению и контракции кожи);
5. сушильные агенты, а также суперабсорбирующие порошки
6. увлажняющие средства (эмоленты, увлажнители и смягчители кожи);
7. кератолитики (смягчающие, очищающие и облегчающие эксфолиацию сквамозных клеток эпидермиса)
8. противозудные

Очищающие средства

Основными очищающими средствами являются мыла, поверхностно-активные вещества и моющие средства. Мыло – это самое широко используемое средство для очищения кожи, но также применяются и синтетические детергенты. Детские шампуни обычно хорошо переносятся при применении в области глаз и очищении ран и ссадин; они помогают удалять корки и чешуйки при псориазе, экземе и других формах

дерматита. Но при остром воспалении, экземе и мокнущей сыпи лучше всего очищать с помощью воды или физиологического раствора.

Вода является главным растворителем для очищения кожи. Органические растворители (например, ацетон, производные углеводов, пропиленгликоль) сильно сушат кожу и могут вызвать раздражение или реде – аллергический контактный дерматит. Для удаления застывшего дегтя и высохшей краски с кожи может потребоваться мазь на вазелиновой основе или безводное моющее средство, имеющееся в продаже.

Увлажняющие средства

Увлажняющие средства (эмоленты) восстанавливают содержание воды и жиров в коже и помогают поддерживать ее гидратацию. Они обычно содержат глицерин, минеральное масло либо вазелин и выпускаются в виде лосьонов, кремов, мазей и масла для ванн. Более сильные увлажняющие средства содержат 2%-ную мочевины, 5-12%-ную молочную кислоту и 10%-ную гликолевую кислоту (более высокие концентрации гликолевой кислоты применяются в качестве кератолитиков, например, при ихтиозе). Они наиболее эффективны при нанесении на уже увлажненную кожу (например, после ванны или душа). Колд-кремы представляют собой увлажняющую безрецептурную эмульсию "жир-вода" (например, с пчелиным воском).

Подсушивающие средства

Избыточное содержание влаги в подверженных грибковой инфекции областях (межпальцевые складки, ягодичная складка, подмышечные области, паховые складки, воспаленные участки) может вызвать раздражение и мацерацию. Пудры подсушивают мацерированную кожу и уменьшают трение благодаря поглощению жидкости. Наиболее часто используются кукурузный крахмал и тальк. Еще одним подсушивающим средством является раствор хлорида алюминия (часто применяется при гипергидрозе). Сверхпоглощающие порошки (абсорбирующие порошки) в некоторых случаях используются для подсушивания сильно мокнущих участков кожи.

Противовоспалительные средства

К местным противовоспалительным средствам относятся глюкокортикостероидные и нестероидные препараты. Глюкокортикостероиды составляют основу терапии большинства **неинфекционных** воспалительных дерматозов. Наружные глюкокортикостероиды имеют разную активность: от низкой (класс VII) до очень высокой (класс I). Принципиальные различия в эффективности

обусловлены фторированием или хлорированием (галогенизацией) действующего вещества. Большинство дерматозов лечат средне- и высокоактивными средствами; мягкие препараты лучше применять при легком воспалении.

Глюкокортикостероиды могут способствовать росту грибков, поэтому их применение нежелательно при микозах. Также частое побочное явление – контактный дерматит в ответ на консерванты и дополнительные компоненты препарата, особенно при длительном использовании. Возможно развитие контактного дерматита на сами глюкокортикостероиды. Высокоактивные средства могут подавлять функцию коры надпочечников при лечении детей, нанесении на большие участки кожи или при использовании в течение длительного времени. Относительные противопоказания для местных глюкокортикостероидов включают состояния, в развитии которых играет роль инфекция.

Нестероидные противовоспалительные средства включают препараты дегтя. Деготь представляет собой продукт сухой перегонки древесины или продукт коксования каменного угля, и его применение показано при псориазе. Побочные эффекты при использовании дегтя: раздражение, фолликулит, окрашивание одежды и мебели, фотосенсибилизация. Противопоказания: инфекционные заболевания кожи. Ряд растительных продуктов используется в составе коммерческих препаратов, эффективность которых пока недостаточно обоснована. Среди них наиболее популярны ромашка и календула.

