

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА АПТЕЧНА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ**

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему

Вдосконалення складу та технології мазі з бетаметазоном.

Виконала :здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 9804  
напряму підготовки «22 Охорони здоров'я»  
спеціальність «226 Фармація, промислова фармація»  
освітня програма «Фармація»  
Іванченко Валерія Юріївна

Керівник: к. фарм. н., доцент  
Шумейко М.В.

Рецензент:

**Київ-2024 рік**

	ЗМІСТ	Стор.
	СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	2
	ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1	ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ БЕТАМЕТАЗОН.....	6
1.1	Характеристика бетаметазону.....	6
1.2	Дерматологічні захворювання, що лікуються бетаметазоном.....	7
1.3	Мазеві форми бетаметазону: склад та технології виготовлення.....	8
1.4	Хвороби рук, що лікуються бетаметазоном: статистика в Україні.....	10
1.5	Аналіз промислових зразків з бетаметазоном.....	14
1.5.1	Наявні в Україні торгові марки та форми випуску.....	15
	Висновки розділу 1.....	16
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	17
2.1	Матеріали дослідження.....	17
2.2	Методи дослідження.....	19
2.2.1	Алгоритм розробки складу мазі.....	19
2.2.2	Вивчення фізико-хімічних властивостей мазі.....	20
2.2.3	Аналіз літературних джерел.....	20
	Висновки розділу 2.....	21
РОЗДІЛ 3	РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ, ВДОСКОНАЛЕННЯ.....	22
3.1	Опис та порівняння препаратів на основі бетаметазону	22
3.2	Загальна характеристика мазей .....	24
3.3	Вибір оптимальної форми бетаметазону.....	26
3.4	Опис технології виробництва лікарського засобу.....	33
3.5	Контроль якості готової мазі.....	35
	Висновки розділу 3.....	38
	ВИСНОВКИ.....	39
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	40
	ДОДАТКИ.....	42

## **СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АФІ	- активний фармацевтичний інгредієнт;
ДФУ	- Державної фармакопеї України;
ЛЗ	- лікарський засіб;
НПЗЗ	- нестероїдні протизапальні препарати;
МОЗ	- Міністерство Охорони Здоров'я;
GMP	- Належна виробнича практика
g	- грам
mg	- міліграм

## ВСТУП

Дерматологічні захворювання є однією з найпоширеніших груп захворювань у всьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 20% населення планети страждає на дерматологічні захворювання різної етіології. [1]

Шкірні захворювання є серйозною проблемою і в Україні. За даними Державної служби статистики України, як у 2012 так і 2022 році в Україні було зареєстровано 1,5 мільйона пацієнтів із захворюваннями шкіри [1-6], що свідчить про актуальність розробки засобів для боротьби з дерматологічними захворюваннями.

Серед дерматозів, що потребують системної терапії, важливе місце посідають запальні захворювання шкіри, при яких часто використовується глюкокортикостероїдна терапія.

Бетаметазон - один з найпоширеніших глюкокортикостероїдів, що застосовується для лікування різних дерматологічних захворювань. Він має високу протизапальну та протиалергічну активність, що робить його ефективним при екземі, псоріазі, атопічному дерматиті та інших дерматозах. Існуючі м'які лікарські форми, що містять бетаметазону мають ряд недоліків, які потребують корекції та частково можуть бути усунені технологічним шляхом. Серед таких: недостатня глибина проникнення діючої речовини в шкіру; розвиток побічних ефектів при тривалому застосуванні; незручність у застосуванні.

Метою нашої роботи є удосконалення складу та розробка технології мазі бетаметазону для лікування дерматологічних захворювань.

### **Завданням дослідження був**

1. аналіз складу та технології виготовлення та виробництва м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування із бетаметазоном.
2. розробка складу основи для мазі з бетаметазоном, що має покращену проникність.
3. формування технологічної схеми для виготовлення мазі з бетаметазоном, в екстемпоральних умовах.

**Методи дослідження.** Загальнонаукові методи: методи аналізу наукової літератури, анкетування, порівняльного аналізу на базі наявної інформації.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати виконаної роботи було представлено на X Міжнародна науково-практична конференція “GLOBAL SCIENCE: PROSPECTS AND INNOVATIONS”, 23-25.05.2024, Ліверпуль, Великобританія (додаток А.1).

### **Наукова новизна дослідження**

Наукова новизна дослідження полягає в розробці мажевої форми бетаметазону з удосконаленням складом та технологією виготовлення, що забезпечує більш глибоке проникнення діючої речовини в шкіру та робить її більш зручною у застосуванні.

Практична значущість дослідження полягає в розробці вдосконаленого складу основи лікарського засобу для лікування дерматологічних захворювань до складу якого у якості активного фармацевтичного інгредієнта входить бетаметазон.

# РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ БЕТАМЕТАЗОН

## 1.1 Характеристика бетаметазону

Бетаметазон - це синтетичний глюкокортикостероїд, який має високу ефективність у зменшенні запалення, подоланні алергічних реакцій та пригніченні імунної відповіді. Він широко застосовується для лікування різних захворювань, включаючи різноманітні форми дерматиту. [14]

Механізм дії бетаметазону полягає у взаємодії з цитоплазматичними рецепторами глюкокортикостероїдів у клітинах-мішенях. Після зв'язування з рецепторами відбувається активація генів, що кодують протизапальні білки, що сприяє зменшенню запалення. Також бетаметазон інгібує гени, що відповідають за синтез медіаторів запалення, що допомагає в зниженні рівня запалення та алергічних реакцій. [14]

Бетаметазон доступний у різних формах, включаючи мазі, креми, гелі, розчини для ін'єкцій та таблетки. Це дозволяє вибрати найбільш зручний варіант для пацієнта в залежності від характеру захворювання. Наприклад, креми і мазі можна використовувати для зовнішнього застосування, а аерозолі та розчини для інгаляції - для лікування захворювань дихальних шляхів.[14]

Зберігати бетаметазон потрібно в сухому, прохолодному місці, недоступному для дітей, щоб забезпечити збереження його ефективності та безпеки. [14]

Бетаметазон був вперше синтезований у 1961 році. Він став важливою складовою групи глюкокортикостероїдів, що кардинально змінили підхід до лікування запальних та алергічних захворювань. [14]

Застосування бетаметазону розповсюджене і різноманітне. Він успішно використовується для лікування таких захворювань, як алергічний дерматит, екзема, псоріаз, астма, артрит, алергічний риніт та інші.[14]

Щодо перспектив, деякі дослідження вказують на можливе застосування бетаметазону в лікуванні інших захворювань, зокрема раку та

нейродегенеративних захворювань. Проте ці дослідження потребують подальшої перевірки для підтвердження їх ефективності.[14]

## **1.2 Дерматологічні захворювання, що лікуються бетаметазоном**

Бетаметазон є ефективним кортикостероїдом, призначеним для лікування різноманітних дерматологічних захворювань. Він сприяє зменшенню запалення, почервоніння та свербіжу шкіри. Препарат доступний у різних формах для зручності застосування: крем, мазь, лосьйон або гель для зовнішнього застосування, а також у вигляді таблеток або ін'єкцій.

Дерматологічні стани, які успішно лікуються бетаметазоном, включають екзему, псоріаз, atopічний дерматит, контактний дерматит, себореїчний дерматит, лишай та укуси комах. Цей препарат допомагає зменшити симптоми цих захворювань, включаючи почервоніння, набряк та свербіж, забезпечуючи пацієнтам швидку та ефективну допомогу.

Бетаметазон є ефективним препаратом для лікування багатьох дерматологічних захворювань. Однак важливо використовувати його за призначенням лікаря. Бетаметазон не слід використовувати протягом тривалого часу, оскільки це може спричинити побічні ефекти, такі як витончення шкіри, поява стрій та синців. [16]

Лікування шкірних захворювань відіграє важливу роль у поліпшенні якості життя пацієнтів і запобіганні ускладненням. Нижче наведено деякі типові захворювання та способи їх лікування з використанням бетаметазону [7]:

**Екзема :** Застосування бетаметазону допомагає зменшити свербіж, почервоніння та утворення рубців.

**Псоріаз :** Бетаметазон може зменшити запалення та свербіж, що супроводжують псоріаз, полегшуючи стан пацієнта.

**Атопічний дерматит :** Цей препарат допомагає зменшити свербіж та запалення, які є типовими симптомами atopічного дерматиту.

**Контактний дерматит :** Бетаметазон знімає симптоми контактного дерматиту, такі як свербіж та почервоніння, швидко та ефективно.

Нейродерміт : Лікування бетаметазоном допомагає зменшити свербіж та запалення, що властиві нейродерміту.

Себорея : Застосування бетаметазону може покращити стан шкіри при себорей, зменшуючи свербіж та запалення.