Антибактериальные препараты

Наружные противомикробные средства включают:

1. Антибиотики
2. Противогрибковые препараты
3. Инсектициды
4. Неспецифические антисептики

Антибиотики имеют несколько показаний к применению. Наружные формы клиндамицина и эритромицина применяются в качестве основной или дополнительной терапии обыкновенных угрей у пациентов с непереносимостью пероральных форм антибиотиков. Для лечения розацеа местно применяется метронидазол, а иногда и сульфациламид, клиндамицин или эритромицин. Мупироцин обладает выраженным действием на грамположительные (в основном *Staphylococcus aureus* и стрептококки)

микроорганизмы и может быть использован для лечения импетиго, если не повреждены глубокие слои кожи. Ретапамулин и озеноксацин являются новейшими антибиотиками местного применения, которые употребляются для лечения импетиго.

Противогрибковые средства применяются для лечения кандидоза, широкого спектра дерматофитий и других грибковых инфекций.

Инсектициды (например, перметрин, малатион) используются для лечения педикулеза и чесотки.

Неспецифические антисептики включают растворы йода (повидон йод, клиохинол), генциановый синий, препараты серебра (нитрат серебра, сульфадиазин серебра), борную кислоту и пиритион цинка. Йод назначается для обработки кожи перед хирургическим вмешательством. Генцианвиолет используется, когда нужен химически и физически стабильный, и при этом очень дешевый антисептик или противомикробный препарат. Препараты с серебром эффективны при лечении ожогов и язв, имеют выраженные антимикробные свойства; существует ряд раневых повязок, импрегнированных серебром. Пиритион цинка является противогрибковым средством и является частым компонентом шампуней для лечения перхоти на фоне псориаза или себорейного дерматита.

Кератолитики

Кератолитики смягчают и очищают кожу от отшелушившихся эпидермальных клеток. Примером являются 3% и 6% салициловая кислота и мочевины. Салициловая кислота применяется для лечения псориаза, себорейного дерматита, угрей и бородавок. Побочными эффектами являются жжение и системная токсичность, если препарат наносится на большую площадь кожи.

Вяжущие средства

Вяжущие средства (подсушивающие средства, которые осаждают белки экссудата, способствуют сокращению и стягиванию кожи). К наиболее часто используемым средствам относятся ацетат алюминия (раствор Бурова) и сульфат алюминия с ацетатом кальция (раствор Домеборо®). Обычно наносимые под повязку или в виде примочек, вяжущие средства используются для лечения инфекционной экземы, экссудативных высыпаний и мокнущих пролежней. Популярным вяжущим средством, отпускаемым без рецепта, является гаммамелис виргинский.

Противозудные средства

Доксепин (не зарегистрирован в РФ) является местным антигистаминным средством, эффективным при лечении зуда на фоне атопического дерматита, хронического дерматита при простом лишае. Наружные формы бензокаина и дифенгидрамина (имеются в определенных лосьонах, отпускаемых без рецепта) повышают чувствительность кожи и не рекомендуются к применению. Другие противозудные средства включают камфору 0,5–3%, ментол 0,1–0,2%, прамоксина гидрохлорид (не зарегистрирован в РФ) и эвтектическую смесь локальных анестетиков (ЭМЛА), которая содержит равные части лидокаина и прилокаина в масляно-водной среде. Наружные противозудные средства предпочтительнее системных препаратов (пероральные антигистаминные средства) при поражении меньших поверхностей кожи и резистентном зуде.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изготовление комбинированной мази

Рецепт <i>Rp.:Acidi borici 0,2</i> <i>Streptocidi 0,3</i> <i>Mentholi 0,1</i> <i>Novocaini 0,4</i> <i>Vaselini 9,0</i> <i>Lanolini 1,0</i> <i>Misce fiat unguentum.</i> <i>Da. Signa. Наносить на пораженные участки кожи.</i>	Проверка фармацевтической (физико-химической, химической и фармакологической) совместимости ингредиентов прописи. Вывод: Лекарственные вещества совместимы. Проверка доз веществ списков А и Б, НЕО учетных веществ. Дозы не проверяют, т.к. ЛП для наружного применения. Учетные ЛВ отсутствуют. Вывод. Препарат изготавливать можно. Оформление основной этикетки —Наружное применение, —Беречь от детей, —Хранить в прохладном темном месте (маркировки) - МУ от 04.07.97.
---	---

Физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ

Acidi boricum (кислота борная) - бесцветные, блестящие, слегка жирные на ощупь чешуйки или мелкий кристаллический порошок без запаха. Растворим в 25 ч. холодной воды, в 4 ч. кипящей воды. Хранение. В хорошо укупоренной таре. Антисептическое средство.

Streptocidum (стрептоцид) - белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, легко растворим в кипящей воде. Хранение. В хорошо укупоренной таре. Список Б. Антибактериальное средство.

Mentholum (ментол) - бесцветные кристаллы с сильным запахом мяты перечной и охлаждающим вкусом. Очень мало растворим в воде. Очень легко – в спирте, эфире, уксусной кислоте, легко в жирных маслах и других липофильных жидкостях, в вазелине 1:5. Хранение: в хорошо укупоренной таре в прохладном месте. Болеутоляющее средство.

Novocainum (новокаин) - бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Очень легко растворим в воде (1:0,6), легко растворим в

спирте (1:8). Хранение. Список Б. В хорошо закупоренных банках оранжевого стекла. Местноанестезирующее средство.

Vaselinum (вазелин) – светло-желтая масса, вязкая, легко плавящаяся при нагревании (37-50 °С) Представляет собой смесь жидких, полужидких и твердых углеводов предельного ряда (алканов), представляющая собой светло-желтую, вязкую, однородную массу без запаха, легко плавящуюся при температуре 37-50 °С. Вазелин способен удерживать до 5% воды очищенной, до 2,5 % этанола (90%), до 40 % глицерина. Основа легко смешивается с жирами, растительными маслами, за исключением касторового масла. В вазелине при нагревании растворяются некоторые ЛВ: ментол – до 20%; камфора – до 15%; тимол – до 6%; эфедрин, йод – 1%, сера осажденная – 0,5% и др. Гидрофобная, углеводородная основа для мазей.

Lanolinum anhydricum (ланолин безводный) -вязкая густая масса своеобразного запаха, буро-желтого цвета, обладает высокой эмульгирующей способностью, удерживает значительные количества воды ($\approx 200\%$); 70% этанола ($\approx 35\%$), 90% этанола ($\approx 17\%$); глицерина ($\approx 130\%$) по отношению к собственной массе. Ланолин безводный получают из промывных вод овечьей шерсти. Предварительное смешивание ланолина безводного с вазелином, жирными или минеральными маслами, увеличивает его водопоглощающую способность. Как самостоятельная основа ланолин безводный применяется редко, его обычно вводят в липофильные основы с целью их лиофилизации и увеличения способности смешиваться с гидрофильными жидкостями. Ланолин безводный - эмульгатор липофильного характера способный образовывать эмульсионные основы типа «вода в масле».

<p>Расчеты проводили до изготовления мази</p> <p>Оборотная сторона ППК</p> <p>М общ = 11,0 г</p> <p>m кислоты борной = 0,5 г</p> <p>m стрептоцида = 0,5 г</p> <p>% тв.фазы = $(0,3+0,2) : 10,0 \times 100\% = 5,0 \%$ ($\geq 5\%$)</p> <p>m новокаина = 0,4 г</p> <p>Воды очищенной:</p> <p>1,0 г – 0,6 мл</p> <p>0,4 г – X => X = 0,24 мл</p> <p>0,1 мл – 6 кап</p>	<p>Лицевая сторона ППК</p> <p>Дата ППК к рецепту</p> <p>Novocaini 0,4</p> <p>Aquae purificatae 0,24 ml</p> <p>Lanolini hydrici 1,0</p> <p>Acidi borici 0,2</p> <p>Streptocidi 0,3</p> <p>Vaselini 8,0</p> <p>Mentholi 0,1</p> <p>М общ = 11,0</p> <p>m тары = 24,0 г</p> <p>Дополнительные отклонения $\pm 8\%$ =></p>
--	--

<p>0,24 мл – X кап => X = 14 кап</p> <p>m ментола = 0,1 г.</p> <p>m вазелина = 9,0 г</p> <p>m ланолина водного = 1,0 г</p> <p>Погрешность:</p> <p>11,0 г – 100%</p> <p>X – 8% => X = 0,88 г</p>	<p>11,0 ± 0,88</p> <p>Подписи:</p> <p>Изготовил _____</p> <p>Проверил _____</p>
---	---

Технология изготовления (с указанием названия стадий)

1. Изготовление суспензионной части мази (измельчение и смешивание)

В ступку помещают кислоту борную и стрептоцид и тщательно измельчают с небольшим количеством (0,5 г) расплавленного вазелина, еще добавляют приблизительно 3,0 г вазелина и отодвигают на край ступки (Рис. 1).