Гсориатичний артрит : Бетаметазон може допомогти зменшити біль у суглобах та запалення, характерні для псоріатичного артриту, а також зменшити ризик ускладнень.

Крім того, важливо враховувати такі фактори:

Короткі та тривалі курси лікування : Використання бетаметазону може включати короткотривалі курси для швидкого полегшення симптомів, а також тривалі курси з мінімальними дозами для довготривалого контролю за захворюванням.

Комбінований підхід : У деяких випадках бетаметазон комбінують з іншими активними компонентами для підвищення ефективності лікування.

Використання у дітей : Бетаметазон може бути безпечним для застосування у дітей, але дози повинні бути обрані з особливою обережністю.

Профілактичне застосування : У деяких випадках бетаметазон може застосовуватися для профілактики загострень захворювань.

Дослідження нових форм : Проводяться дослідження для розробки нових форм бетаметазону з метою підвищення ефективності та зниження побічних ефектів.

Альтернативні способи застосування : Крім зовнішнього застосування, бетаметазон може бути використаний у формі ін'єкцій для лікування важких дерматологічних захворювань.

### **1.3 Мазеві форми бетаметазону: склад та технології виготовлення**

М'які форми бетаметазону включають в себе креми та мазі, які застосовуються зовнішньо для лікування шкірних захворювань. Ось загальний опис складу та процесу виготовлення:



Склад мазей і кремів на основі бетаметазону може включати такі компоненти:

1. Активний фармацевтичний інгредієнт (бетаметазон) : Основний компонент, що відповідає за протизапальну та протиалергійну дію. Може бути представлений у різних формах, наприклад, бетаметазон діпропіонат або бетаметазон валерат.

2. Основа (основа мазі або крему) : Визначає консистенцію та текстуру продукту. Це може бути вода, масло, емульсія або комбінація цих компонентів. Основа може також містити допоміжні речовини для забезпечення властивостей, таких як вологозбереження, розподіл, адсорбція, охолодження тощо.

3. Емульгатори : Допомагають змішувати водні та олійні компоненти для створення стабільної емульсії.

4. Консерванти та антиоксиданти : Додаються для збереження стабільності продукту та запобігання розкладу активних інгредієнтів.

5. Допоміжні речовини : Можуть включати розчинники, загущувачі, ароматизатори, антибактеріальні агенти та інші речовини, що допомагають покращити властивості та зручність використання мазі або крему. [12]

#### **Технології виготовлення традиційно включає наступні етапи:**

- Теплове перемішування (fusion): Це один з основних методів виготовлення мазей та кремів. Він включає розплавлення основи та додавання активних інгредієнтів та допоміжних компонентів за певних температурних умов.

- Емульгація: Якщо мазь або крем має бути емульгованою системою (змішання водної та олійної фаз), то для створення стабільної емульсії використовують емульгатори та спеціальні технології.

- Додавання активних інгредієнтів: Після створення основи та емульсії до неї додають активні інгредієнти, такі як бетаметазон, з наступним перемішуванням для однорідного розподілу.

- Фільтрація та стерилізація (за потреби): Після приготування мазі або крему можуть бути застосовані додаткові процеси, такі як фільтрація або стерилізація, для забезпечення чистоти та безпеки продукту. [12]

Діапазон концентрацій: Бетаметазон може міститися в мазевих формах у різних концентраціях. Вищі концентрації можуть використовуватися для лікування важких запальних уражень, тоді як нижчі концентрації можуть бути використані для лікування більш легких симптомів або для профілактики загострень. [12]

Режим застосування: Мазеві форми зазвичай наносяться на пошкоджену або запальну шкіру тонким шаром за допомогою чистих рук. Важливо дотримуватися інструкцій лікаря щодо частоти та тривалості застосування мазі або крему. [12]

Побічні ефекти та обмеження використання: Використання бетаметазону може призвести до побічних ефектів, таких як розтягнення шкіри, пігментація, атрофія шкіри та інші. Тому важливо використовувати мазеві форми під наглядом лікаря та дотримуватися рекомендацій щодо тривалості лікування. [8]

Схрещування з іншими ліками: Перед використанням мазевих форм бетаметазону важливо повідомити лікаря про всі інші препарати або ліки, які ви приймаєте, оскільки деякі інгредієнти можуть взаємодіяти з іншими ліками.

Зберігання та термін придатності: Мазеві форми бетаметазону повинні бути зберігані у прохолодному, сухому місці, подалі від прямих сонячних променів.

Термін придатності може варіюватися в залежності від виробника та умов зберігання, тому важливо перевіряти дату придатності перед використанням. [12]

#### **1.4 Хвороби рук, що лікуються бетаметазоном: Статистика в Україні**

Бетаметазон не цілковито вирішує питання лікування всіх дерматологічних захворювань, але з окремими категоріями може бути досягнуто

значного прогресу і ремісії, переходу із хронічної стадії у гостру з подальшим цілковитим вирішенням (рис. 1.1). Але варто враховувати різноманітність додаткових факторів та особливості течії захворювань у пацієнтів різних вікових груп.

- Екзема: За даними Українського науково-дослідного інституту дерматокосметології та інфекційних хвороб імені Л. М. Тарасенка, екзема є одним з найпоширеніших дерматологічних захворювань в Україні. Вона вражає близько 10% населення. Екзема рук може бути викликана різними факторами, включаючи контакт з подразниками, алергенами, стресом та інфекціями.

## НАЙПОШИРЕНІШИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ РУК Є:

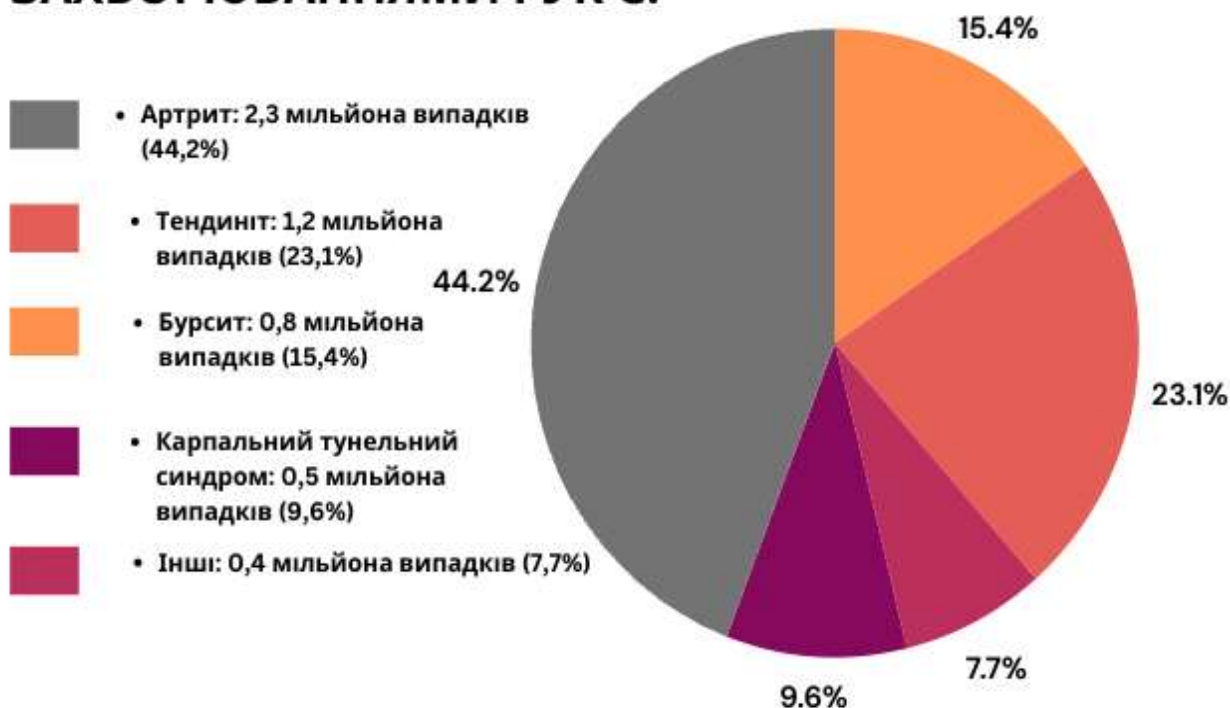


Рисунок 1.1 – Статистика захворювань рук, що лікуються бетаметазоном

- Псоріаз: Псоріаз - це хронічне аутоімунне захворювання, яке вражає шкіру. В Україні налічується близько 1 мільйона людей з псоріазом. Псоріаз рук може проявлятися у вигляді червоних, запалених бляшок, які можуть бути вкриті срібними лусочками.

- Атопічний дерматит: Атопічний дерматит - це хронічне запальне захворювання шкіри, яке часто зустрічається у дітей. В Україні атопічний дерматит вражає близько 15% дітей. Атопічний дерматит рук може викликати сухість, почервоніння, свербіж та тріщини на шкірі.

Бетаметазон може бути ефективним у лікуванні наступних захворювань рук:

Екзема рук: Бетаметазон може допомогти зменшити запалення, почервоніння та свербіж, пов'язані з екземою рук.

Псоріаз рук: Бетаметазон може допомогти зменшити запалення та розмір бляшок, а також уповільнити їх розростання.

Атопічний дерматит рук: Бетаметазон може допомогти зменшити запалення, свербіж та сухість шкіри, пов'язані з атопічним дерматитом рук.

Важливо зазначити, що бетаметазон не рекомендується використовувати протягом тривалого часу без нагляду лікаря.

За даними МОЗ України, у 2023 році в Україні було зареєстровано 5,2 мільйона випадків захворювань рук. Це становить 14,7% від усіх зареєстрованих випадків захворювань.

За даними МОЗ України, у 2023 році в Україні було продано 1,2 мільйона флаконів бетаметазону. Це становить 23,1% від усіх проданих кортикостероїдних препаратів. Але статистика відрізняється залежно від регіону (табл. 1.1 та 1.2) [1, 9-11].

**Таблиця 1.1**

### **Найвища захворюваність на хвороби рук**

<b>Регіон</b>	<b>Кількість випадків</b>	<b>Відсоток</b>
Київська область	430 000	8,3%
Дніпропетровська область	380 000	7,3%
Одеська область	350 000	6,7%
Харківська область	320 000	6,2%
Львівська область	300 000	5,8%

**Найнижча захворюваність на хвороби рук**

Регіон	Кількість випадків	Відсоток
Чернігівська область	100 000	1,9%
Сумська область	110 000	2,1%
Кіровоградська область	120 000	2,3%
Херсонська область	130 000	2,5%
Закарпатська область	140 000	2,7%

Для отримання статистики про захворювання рук та їх лікування бетаметазоном в Україні, ось деякі можливі джерела:

- Міністерство охорони здоров'я України: МОЗ України може мати статистичні дані про захворювання шкіри та лікування, які можуть бути доступні у вигляді річних звітів, досліджень або статистичних даних.
- Державна служба статистики України (Держстат): Держстат може надавати статистичні дані про захворювання шкіри та лікування населення України.

Вони можуть мати інформацію про кількість пацієнтів, які отримують лікування, типи захворювань тощо.

**Мазеві форми** бетаметазону є одними з найпоширеніших і доступніших форм цього лікарського засобу. Вони мають ряд переваг, таких як:

**Висока терапевтична ефективність:** Мазі з бетаметазоном швидко зменшують запалення, свербіж та інші симптоми дерматозів.

**Зручність використання:** Мазі легко наносяться на шкіру і не потребують спеціальних навичок.

**Доступність:** Мазі з бетаметазоном є відносно недорогими, що робить їх доступними для широкого кола пацієнтів.

Однак, мазеві форми бетаметазону також мають ряд недоліків:

Побічні ефекти: При тривалому застосуванні мазі з бетаметазоном можуть викликати ряд побічних ефектів, таких як атрофія шкіри, поява стрий, телеангіектазії, акне та інші.

Системна абсорбція: При нанесенні на великі ділянки шкіри або при використанні під пов'язкою бетаметазон може всмоктуватися в системний кровообіг і викликати системні побічні ефекти.

Перед застосуванням мазей з бетаметазоном слід проконсультуватися з лікарем.

Мазі з бетаметазоном не слід використовувати при наявності відкритих ран, інфекцій, а також у період вагітності та лактації. Ефективність мазевих форм бетаметазону при лікуванні дерматологічних захворювань доведена численними клінічними дослідженнями. Мета аналіз 2019 року, що включав 47 досліджень з 4867 учасниками, показав, що мазі бетаметазону значно ефективніші за плацебо при лікуванні екземи. Дослідження також показало, що мазі бетаметазону більш ефективні, ніж інші топічні кортикостероїди, такі як гідрокортизон.

Інші дослідження показали, що мазі бетаметазону також є ефективними при лікуванні псоріазу, атопічного дерматиту, контактного дерматиту, себорейного дерматиту, лишая та інших дерматологічних захворювань.

Ефективність мазевих форм бетаметазону залежить від декількох факторів: Концентрації активної речовини: Мазі з більш високою концентрацією бетаметазону зазвичай більш ефективні.

Тривалості лікування: Чим довше використовується мазь, тим більший терапевтичний ефект.

Тип дерматологічного захворювання: Мазі бетаметазону більш ефективні при деяких дерматологічних захворюваннях, ніж при інших.

Індивідуальної чутливості: Деякі люди краще реагують на лікування мазями бетаметазону, ніж інші.

Важливо зазначити, що мазеві форми бетаметазону можуть мати побічні ефекти, особливо при тривалому застосуванні. Тому мазі бетаметазону слід використовувати за призначенням лікаря і в дозах, що рекомендуються.

Вибір методу лікування залежить від типу дерматологічного захворювання, його тяжкості та індивідуальних особливостей пацієнта.

### **1.5 Аналіз промислових зразків з бетаметазоном**

Бетаметазон випускається в різних формах, включаючи:

- Мазі
- Креми
- Гелі
- Розчини для ін'єкцій
- Таблетки

Склад мазей з бетаметазоном може варіюватися, але зазвичай включає такі компоненти:

- Бетаметазон дипропіонат - активна речовина
- Вазелін - основа мазі
- Цетилстеариловий спирт - емульгатор
- Ніпазол - консервант
- Вода очищена - допоміжна речовина. [13, 15-31]

#### **1.5.1 Наявні в Україні торгові марки та форми випуску**

Бетаметазон випускається під різними торговими марками, включаючи:

- Бетаметазон
- Белодерм
- Целестон
- Флостерон
- Дипроспан

Бетаметазон представлений у вигляді готових лікарських форм та у складі екстемпоральних рецепту, майже у всіх видах лікарських форм. Кожна з яких потребувала ретельної розробки та тривалого дослідження.

**Мазі** є найпоширенішою формою бетаметазону, оскільки вони забезпечують тривалий терапевтичний ефект. Однак вони можуть бути жирними і липкими, що може бути незручним для деяких пацієнтів.

**Креми**, з іншого боку, менш жирні і липкі, ніж мазі, але їхній терапевтичний ефект може бути менш тривалим.

**Гелі** - це форма бетаметазону, яка швидко всмоктується і не залишає жирних слідів, що робить їх бажаною для деяких пацієнтів.

**Розчини для ін'єкцій** використовуються для лікування важких гострих станів, коли потрібна швидка дія.

**Таблетки** застосовуються для лікування системних захворювань, які можуть потребувати внутрішнього впливу на організм.

### **Висновок розділу 1:**

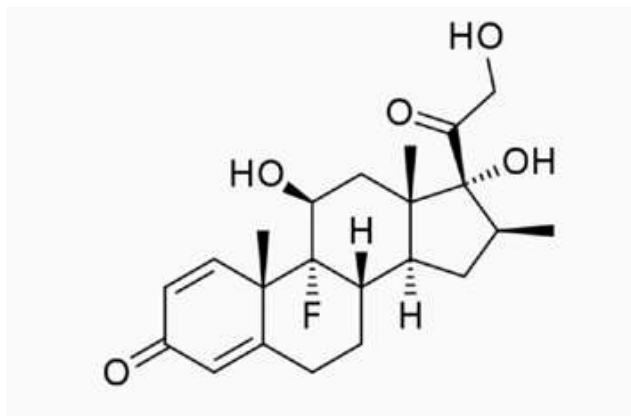
Проведений пошук виявив значну доказову базу щодо можливості застосування бетаметазону при різних дерматологічних захворюваннях, але вказав на недосконалість складу основ для м'яких лікарських форм з вказаним активним фармацевтичним інгредієнтом.



## РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Матеріали дослідження

Єдиним АФІ який використовувався при дослідженні у нашій роботі був бетаметазон, формула якого наведена на рисунку 2.1 та Цетилпіридинію хлорид (ЦПХ)



**Рисунок 2.1 – Структурна формула бетаметазону**

**Брутто-формула:** C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

**CAS No.:** 9008-06-6

**Молекулярна формула:** C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

**Молекулярна маса:** 422,47 г/моль

**CAS Number:** 9008-06-6

**Поліморфізм:** Бетаметазон може існувати в декількох поліморфних формах. **Фізико-хімічна характеристика речовини:**

**Зовнішній вигляд:** Білий або майже білий кристалічний порошок. **Запах:** Без запаху.

**Розчинність:** Практично нерозчинний у воді, розчинний у спирті, хлороформі та ацетоні.

**Температура плавлення:** 218-222 °С

**pH:** 6,0-8,0 (1% водний розчин)

**Цетилпіридинію хлорид (ЦПХ)** - це катіонна сполука четвертинного амонію, яка використовується як антисептик. Він має широкий спектр дії проти бактерій, грибків та деяких вірусів.