Рис. 1 Суспензионная часть мази

2. Изготовление эмульсионной части мази (растворение и эмульгирование)

В той же ступке растворяют новокаин в 14 каплях воды очищенной и эмульгируют ланолином водным до полного поглощения жидкой фазы. Полученную эмульсионную мазь отодвигают на край ступки (Рис. 2).



Рис. 2 Эмульсионная часть мази

3. Изготовление гомогенной части мази (растворение)

В выпарительной чашке расплавляют 0,5 г вазелина при нагревании на водяной бане и растворяют в нем ментол (ментол растворяется в вазелине 1:5), затем раствор охлаждают. Добавляют мазь-раствор в ступку и смешивают с суспензионной и

эмульсионной мазью. Далее добавляют оставшийся вазелин и перемешивают до образования однородной массы (Рис. 3).

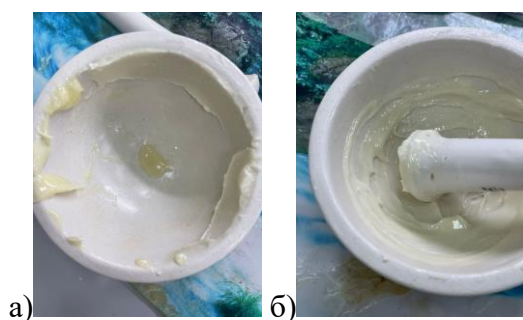


Рис. 3 а) Мазь-раствор; б) Комбинированная мазь

4. Упаковка с укупоркой.

Взвешивают сухую широкогорлую банку на 30,0 г и с помощью целлулоидного скребка перекладывают в нее мазь из ступки. Банку укупоривают крышкой с подложенной пергаментной прокладкой.

5. Оформление (маркировка).

Основная этикетка: «Наружное. Мазь», предупредительные надписи: «Хранить в прохладном темном месте», «Беречь от детей», отдельный рецептурный номер.

Теоретическая основа технологического процесса и обоснование его стадий.

1. Комбинированные мази - это многофазные мази, представляющие собой сочетание различных типов дисперсных систем. В данном случае мазь состоит из гомогенной мази (ментол растворим в вазелине), мази-эмульсии (новокаин легко растворим в воде) и мази-суспензии (кислота борная растворима в воде очищенной 1 : 25 при 20°C, поэтому воды потребуется 5,0 мл для растворения 0,2 г кислоты борной, что превышает норму допустимых отклонений массы мази и может привести к снижению концентрации и терапевтической активности; стрептоцид не растворим ни в воде, ни в основе. Таким образом данные вещества вводят по правилам изготовления суспензионных мазей с содержанием тв. фазы $\geq 5\%$).
2. Эмульсионные мази содержат жидкую фазу, нерастворимую в основе и распределенную в ней по типу образования эмульсии. В прописи рецепта нет указания о том, что должен быть взят ланолин безводный, поэтому для изготовления эмульсионной мази используют ланолин водный. Если для растворения ЛВ требуется значительное количество воды, которое не может быть введено в состав мази дополнительно, воду можно взять из расчета 30%-ного содержания ее в ланолине водном (10,0 г ланолина водного содержат 7,0 г ланолина безводного и 3 мл воды очищенной).

3. При изготовлении суспензионной мази учитывают, что для измельчения ЛВ (с содержанием твердой фазы 5 и более % от общей массы мази) используют часть расплавленной основы. Введение вспомогательной жидкости в этом случае отрицательно отразится на качестве мази (снижение концентрации или превышение нормы допустимого отклонения в массе мази, разжижение мази).
4. Изготовление комбинированных мазей правильнее начинать с приготовления суспензионной мази, т.к. в сухой ступке легче проводить предварительное измельчение вещества.
5. Летучие вещества, по возможности, должны добавляться в последнюю очередь. В данном случае это ментол.