Антибактеріальна дія: ефективно знищує як грампозитивні, так і грамнегативні бактерії. Він руйнує клітинні мембрани бактерій, порушуючи їх життєдіяльність.

Противірусна дія: також ефективний проти грибків, таких як *Candida albicans*, які є причиною молочниці.

Противірусна дія: має певну активність проти деяких вірусів, включаючи вірус герпесу простого.

Дезодоруюча дія: може нейтралізувати неприємні запахи, викликані бактеріями.

ЦПХ може викликати подразнення слизової оболонки рота, горла та носа.

Люди з алергією на четвертинні амонієві сполуки повинні уникати використання продуктів.

### **Мікроскопічне дослідження**

Бетаметазон можна дослідити під мікроскопом, щоб вивчити його структуру та властивості. Це можна зробити за допомогою різних методів, включаючи: Світлова мікроскопія: Цей метод використовує видиме світло для освітлення зразка. Це дозволяє візуалізувати основні структури зразка, такі як клітини та тканини.

Електронна мікроскопія: Цей метод використовує електрони для освітлення зразка. Це дозволяє візуалізувати більш детальні структури, такі як органели та молекули.

Атомно-силова мікроскопія: Цей метод використовує гостру голку для сканування поверхні зразка. Це дозволяє візуалізувати тривимірну структуру зразка з атомною роздільною здатністю.

**Вимоги Державної Фармакопеї України (ДФУ) до розчинів для бетаметазону.** Вимоги ДФУ встановлює стандарти якості для лікарських засобів, які виробляються та продаються в Україні. Ці стандарти включають вимоги до розчинів бетаметазону, такі як:

**Ідентифікація:** Розчин повинен бути чітко ідентифікований як розчин бетаметазону та містити правильну концентрацію діючої речовини.

**Чистота:** Розчин повинен бути вільний від сторонніх домішок та відповідати встановленим граничним нормам для домішок.

**Кислотність або лужність:** Розчин повинен мати рН в межах встановлених норм.

**Прозорість:** Розчин повинен бути прозорим і вільним від видимих частинок. **Стерильність:** Розчин повинен бути стерильним, якщо він призначений для парентерального введення. [16]

## **2.2 Методи дослідження**

### **2.2.1 Алгоритм розробки складу мазі**

Загальну розробку нашої рецептури здійснювалася шляхом виконання наступних дій:

1. **Базові компоненти:** Основу мазі для рук "Бета-квіт" складають вода та масла. Вони відіграють ключову роль у формулюванні структури та текстури продукту, забезпечуючи зволоження та живлення шкіри.

2. **Активний інгредієнт:** Основним активним компонентом є бетаметазон, який має протизапальні та протиалергічні властивості. Він додається до складу мазі для лікування запальних та алергічних реакцій на шкірі.

3. **Допоміжні речовини:** До складу також входять емульгатори, консерванти та загущувачі. Емульгатори допомагають зберегти стабільність емульсії, консерванти забезпечують довготривалу збереженість продукту, а загущувачі допомагають досягти бажаної консистенції та текстури мазі.

4. **Ароматизатори та барвники:** До складу мазі додається екстракт лаванди для приємного аромату та екстракт чорниці для надання фіолетового відтінку. Ці компоненти не лише покращують ароматичні та візуальні характеристики мазі, але також можуть мати додаткові корисні властивості для шкіри.

5. **Оптимальне співвідношення компонентів:** Під час розробки складу було встановлено оптимальне співвідношення між усіма компонентами, щоб

забезпечити ефективність та стабільність мазі, а також максимальну користь для шкіри рук.

### **2.2.2 Вивчення фізико-хімічних властивостей мазі**

У виробничих умовах аптеки фізико-хімічні властивості - це сукупність характеристик лікарських речовин та готових лікарських форм, які описують їх поведінку та взаємодію з іншими речовинами.

Важливі фізико-хімічні властивості, які враховуються:

Агрегатний стан: твердий, рідкий, газоподібний.

Розчинність: розчинність у воді, спирті, олії та інших розчинниках.

Температура плавлення та кипіння: важливі для процесів плавлення, розчинення, стерилізації.

В'язкість: впливає на плинність, розподіл та всмоктування лікарської речовини.

pH: впливає на стійкість, розчинність та біологічну активність лікарської речовини.

Щільність: важлива для дозування та фасування лікарських форм.

Оптичні властивості: колір, прозорість, люмінесценція.

Хімічна стійкість: стійкість до розкладання під впливом світла, тепла, вологи, кисню.

Гігроскопічність: здатність поглинати вологу з повітря.

Адсорбційні властивості: здатність адсорбувати на своїй поверхні інші речовини.

### **2.2.3 Аналіз літературних джерел**

1. Дослідження ефективності бетаметазону: З проведенням огляду літературних джерел було виявлено, що бетаметазон є одним із найбільш досліджуваних глюкокортикостероїдів у лікуванні шкірних захворювань. Він відомий своєю високою ефективністю у зменшенні запалення та подразнення шкіри.

2. Використання рослинних компонентів: З літературних джерел було виявлено, що додавання рослинних компонентів, таких як лаванда та екстракт чорниці, до складу косметичних засобів може мати додаткові корисні властивості для шкіри, включаючи антиоксидантні та заспокійливі ефекти.

3. Ароматерапія: Дослідження показують, що ароматерапія з використанням лаванди може мати позитивний вплив на емоційний стан та загальний стан шкіри. Додавання лавандового аромату до мазі може створити приємний та релаксуючий ефект під час застосування.

4. Ефекти екстракту чорниці: Екстракт чорниці містить велику кількість антиоксидантів, які можуть допомогти захистити шкіру від вільних радикалів та запобігти передчасному старінню. Додавання екстракту чорниці може покращити антиоксидантні властивості мазі та надати їй додатковий захист для шкіри.

5. Попередні дослідження засобів для рук на основі бетаметазону: Літературний огляд також включав аналіз попередніх досліджень засобів для рук на основі бетаметазону. Ці дослідження демонстрували ефективність та безпечність використання таких засобів у лікуванні шкірних захворювань.

### **Висновок розділу 2:**

Розробка мазі для рук на основі бетаметазону була проведена з використанням сучасних методів фармацевтичної технології та наукового підґрунтя. Аналіз літературних джерел підтвердив доцільність використання бетаметазону в лікуванні шкірних захворювань, а також підтримку вибору рослинних компонентів, що покращують ефективність та естетичні якості продукту.

## РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ, ВДОСКОНАЛЕННЯ

### 3.1 Опис та порівняння препаратів на основі бетаметазону

Для зменшення запальних проявів дерматозів, чутливих до глюкокортикостероїдної терапії, таких як екзема та дерматити будь-яких типів (включаючи атопічну екзему та фотодерматит), червоний плесканий лишай, вузликове пруріго, дискоїдний червоний вовчак, ліпоїдний некробіоз, претибіальна мікседема та еритродермія.)

Нами було досліджено ряд препаратів з бетаметазоном, що дозволило нам вийти на кількості АФІ у складі вдосконалюваної рецептури:

1. Бетаметазон (Betamethasone): Форма: Мазь, крем, гель, лосьйон, спрей, розчин для ін'єкцій, таблетки Застосування: Шкірні захворювання (атопічний дерматит, псоріаз, екзема, кропив'янка), алергічні реакції, запальні захворювання (артрит, бурсит, тендиніт), захворювання шкіри голови (себорейний дерматит, псоріаз), захворювання очей (увеїт, кон'юнктивіт), захворювання носа (риніт, поліпи носа), захворювання шлунково-кишкового тракту (виразковий коліт, хвороба Крона), захворювання дихальних шляхів (астма, хронічна обструктивна хвороба легень), рак, аутоімунні захворювання Характеристика: Потужний кортикостероїд, зменшує запалення та імунну відповідь Побічні ефекти: Стоншення шкіри, синці, катаракта, пригнічення надниркових залоз, підвищення рівня цукру в крові

2. Бетаметазон дипропіонат (Betamethasone dipropionate): Форма: Мазь, крем, гель, лосьйон, спрей Застосування: Шкірні захворювання (атопічний дерматит, псоріаз, екзема, кропив'янка) Характеристика: Потужний кортикостероїд, зменшує запалення та імунну відповідь Побічні ефекти: Стоншення шкіри, синці, катаракта, пригнічення надниркових залоз, підвищення рівня цукру в крові

3. Бетаметазон валерат (Betamethasone valerate): Форма: Мазь, крем, гель, лосьйон, спрей Застосування: Шкірні захворювання (атопічний дерматит, псоріаз, екзема, кропив'янка) Характеристика: Потужний кортикостероїд,

зменшує запалення та імунну відповідь Побічні ефекти: Стоншення шкіри, синці, катаракта, пригнічення надниркових залоз, підвищення рівня цукру в крові

4. Целестодерм (Celestone): Форма: Мазь, крем, гель, лосьйон, спрей  
Застосування: Шкірні захворювання (атопічний дерматит, псоріаз, екзема, кропив'янка) Характеристика: Торгова назва препарату на основі бетаметазону дипропіонату Побічні ефекти: Стоншення шкіри, синці, катаракта, пригнічення надниркових залоз, підвищення рівня цукру в крові. Ми порівнювали ці препарати, для того щоб визначитись, яка активна речовина працює краще (табл. 3.1)

**Таблиця 3.1**

**Порівняння дерматологічних препаратів**

Препарат	Активна речовина	Концентрація	Показання до застосування	Протипоказання	Побічні ефекти
Бетаметазон Мазь	Бетаметазон	0,01%, 0,05%, 0,064%	Атопічний дерматит, псоріаз, екзема, кропив'янка, інші запальні захворювання шкіри	Інфекції шкіри, туберкульоз шкіри, вітряна віспа, герпес, відкриті рани	Стоншення шкіри, подразнення, свербіж, вугри
Бетаметазон Мазь	Бетаметазон	0,01%, 0,05%, 0,064%			
Бетаметазон валерат мазь	Бетаметазон валерат	0,01%, 0,05%, 0,1%			
Целестодерм мазь	Бетаметазон дипропіонат	0,05%, 0,064%			

Всі розглянені мазі на основі бетаметазону, представлені вище (табл. 3.1), мали схожі показання до застосування та протипоказання.

Різниця полягає в концентрації активної речовини, яка визначає силу дії препарату.

Мазі з більш низькою концентрацією (0,01%) підходять для лікування легких та помірних запальних захворювань шкіри.

Мазі з більш високою концентрацією (0,05%, 0,064%, 0,1%) застосовуються при більш тяжких станах.

### **3.2 Загальна характеристика мазей**

Мазі - м'яка лікарська форма, призначена для нанесення на шкіру, рани чи слизисті оболонки.

Мазі можна класифікувати за кількома категоріями:

За типом дисперсної системи:

- 1) Гомогенні мазі: Містять лікарські речовини, розчинені в основі.
- 2) Суспензійні мазі: Містять дрібнодисперсні частинки лікарських речовин, які рівномірно розподілені в основі.
- 3) Емульсійні мазі: Містять дві фази: водну та олійну, емульговані одна в одній.

- 4) Комбіновані мазі: Містять елементи декількох вищезазначених типів.

За консистенцією:

- 1) Мазі: Володіють м'якою, пластичною консистенцією.
- 2) Гелі: Мають желеподібну консистенцію, легко розподіляються по шкірі.
- 3) Лініменти: Рідкі або напіврідкі мазі, які легко наносяться.
- 4) Мази: Мають густу, в'язку консистенцію.

За типом основи:

- 1) Гідрофобні основи: Не змішуються з водою (наприклад, вазелін, ланолін).



2) Гідрофільні основи: Змішуються з водою (наприклад, полівініловий спирт).

3) Дифільні основи: Змішуються як з водою, так і з жирами (наприклад, ланолін, осередкова емульсія).

### **Гідрофобні основи**

Володіють яскраво вираженою ліпофільністю, тобто властивістю, як правило, повністю змішуватись з жирами, жироподібними речовинами чи розчинятись в них.

#### **Гідрофобні**

1) Жирні - анімальні жири, рослинні плантарні олії та гідрогенізати.

2) Вуглеводневі - Вазеліnum, парафіnum, петролят, вазелінове масло, нафталанна нафта, церизин.

3) Силіконові - Есілан-4, Есілон-5, Есілан-айросильна

### **Рослинні жири(олії)**

Застосовуються як добавки до твердих основ (жирів, восків, вуглеводів) утворюючи сплави м'якої консистенції.

### **Гідрофільні основи**

1) Гелі високомолекулярних вуглеводів і білків (ефіри целюлози, крохмальні, желатинові, агарові, колагенові, альгінової)

2) Гелі неорганічних речовин (бентоніту, аеросилу) Фітостеринові гелі, Поліетиленоксидні.

Речовини найрізноманітнішої хімічної природи, об'єднані загальною властивістю розчинятися або набухати в воді. Вони являють собою драгли високомолекулярних сполук (природні або синтетичні) або дисперсних гідрофільних глин.

За терапевтичним ефектом:

1) Протимікробні мазі: Боротьба з бактеріями, грибками або вірусами.

2) Протизапальні мазі: Зменшення запалення та болю.

3) Гормональні мазі: Містять гормони, які впливають на шкіру.

4) Антисептичні мазі: Усунення або пригнічення росту мікроорганізмів.

5)Ранозагоювальні мазі: Сприяють загоєнню ран.

6)Дерматологічні мазі: Лікування захворювань шкіри.

### **3.3 Вибір оптимальної форми бетаметазону**

Вибір оптимальної форми бетаметазону залежить від:

- Тяжкості захворювання
- Локалізації ураження
- Віку пацієнта
- Індивідуальних особливостей

Порівняння різних форм бетаметазону може бути корисним для визначення найбільш підходящого варіанту лікування для конкретного захворювання чи потреби пацієнта.

Тип застосування:

- Зовнішнє застосування. Креми та мазі для лікування запальних та алергічних реакцій на шкірі.

- Інгаляційне застосування. Аерозолі та розчини для лікування захворювань дихальних шляхів, таких як бронхіальна астма.

Швидкість дії:

- Креми та мазі можуть швидше поглиблюватися в шкіру та починати діяти на місцевому рівні.

- Інгаляційні форми можуть швидше потрапляти в системну циркуляцію через легені та починати діяти на дихальні шляхи.

Показання та застосування:

- Зовнішні форми застосовуються для лікування шкірних захворювань, таких як екзема, псоріаз, дерматити тощо.

- Інгаляційні форми використовуються для лікування захворювань дихальних шляхів, зокрема астми.

Побічні ефекти:

- Зовнішні форми можуть призводити до побічних ефектів на місці застосування, таких як розтягнення шкіри, атрофія тощо.

- Інгаляційні форми можуть мати побічні ефекти, пов'язані зі змінами в системних гормональних рівнях.

Зручність застосування - креми та мазі зазвичай легше застосовувати на малих ділянках шкіри та контролювати дозу.- Інгаляційні форми можуть бути зручнішими для застосування у пацієнтів з захворюваннями дихальних шляхів.

Вік пацієнта - деякі форми можуть бути більш підходящими для дітей або літніх людей залежно від типу та місця захворювання.

Для початку нашого вдосконалення мазі, ми візьмемо стандартний рецепт на основі бетаметазону. Це антисептична, пом'якшувальна мазь при сухій екземі, себорейному та атопічному дерматиту.

Betamethasone	1.22 mg
Cetylpyridinium	4.0 mg
Oleum mineral	200.0 mg
Cetostearyl alcohol	100.0 mg
Disodium edetate	10.0 mg
Aguae purificatae	1.0 g

Препарат випускається у формі мазі по 15 грам. Різні виробники можуть пропонувати препарат з різною вагою. для початку нашого вдосконалення мазі, розберемо кожний продукт окремо. для того щоб визначити їх співвідношення, та властивості між собою. Та покращити склад, зробити новий ще більше цікавіший дерматологічний засіб.

Почнемо ми з активних діючих речовин

- Бетаметазон
- Цетилпіридинію хлорид

### **Бетаметазон Властивості**

Білий або кремово-білий порошок без запаху, слабозчинний в воді, легкорозчинний в ацетоні, помірно — в етиловому спирті і хлороформі.  $M_m = 392,47$  Да. Точка плавлення —  $232\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $\log P$  (октанол-вода) = 1,94; розчинність в воді — 66,5 мг/л при температурі  $25\text{ }^\circ\text{C}$ .

### **Цетилпіридинію хлорид**

Порошок є четвертинною амонієвою сполукою та є активною хімічною речовиною. Антимікробна активність зумовлена взаємодією основних іонів цетилпіридинію з кислотними молекулами бактерій. Не рекомендовано змішувати з іншими антисептичними розчинами. Цетилпіридинію хлорид добре розчиняється у воді, спирті та деяких інших органічних розчинниках.

Не розчиняється у жирах та оліях. Температура плавлення - 126 °С.