Контроль на стадиях изготовления

ЛВ в расплавленной основе растворены полностью. Мазь – однородной консистенции белого цвета с желтоватым оттенком, механические включения отсутствуют, присутствует запах ментола. Расслаивание мази не наблюдается (Рис. 4). Вместимость банки соответствует массе мази, укупорка плотная (Рис. 5). Отклонения в массе укладываются в норму допустимых отклонений $11,0 \pm 0,88$ [10,1; 11,9].



Рис. 4 Мазь однородной консистенции



Рис. 5 Тара с мазью

Основная этикетка и предупредительные надписи соответствуют нормативным документам (Рис. 6).

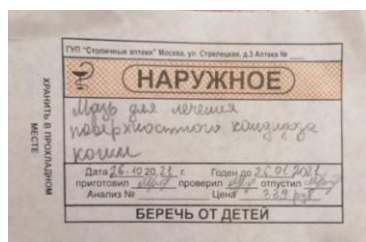


Рис. 6 Сопроводительная этикетка для мази

Вывод. Препарат изготовлен удовлетворительно.

Контроль размера частиц мази

В мазях, содержащих компоненты в виде твердой дисперсной фазы (гетерогенных системах), контролируют размер частиц методом оптической микроскопии по следующей методике (Рис. 7).[9]

Из пробы мази берут навеску 0,05 г и помещают на необработанную сторону предметного стекла. Предметное стекло помещают на водяную баню до расплавления основы, прибавляют каплю 0,1 % раствора судана III для жировых, углеводородных и эмульсионных основ типа вода/масло или раствора метиленового синего для гидрофильных и эмульсионных основ типа масло/вода и перемешивают. Пробу накрывают покровным стеклом (24×24 мм), фиксируют его путем слабого надавливания и просматривают в 4 полях зрения сегментов, образованных диагоналями квадрата. Для одного препарата проводят 5 определений средней пробы. В поле зрения микроскопа должны отсутствовать частицы, размер которых превышает нормы, указанные в фармакопейной статье или нормативной документации.

При отсутствии других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации размер частиц не должен превышать 100 мкм.

Мазь однородна, размер окрашенных частиц не превышает 100 мкм.

Вывод. Препарат изготовлен удовлетворительно.



Рис. 7 Анализ размера частиц исследуемой мази методом оптической микроскопии

ГЛАВА 3. Разработка состава дерматологической лечебной мази (Обсуждение результатов)

Несмотря на разнообразие лекарственных средств для лечения кандидоза, поверхностный кандидоз кожи – редкое и неприятное осложнение кандидоза другой локализации или самостоятельное заболевание с такими проявлениями, как сухость, трещины, нестерпимый зуд и воспаление, которые сложно поддаются быстрому лечению и являются факторами риска заноса вторичной бактериальной инфекции. Внимание и научный интерес врачей способствуют поиску новых лекарственных форм для лечения, профилактики и защиты кожи при кандидозе, которые оказывали бы выраженный эффект.

Таковыми свойствами обладают мягкие лекарственные формы. Самое главное их преимущество – чрезкожный путь введения. Он считается безопасным, поскольку большая часть дозы находится на поверхности кожи и не всасывается в общий кровоток. Обладая местным и в некоторых случаях общим действием, мази имеют высокий фармакологический эффект. При этом концентрацию действующих веществ можно легко регулировать при изготовлении мази *ex tempore*. Также этот способ позволяет создавать новые комбинации уже известных препаратов, учитывая особенности течения заболевания у конкретного пациента, без проведения клинических испытаний по изучению эффективности и безопасности получаемых лекарственных форм.

Таким образом, для решения актуальной проблемы подбора индивидуального лечения был предложен новый состав мази для симптоматического лечения поверхностного кандидоза кожи, а именно для облегчения симптомов сильного зуда и предотвращения вторичной бактериальной инфекции, по алгоритму, представленному на Схеме 1

Схема 1



Выбор нозологии

Основным тяжелым симптомом кандидоза кожи является сильный зуд. Тяжелый зуд обычно приводит к появлению расчесов, эритем, эрозий и корочек, что снижает барьерную функцию кожи. То есть такие проявления могут осложняться присоединением вторичной бактериальной инфекции.