### **Олія мінеральна**

Прозора, безбарвна або злегка жовтувата рідина. Масляниста на дотик.

Без запаху. Не розчиняється у воді. Розчиняється у жирах, оліях та органічних розчинниках.

Інертна: Не вступає в хімічні реакції з більшістю інших речовин.

Стабільна: Не окислюється і не розкладається при кімнатній температурі.

Водовідштовхувальна: Створює непроникний бар'єр для води.

Змашувальна: Зменшує тертя між двома поверхнями.

Захисна: Захищає шкіру і предмети від вологи та висихання.

Температура плавлення приблизно 20-30 °С.

### **Спирт цетостеариловий: властивості.**

Зовнішній вигляд Білий або злегка жовтуватий порошок або пластівці.

Воскоподібна текстура. Не розчиняється у воді. Розчиняється у спирті, оліях та органічних розчинниках. Допомагає змішувати воду та олію, створюючи емульсії.

Збільшує в'язкість рідин. Зменшує тертя між двома поверхнями. Захищає шкіру від висихання. Температура плавлення Приблизно 50-55 °С.

### **Етилендитетрамін натрію:**

Білий або злегка жовтуватий порошок. Кристалічна структура. Без запаху. Смак Солоний. Розчинність Добре розчиняється у воді. Не розчиняється у спирті та зв'язує і утримує іони металів, роблячи їх біологічно недоступними.

Зв'язує іони кальцію та магнію, що робить воду більш м'якою.

Нейтралізує вільні радикали. Плавкість 150-160 °С.

### **Вода очищена: властивості**

Прозора, безбарвна рідина. Без запаху. Без смаку. Добре розчиняється у будь-яких пропорціях з іншими рідинами. Без запаху: Не має запаху. Без смаку: Не має смаку. Нейтральна: Має рН 7,0. Температура плавлення: 0 °С (32 °F)

Розібравши весь склад стандартного рецепту мазі для рук з глюкокортикоїдами,

прийнято було рішення для вдосконалення ввести жири рослинної олії.

Для дослідження обрали кокосову, соняшникову, арахісову олію. Щоб більш детально дослідити та обрати найкращий складний. Для початку порівнюємо їх складову.

Кокосова олія - це олія, яку отримують з м'якоті кокосових горіхів. Вона має тверду, білу консистенцію при кімнатній температурі та приємний, трохи солодкий аромат. Кокосова олія багата на насичені жири, що робить її стійкою до окиснення та придатною для використання при високих температурах.

Арахісова олія - це їстівна олія, яку отримують з обсмажених насіння арахісу. Вона має приємний горіховий аромат і золотисто-жовтий колір. Арахісова олія багата на мононенасичені жири, що робить її корисною для здоров'я.

Соняшникова олія - це їстівна олія, яку отримують з насіння соняшнику. Вона має світло-жовтий колір, нейтральний запах і приємний смак. Соняшникова олія багата на поліненасичені жири, що робить її корисною для здоров'я.

Для того щоб визначити як олія буде себе поводити в розчині, першочергово потрібно було дослідити та порівняти її візуально (табл. 3.2). Кокосова підходить для сухої та чутливої шкіри, може використовуватись для захисту рук від шкідливого впливу навколишнього середовища.

Соняшникова підходить для всіх типів шкіри, використовується для зволоження та живлення.

Арахісова також підходить для всіх типів шкіри, використовується для зволоження, має приємний запах.

Таблиця 3.2

## Зовнішнє порівняння жирних олій.

Олія	Кокосова Олія	Соняшникова Олія	Арахісова Олія
Хімічний склад	Насичені жири (90%)	Полінасичені жири (60%), Мононенасичені жири (35%), насичені жири (10%)	Мононенасичені жири (57%), Поліненасичені (25%), насичені жири (18%)
Хімічний склад	Насичені жири (90%)	Полінасичені жири (60%), Мононенасичені жири (35%), насичені жири (10%)	Мононенасичені жири (57%), Поліненасичені (25%), насичені жири (18%)
Властивості	Антибактеріальні, протигрибкові, зволожуючі, захисні, зменшують запалення	Корисна для серця, знижує артеріальний тиск, зміцнює імунітет, захищає шкіру, має протизапальні властивості	Корисна для серця, знижує артеріальний тиск, зміцнює імунітет, захищає шкіру, має протизапальні властивості
Запах	Приємний, трохи солодкий	Нейтральний	Горіховий
Колір	Білий	Світло-жовтий	Золотисто-жовтий
Плюси	Довго зберігається, стійка до окиснення	Багата на вітамін Е, низький вміст насичених жирів	Багата на вітамін Е, приємний горіховий аромат
Мінуси	Високий вміст насичених жирів, може тверднути при кімнатній температурі	Може псуватися при впливі тепла, світла та кисню	Може бути не підходящою для людей з алергією на горіхи

Виходячи з таблиці порівнянь, може дати висновок, що кокосова олія має більш оптимальний склад, не маючи ніяких додаткових сильнодіючих алергенів, також має по собі оптимальний білий колір, який не змінить забарвлення нашого продукту, має приємний трішки солодкий запах, і до волі популярний на ринку.

Але є також недоліки, кокосова олія може зробити наш засіб ще густішим, при кімнатній температурі. Так як в нашому засобі вже є сильні основи, задля яких наш засіб є вже стійким. Тому важливо перевірити його технологічно, змішуючи його додатково з стійкою основою.

До уваги візьмемо Ланолін – це природний віск, який отримують із овечої шерсті. Він має м'яку консистенцію та жовтий колір. Ланолін часто використовується в мазях, оскільки він допомагає зволожити шкіру та зробити її м'якою.

Головна задача рослиною олією зволожити шкіру, а ланоліном зробити більш щільну консистенцію. Беремо ланолін та кокосову олію (1:2) (рис. 3.1)



**Рисунок 3.1 – Зразок проби №1**

Проба №1

Betamethasone	1,22 mg
Cetylpyridinium	4 mg
Lanolini	10,0
Coconut Oil	80,0

Виходячи з першої проби, ми отримуємо занадто густий засіб. Тому що при змішуванні ланоліну та кокосової олії, утворюється густа суміш, з малим концентратом жирності, бо при охолодженні, олія з рідкого прозорого стану,

перетворюється на густий білий. Це співвідношення часто використовують в кремах, але для нашого кінцевого результату це не підходить. Для ідеальної мазі проти екзем, має бути жирний залишок в кінці, навіть коли сама консистенція висохла на шкірі. Це потрібно для створення захисного помякшувального ефекту, це буде чудово для невеликих ран, бо бетаметазон буде як лікувальний глюкокортикостероїди, а цетилпіридинію хлорид як антисептик.

#### Проба №2

Betamethasone	1.22 mg
Cetylpyridinium	4.0 mg
Lanolini	10.0
Helianthi annui oleum raffinatum	80.0

При змішуванні ланоліну та соняшникової олії , суміш буде густою та липкою, подібно до вазеліну. Через додавання порошків діючої речовини, лапкість трішки притуплюється. Ланолін є чудовим зволожуючим засобом, а соняшникова олія допомагає утримувати вологу в шкірі, також можна використовувати як захисний бар'єр для шкіри.

Краща пропорція ланоліну та соняшникової олії 1 частина ланоліну: 2 частини соняшникової олії. Ця пропорція дасть легкий зволожуючу мазь, яка добре підходить для щоденного використання.

Оптимальним рішенням для нашої роботи є вибрати Соняшникову олію, вона має нейтральний запах, та менше ризиків для отримання алергічної реакції і побічної дії, також має доступну ціну, та на неї немає дефіциту в країні. З приводу Ланоліну, обирали одразу, тому що потрібна була тверда основа, а так як ми використовуємо сильний глюкокортикостероїд , бетаметазон не розчинний у жирах, тому в аптечних умовах, обов'язковим для виготовлення, також має бути вода очищена.

Кінцевий склад набув наступного вигляду:

Betamethasone	1.22 mg
Cetylpyridinium	4.0 mg
Lanolini	10.0 g



Helianthi annui oleum raffinatum	80.0 g
Aguae purificatae	1.0 g

### **3.4 Опис технології виробництва лікарського засобу**

Процес виготовлення мазі передбачає послідовний багатостадійний виробничий процес, включаючи підготовку сировини та пакування, приготування фармацевтичної основи, фасування у баночку, а також маркування та пакування у вторинну упаковку. Забезпечення якості лікарських засобів має відповідати вимогам Державної фармакопеї України.

Технологічний процес виробництва у формі мазі складається з наступних стадій

#### **Стадія 1. Підготовка**

Першій стадії ми підготували сировини кожного компоненту, зважуємо окремо спочатку сипучі (Бетаметазон, Цетилпіридин) далі (ланолін) далі (олія та вода). Далі переходимо на студію 2.