Механизм образования зуда пока до конца не ясен. На сегодняшний день известно, что рецепторами зуда являются свободные немиелинизированные нервные волокна в эпидермисе, слизистых и дерме. Было обнаружено много медиаторов зуда, включая гистамин, нейропептиды, опиоиды, цитокины и другие. Поскольку одного механизма или медиатора, который отвечал бы за патогенез зуда, не существует, нет и единого терапевтического подхода. Поэтому каждый пациент и каждое заболевание должны рассматриваться, как уникальный случай.[5]

Выбор лекарственной формы

Основной лекарственной формой в дерматологической практике является мазь, за счет своей мягкой консистенции и способности образовывать на поверхности кожи или слизистой оболочке ровную, сплошную, не сползающую пленку. Они могут служить защитным покровом, предупреждающим высыхание и защищающим от воздействия различных факторов внешней среды. Целью применения мазей могут быть также дезинфекция и лечение ран, ожогов и других повреждений кожи, лечение патологически измененных участков кожи и слизистых оболочек, их питание лекарственными веществами.

Выбор компонентов

Фармакологические группы (ФГ), используемые для лечения кандидоза

1. Антисептики – кислота борная, стрептоцид, ксероформ, резорцин, бура, димексид, салициловая кислота, фенилсалицилат, этакридина лактат;
2. Местные анестетики – новокаин, лидокаин, анестезин;
3. Противовоспалительные препараты – глюкокортикоиды, НПВС;
4. Противоаллергические препараты - глюкокортикоиды, блокаторы H₁-рецепторов;
5. Противогрибковые препараты – производные имидазола и триазола.

Отсев некоторых ФГ

Для изготовления мази не будут использованы противогрибковые средства из-за своей дороговизны (чистые азолы как субстанции для изготовления препаратов *ex tempore* практически не встречаются в продаже). Также использование антимикотиков при кандидозе кожи будет не столь эффективно, если кандидоз на гладкой коже является следствием распространения *Candida* из других очагов. В таких случаях рациональнее назначать антимикотик внутрь.

Глюкокортикоиды (ГКС) не используем из-за их химической лабильности. Также нежелательным является их иммуносупрессивная способность, поскольку в случае поверхностного кандидоза кожа и так уязвима, и высок риск развития вторичной инфекции.

НПВС и блокаторы гистаминовых рецепторов в принципе редко используют в дерматологической практике.

Действующие вещества, входящие в состав мази

Был проведен анализ 149 существующих дерматологических прописей, из которых было выделено 40 релевантных прописей по способу использования и нозологии. Среди этих прописей были выделены вещества с подходящей ФГ.

Для снижения зуда и воспаления в мазь были выбраны: местный анестетик новокаин и охлаждающее успокаивающее средство ментол. Новокаин препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам, подавляет проведение не только болевых, но и импульсов другой модальности.[8] Ментол оказывает некоторое противомикробное и противовоспалительное действие, сопровождающееся уменьшением выраженности болевого синдрома и зуда. Местное действие вызывает сужение сосудов, ощущение холода, переходящее в ощущение легкого жжения и покалывания.[7]

Для противомикробной терапии в мазь введены: антисептик кислота борная и антибиотик стрептоцид. Кислота борная проявляет универсальное антисептическое действие – антибактериальное, противогрибковое, противопаразитарное, противопедикулезное, вяжущее, фунгистатическое – за счет того, что она коагулирует белки (в т.ч. ферментные) микробной клетки, нарушает проницаемость клеточной оболочки.[3] Стрептоцид – антибиотик сульфаниламидного ряда. Механизм его действия обусловлен конкуренцией с парааминобензойной кислотой за счет своей структурной схожестью с ней и, таким образом, угнетением фермента, который отвечает за синтез фолиевой кислоты, что в результате приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот микроорганизмов.[10]

Все перечисленные выше вещества были проверены на фармакологическую и химическую совместимость:

- а) Все компоненты химически совместимы, поскольку относятся к классам химических соединений, которые не взаимодействуют друг с другом

- б) Все компоненты, кроме стрептоцида и новокаина, фармакологически совместимы, поскольку механизмы их действий не конкурируют друг с другом. В случае со стрептоцидом и новокаином при системном использовании возможно ослабление действия антибиотика за счет образования метаболита новокаина – парааминобензойной кислоты, которая конкурирует со стрептоцидом (сульфаниламидом – структурным аналогом парааминобензойной кислоты). Поскольку мазь применяется наружно, то данного эффекта наблюдаться не будет.