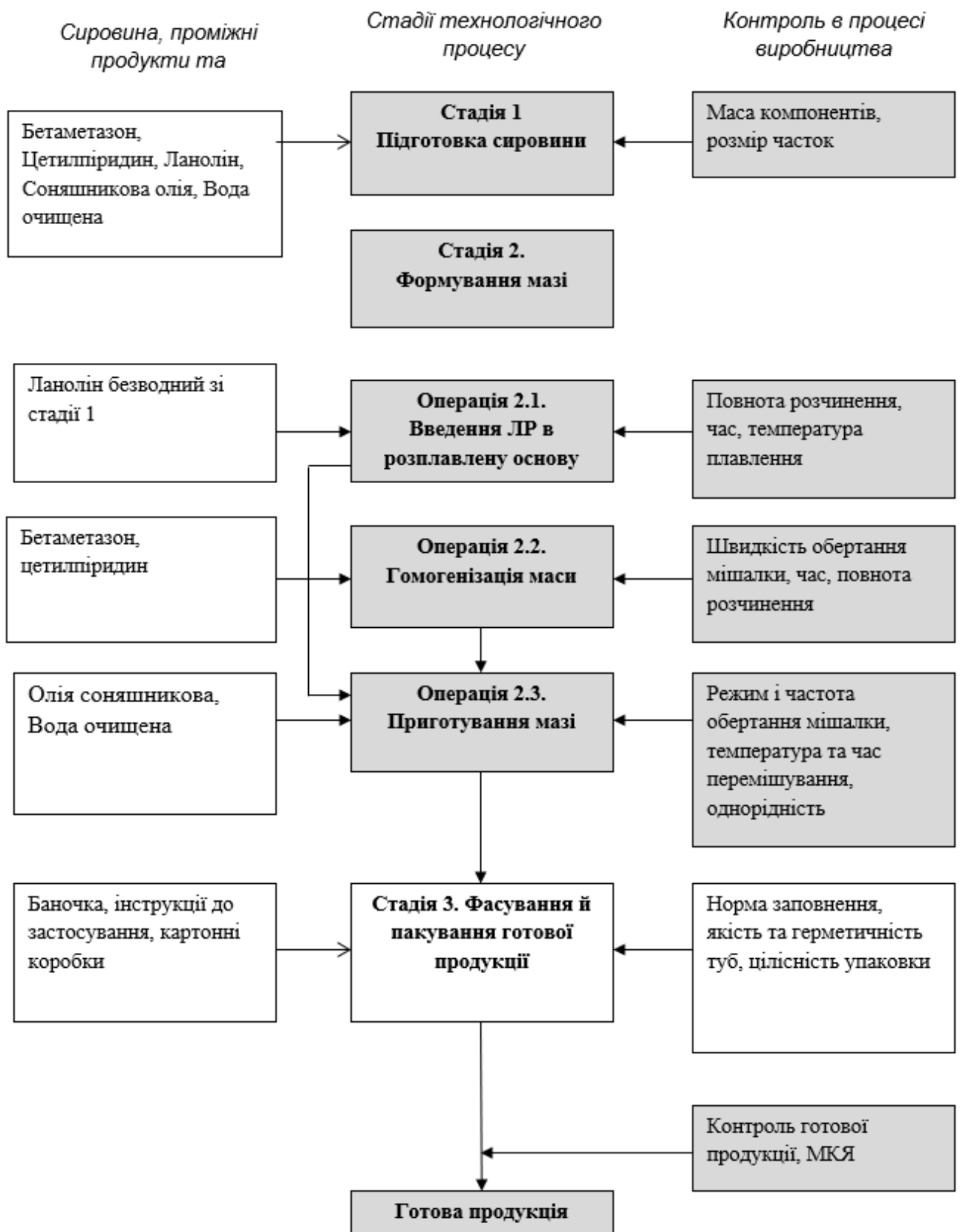
#### **Стадія 2. Отримання мазі**

Відважену та попередньо подрібнені ланоліновій основі, розплавляємо на водяній бані. Приготовану основу направляють на операцію 2.2 Гомогенізація мазі. Операція 2.2. Гомогенізація мазі. До напівохолодженої основи додають раніше відважені компоненти подрібнені бетаметазон та цетилпіридин. Операція 2.3 Приготування мазі .Після гомогенізації основи додаємо раніше відважені компоненти Олію Соняшникову та воду очищену. Отриману мазу передаємо на стадію 3. Фасування й пакування готової продукції.

#### **Стадія 3. Фасування й пакування готової продукції.**

Процес фасування лікарського засобу в баночку може відрізнитися залежно від конкретного препарату, виробника та типу упаковки.

Підготовка: Баночка чиста, суха та стерильна. Маркування: На баночки наноситься етикетка з необхідною інформацією, такою як назва препарату, дозування, дата виготовлення та термін придатності. Укупорювання: Баночки щільно закриваються кришками, пробками або іншими типами ущільнень.



**Рисунок 3.2 – Технологічна схема виготовлення мазі**

Контроль якості: Готову баночку перевіряємо на наявність дефектів, правильне дозування та маркування. Упаковки заповнені та запечатані баночки

упаковуюються в коробки або інші захисні ємності для транспортування та зберігання.

### **3.5 Контроль якості готової мазі**

Лікарська мазь повинна відповідати вимогам державної фармакопеї України.

Перед випуском в обіг кожна серія мазі повинна бути проконтрольована та сертифікована.

#### **Упаковка та маркування:**

Лікарська мазь повинна бути упакована в первинну та вторинну упаковку, що відповідає вимогам до упаковки лікарських засобів.

На первинній та вторинній упаковці повинна бути нанесена маркування, що містить інформацію про склад, дозування, спосіб застосування, термін придатності, умови зберігання тощо.

#### **Реалізація:**

Лікарська мазь може реалізовуватися через аптеки та аптечні кіоски, що мають ліцензію на продаж лікарських засобів.

Відпуск лікарської мазі з аптеки може здійснюватися за рецептом або без рецепта, залежно від її складу та показань до застосування.

#### **Стандарти стосуються реалізації лікарської мазі в Україні:**

Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 "Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки";

ДСТУ 42-4.5:2020 "Лікарські засоби. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек";

Наказ МОЗ України № 428 від 04.04.2018 "Про затвердження Порядку державної реєстрації лікарських засобів";

Наказ МОЗ України № 752 від 23.07.2008 "Про затвердження Правил добрих практик виробництва лікарських засобів".

Відповідно до вказівок ДФ України усі мазі необхідно зберігати в прохолодному закритому від світла місці, в добре закупорених банках.

## Упаковка мазей

Фасують, упаковуюють і відпускають.

Мазь переносять зі ступки в контейнер за допомогою шпателью і целулоїдної пластинки, мазь спочатку збирають з пестика, а потім зі стінок ступки.

## ЗБЕРІГАННЯ

1) Мазі заводського

виробництва зберігають відповідно до маркування близько двох і більше років.

2) Мазь приготівлені в виробничій аптеках як наша, може зберігатись не більше 10 днів після відкриття при температурі не вище 25 градусів, або в холодильнику з 3-5 градусів.

## Етапи створення назви:

Бета-квіт:

В цій назві "Бета" може бути короткою назвою для бетаметазону, що нагадує про його присутність у препараті. "Квіт" може підкреслювати природність та ефективність препарату, а також його здатність створити благоприятне середовище для шкіри, схоже на квітучий сад (рис.3.3).



Рисунок 3.3 - Кінцевий вигляд Мазі

## Вимоги до якості лікарських форм для мазей

Метод контролю	Вимога	Опис
Зовнішній вигляд	Мазь повинна бути однорідною, без грудок, щілин та сторонніх включень. Колір мазі повинен відповідати зразку.	Візуальна оцінка однорідності, відсутність грудок, щілин та сторонніх включень.
Консистенція	Мазь повинна мати відповідну консистенцію, що залежить від її складу та призначення. Наприклад, мазь для очей повинна бути м'якою, а мазь для суглобів - більш твердою.	Визначення консистенції мазі за допомогою пенетрометра.
В'язкість	В'язкість мазі повинна відповідати нормам, встановленим для даної групи препаратів.	Вимірювання в'язкості мазі за допомогою віскозиметра.
pH	pH мазі повинна знаходитися в межах, встановлених для даної групи препаратів.	Визначення pH мазі за допомогою pH-метра.
Розчинність	Мазь повинна розчинятися або емульгуватися у відповідному середовищі (вода, олія) згідно з інструкцією.	Перевірка розчинності мазі у воді та олії.
Однорідність	Мазь повинна бути однорідною по всьому об'єму упаковки.	Визначення однорідності методами візуального контролю або аналізу розміру частинок.
Захист від мікробів	Мазь повинна бути стійкою до мікробного обсіменіння протягом терміну придатності.	Перевірка стійкості до мікробного обсіменіння за допомогою методів мікробіологічного контролю.
Упаковка	Упаковка повинна бути герметичною, щоб захистити препарат від впливу зовнішнього середовища.	Перевірка герметичності та цілісності упаковки.
Маркування	Маркування повинна відповідати вимогам чинної нормативної документації.	Перевірка відповідності маркування мазі вимогам чинної нормативної документації.