Вспомогательные вещества, входящие в состав мази

В качестве вспомогательных веществ для комбинированной мази были выбраны ланолин безводный и вазелин.

Ланолин безводный способен удерживать значительное количество воды, поэтому если его смешать с вазелином, ланолин повысит способность гидрофобного вазелина смешиваться с гидрофильными жидкостями с образованием эмульсий по типу «вода в масле».[4] В создаваемой мази это необходимо, поскольку среди действующих веществ присутствует водорастворимый новокаин.

Вазелин используют в качестве основы для изготовления мазей для поверхностного применения уже более 100 лет. Он не всасывается кожей и слизистыми оболочками, медленно высвобождает лекарственные вещества, а также предохраняет их от окисления кислородом воздуха.[4]

Анализ уже существующих ЛФ, содержащих данные компоненты

По данным регистра лекарственных средств России (rlsnet.ru):

1. Борная кислота используется в составе мази «борная мазь 5%»;
2. Ментол встречается в составе мазей: «Бом-Бенге», «Ментолатум Балм», «Суприма-Плюс»;
3. Новокаин входит в состав мази «Новокаин-АКОС»
4. Стрептоцид используется в мази «Стрептоцидовая мазь 10%»

Таким образом выбранные вещества уже используются в мягких лекарственных формах «Мази», поэтому их введение в состав новой прописи не требует проведения дополнительных испытаний на установление эффективности.

Подбор количества действующих и вспомогательных веществ

При анализе 14 рецептов, содержащих выбранные вещества, из 40 релевантных средние концентрации действующих компонентов получились следующие:

Борная кислота – 1.8%

Стрептоцид – 2.7%

Ментол – 0.9%

Новокаин – 3.6%

Желаемое количество мази для использования пациентом в течение 3-х дней – 11.0 г. Тогда:

- a) кислоты борной необходимо 0.2 г, стрептоцида – 0.3 г, а вазелина для введения этих веществ в мазь 0.25 г (1/2 от массы веществ) + 3.0 г для лучшего суспензирования;
- b) новокаина – 0.4 г;
- c) ментола – 0.1 г, а вазелина для его введения в мазь 0.5 г (ментол растворяется в вазелине 1:5);
- d) воды очищенной – 0.24 мл (14 капель) для растворения новокаина;
- e) ланолина безводного – 1 г;
- f) вазелина – (9.0 – 0.25 – 3.0 – 0.25) г

Итоговая пропись:

Rp.: Novocaini 0,4

Acidi borici 0,2

Streptocidi 0,3

Mentholi 0,1

Lanolini anhydrici 1,0

Vaselini 9,0

Misce fiat unguentum

Da. Signa При сильном зуде. Смазывать пораженные участки кожи 2 раза в день.

Основные результаты и выводы

1. Проведен анализ 149 прописей мазей, из которых было выделено 40 прописей для лечения кожных заболеваний;
2. На основании фармакологического действия лекарственных веществ и их коммерческой доступности был обоснован и разработан состав исследуемой лечебной мази;
3. Разработана методика изготовления выбранной лекарственной формы;
4. Проведен качественный и количественный контроль полученного препарата в соответствии с государственной фармакопеей.

Список литературы

1. Zur E., Farhi R., Menny E. PHARMACEUTICAL COMPOUNDING: A VALUABLE UNIQUE HEALTH SERVICE OR AN UNRELIABLE AND DANGEROUS FIELD OF PHARMACY? // Med. Law. – 2016. – Vol. 36. – P.61-72.
2. Автина Т.В. РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ФЛУКОНАЗОЛОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАНДИДОЗОВ / Автина, Т.В. – Москва, 2013.
3. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_552.htm.
4. Краснюк И.И., Михайлова Г.В. Фармацевтическая технология - Технология лекарственных форм / Краснюк, И.И., Михайлова, Г.В. – “Академия,” 2006.
5. М.А. К. Кожный зуд. Учебно-методическое пособие / М.А., К. – Витебск, 2014.
6. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.msmanuals.com/ru/профессиональный/дерматологическая-патология/принципы-местного-лечения-в-дерматологии/принципы-местного-лечения-в-дерматологии>.
7. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4766.htm.
8. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Прокаин>.
9. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0008-15-mazi/>.
10. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_6559.htm.
11. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmtechnology.ru>.