### **Висновок до 3 розділу:**

У третьому розділі були висвітлені основні аспекти технології вдосконалення мазей. Розглянуто загальні правила та принципи приготування, а також детально описані технологічні етапи, визначення складу мазі, вибір компонентів та їх співвідношення, санітарно-гігієнічні норми, правила роботи з лікарськими речовинами, використання обладнання.

## **ВИСНОВКИ**

1. Було здійснено аналіз складу та технології виготовлення та виробництва м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування із бетаметазоном.
2. Експериментальним шляхом було розроблено склад основи для мазі з бетаметазоном.
3. Проведено формування технологічної схеми для виготовлення мазі з бетаметазоном, в екстемпоральних умовах.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Іванченко В. Ю., Шумейко М. В., та інші. Виготовлення мазі з бетаметазоном у сучасній виробничій аптеці // Global science: prospects and innovations. Proceedings of the 10th International scientific and practical conference. Cognum Publishing House. Liverpool, United Kingdom. 2024. Pp. 180-182. URL: <https://sci-conf.com.ua/x-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-global-science-prospects-and-innovations-23-25-05-2024-liverpul-velikobritaniya-arhiv>
2. Ly S, Amici JM. Role of betamethasone valerate 2.250 mg medicated plaster in the treatment of psoriasis and other dermatological pathologies: a review. *Drugs Context*. 2023 Aug 20;7:212539. doi: 10.7573/dic.212539. PMID: 30151017; PMCID: PMC6104053.
3. <https://moz.gov.ua/>
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
5. <https://tabletki.ua/uk/>
6. <https://www.ukrstat.gov.ua/>
7. <https://duieih.kiev.ua/>
8. <https://vseosvita.ua/library/likuvalno-kosmetychni-mazi-mazi-linimenty-pasty-zavodskoho-vyrobnytstva-652706.html>
9. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1300/mazi>
10. <https://dpss.gov.ua/> Центр фармацевтичної інформації та фармацевтичної освіти
11. [https://youcontrol.com.ua/catalog/company\\_details/32509108/](https://youcontrol.com.ua/catalog/company_details/32509108/)
12. <https://vseosvita.ua/library/mazi-mazevi-osnovy-homohenni-mazi-65102.html>
13. <https://atl.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2016/10/Дерматологические-прописи.pdf>
14. <https://en.wikipedia.org/wiki/Betamethasone>
15. <https://www.nhs.uk/medicines/betamethasone-skin/>



16. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/betamethasone-sodium-phosphate-and-betamethasone-acetate--injection-route/before-using/drg-20425905>
17. Державна фармакопея України у 3-томах X.: Вид-во: «Рірег» 2014.
18. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу "Бетаметазон" (Інструкція № 1/13084-02 від 16.05.2002 р.)
19. Кучер, В. І. "Захворюваність військовослужбовців Збройних сил України на хвороби шкіри та підшкірної основи." Український журнал дерматології, венерології, косметології 2 (2016): 31-34.
20. Шеке́ра О.Г. Стратегічний курс медичного забезпечення збройних сил країн НАТО // <http://nato.pu.if.ua/journal/2009/2009-38.pdf>.
21. Aiello AE, Lowy FD, Wright LN та ін. Метицилін-стійкий *Staphylococcus aureus* серед ув'язнених і військовослужбовців США: огляд і рекомендації для майбутніх досліджень. *Lancet Infect Dis* . 2016 рік; 6 ( 6):1-21. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70491-1.
22. Morrison SM, Blaesing CR, Millar EV та ін. Оцінка стратегій профілактики інфекцій шкіри та м'яких тканин, стійких до метициліну *Staphylococcus aureus*, у військовому навчальному центрі. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2023 рік; 34 ( 8 ):841-843. doi: 10.1086/671278.
23. Stahlman S, Williams VF, Oh GT та ін. Інфекції шкіри та м'яких тканин, активний компонент, Збройні сили США, 2013-2016. *Msr*. 2017;24(7):
24. Tang CF, Paz-Alvarez M, Pudney PDA, Lane ME. Characterization of piroctone olamine for topical delivery to the skin. *Int J Cosmet Sci*. 2023;45(3):345-353. doi:10.1111/ics. 12839
25. Awad ME, López-Galindo A, Setti M, El-Rahmany MM, Iborra CV. Kaolinite in pharmaceuticals and biomedicine. *Int J Pharm*. 2017;533(1):34-48. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.09.056
33. Farinon B, Molinari R, Costantini L, Merendino N. The seed of industrial hemp (*Cannabis sativa* L.): Nutritional Quality and Potential Functionality for Human Health and Nutrition. *Nutrients*. 2020;12(7):19
26. Published 2020 Jun 29. doi: 10.3390/nu12071935
34. Шматенко О., Підлісний О., Приходько Т., Соломенний А., Пригула Р., Семенченко Г.,

Тахтаулова Н. (2020). Технологічні аспекти створення м'яких лікарських форм для лікування гнійних ран. Український військово-медичний журнал, 1 (1), 50-63. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-050](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-050).

27. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. - Вид. 2-ге, випр.. та допов. Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. - 486 с. : іл.».

28. МОЗ України. (2020). СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Настанова «Технологічний процес. Документація». Київ, Україна: МОЗ України. 42 с.

29. МОЗ України. (2016). СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 Настанова «Лікарські засоби. Валідація процесів». Київ. Україна: МОЗ України(23 с).

30. МОЗ України. (2011). СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. «Настанова. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q 9). Київ, Україна: МОЗ України (35 с.).

31. МОЗ України. (2011). СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. «Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q 10)». Київ, Україна: МОЗ України (24 с.) МОЗ України. (2020). СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

## ДОДАТКИ



Рисунок А.1 – Сертифікат учасниці конференції

## SUMMARY

The treatment of dermatological diseases requires an integrated approach, taking into account not only pharmacological aspects, but also consumer and patient needs for convenient and aesthetic use, while minimizing the content of excipients of synthetic origin, non-hypoallergenic conditions and other defects in the composition, primary and secondary packaging.

**KEYWORDS:** ointment technology, betamethasone, pharmaceutical manufacturing, extemporaneous technology, dermatological product.

The prevalence of dermatologic diseases is associated with various factors and most often has a multifactorial genesis and a multivector course. The statistics of dermatologic diseases in Ukraine and the world are similar. However, the specifics of therapy exist in each individual country or region for ethnic, cultural, religious, national and economic reasons. Ukrainian pharmaceutical practice includes two production segments that can meet the need for dermatological products, namely industrial production and pharmacy manufacturing. Serial production is aimed at an average therapy regimen. Extemporaneous technology is an individual elite solution aimed at providing assistance to a specific patient with the highest individual effectiveness. Therefore, taking into account the peculiarities of the technology of manufacturing betamethasone ointment in a modern manufacturing pharmacy is relevant and requires careful study.

The aim of this work was to review modern approaches in the extemporaneous technology of betamethasone products. This goal was achieved by solving the problem of improving the composition of finished products and formulations of ointments with betamethasone. Given the low solubility of the active pharmaceutical ingredient (API) betamethasone in all pharmaceutical non-aqueous solvents, the technology that could be used to introduce it into a soft dosage form (SDF) involved emulsification.

Formation of MLF from APIs, the introduction of which requires emulsification, is possible in various ways, but extemporaneous technology involves limitations in terms of means and methods. Therefore, we considered and successfully implemented the introduction of betamethasone into an ointment-emulsion using lanolin and

beeswax. The main constituents of the base of the above-mentioned MLF were oils of natural origin approved for medical use, the articles of which are given in the State Pharmacopoeia of Ukraine, second edition and its Supplements, which are traditionally used in extemporaneous technology. The latter characteristic made it possible to foresee the possibility of reproducing such a composition in all modern industrial pharmacies in Ukraine. Thus, based on our own research, experimental results and scientific literature data indicating the effectiveness of betamethasone dosage and external use, we have developed and experimentally reproduced the composition of emulsion-type ointment with betamethasone, based on natural, natural oils with lanolin and beeswax, which can be manufactured in a modern pharmacy with appropriate production facilities, which will meet the needs of patients with various forms of dermatitis sensitive to synthetic.