

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра аптечної та промислової технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА

На тему: Розробка технології лікарської форми для профілактики
«траншейної стопи»

Виконала: здобувачка вищої освіти 3 курсу, групи 118Б1Б

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Мовчан Анастасія Олександрівна

Науковий керівник: к. фарм. н, доцент Шумейко М.В.

Рецензент:

Київ-2023

ЗМІСТ

	стор.
ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СІМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ «ТРАНШЕЙНОЇ СТОПИ».....	6
1.1 Причини та умови появи симптомів "траншейної стопи".....	6
1.2 Профілактика та лікування "траншейної стопи".....	7
1.3 Профілактика інфекційних захворювання на різних стадіях "траншейної стопи".....	10
Висновки розділу 1.....	14
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	15
2.1 Матеріали та субстанції.....	15
2.2 Методи.....	16
2.2.1 Метод визначення однорідності вмісту.....	17
2.2.2 Метод диференційного визначення розмірності окремих частинок порошку.....	18
Висновки розділу 2.....	19
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ ПОРОШКУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ «ТРАНШЕЙНОЇ СТОПИ».....	20
3.1 Вибір типу лікарської форми для засобу профілактики «траншейної стопи».....	21
3.2 Вибір складу основи для засобу профілактики «траншейної стопи».....	25
3.3 Вибір активних компонентів засобу профілактики «траншейної стопи».....	30
3.4 Технологічна схема одержання засобу профілактики.....	33
3.4.1 Технологія виготовлення в умовах виробничої аптеки	34
3.4.2 Технологія виробництва засобу профілактики «траншейної стопи».....	41
Висновки розділу 3.....	46
ВИСНОВКИ.....	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	48
ДОДАТКИ.....	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт;

БАР – біологічно-активна речовина;

ДФУ - Державна Фармакопея України;

КЯ - контроль якості;

ПАР – поверхнево-активна речовина;

ТС - «траншейна стопа»;

г - грам

ВСТУП

Виникнення більшості захворювань пов'язане з порушення тих чи інших правил та норм особистої або колективної гігієни. Ступінь ураження кожним захворюванням буде залежати від швидкості реакції на ті симптоми, що супроводжують захворювання. Але у певних ситуаціях реагування на симптоматику не можливе, наприклад в умовах відсутності часу чи обставин, які б дозволяли приділити час особистому і особливому. Війна, що точиться у нашій країні саме така обставина.

Прояви перших симптомів "окопної..." або "траншейної стопи" (ТС) можуть бути доволі сумнівними і сприйматися як результат втоми від тривалої ходьби чи бігу, яка супроводжувалася світінням чи іншим фактором вологи. На перший погляд, візуалізація виявляє лише незначне зморщення шкіри на ступнях, іноді аж до щиколоток. і лише досвідчене око санінструктора чи парамедика може виявити перші симптоми хвороби лікування якої буде тривалим та не завжди абсолютно ефективним.

Кожен спеціаліст або людина із життєвим досвідом розуміють, що попередження хвороби є на багато розумнішим кроком ніж лікування, тривалість якого має багато змінних. тому розробка засобу профілактики "траншейної стопи" лишається і досі актуальним.

Метою нашої роботи була розробка засобу для профілактики появи симптомів та попередження розвитку "траншейної стопи".

Досягнення поставленої мети досягалося шляхом вирішення наступних завдання:

1. Вивчити світовий досвід попередження та розробки засобів профілактики "траншейної стопи".
2. Здійснити розробку технології виготовлення та виробництва засобу профілактики "траншейної стопи".
3. Сформувати технологічну блок-схему виготовлення та промислову технологічну схему виробництва засобу профілактики «траншейної стопи».

Практична новина одержаних результатів складалася здійснення узагальнення відомостей про перебіг захворювання та вивчення способів профілактики, що лягло в основу розробки складу засобу профілактики некрозу тканин стопи, який виникає при тривалому перезволоженню тканин стопи при низьких, але не зимних температурах.

Науково новизна одержаних результатів підтверджується публікацією матеріалів роботи у матеріалах науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О.Богомольця «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», 19-20 грудня 2023 року м. Київ та III міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», присвячена 100-річчю з дня народження Д.П.Сала, 24 листопада 2023 р., Харків.

РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СПОСОБИ ПРОФІЛАКТИКИ

Проблеми, що виникають у людей, що перебувають в умовах підвищеної вологості, високої інтенсивності фізичного навантаження, що супроводжується значними спітнінням можуть бути доволі різними. Може спостерігатися, зневоднення, ураження різноманітними волого залежними мікроорганізмами, приваблені запахом тіла комахи намагатимуться "взяти своє", грибкові культури теж не лишатимуться осторонь. Однак перелічені проблеми, радше тропічного чи теплого клімату і супроводжуються специфічними для певних, але кліматично відмінними від нашої території особливостями. Хоча варто зазначити, що нас такі умови теж можуть хвилювати, але наявність холодних циклонів узимку та навесні чи восени, антициклонів в і самі сезони характеризують наш клімат, як такий, що створює значно більших проблем для змочених тканин тіла, особливо обгорнутих у тісну паганопротірювану амуніцію та взуття. Літо часто краща пора по відношенню до можливої появи "траншейної стопи", бо дозволяє просушити, хоча б і не тривало, свої одяг та взуття, попросувати шкарпетки та нижні сорочки. З настанням вологої та холодної полоси у погодних реаліях, позбавляє людей від можливості попросувати та попросувати чи обсушитися, а зниження температури до 5-10 теплих градусів ускладнює всі названі проблеми.

1.1 Причини та умови появи симптомів "траншейної стопи"

Кожен турист знає, що першою причиною появи проблем із ступнями - це не правильно підібрані взуття та білизна. Наступною системою проблем, звичайно, є погода та рельєф місцевості (наявність боліт, дрібних водойм, калюж тощо). У випадку з бойовими умовами включено всі названі вище фактори одночасно, з умовою, що не можна повернутися у теплий спокій по

бажанню. Тому потрібно розуміти, що буде свідченням появи проблеми та її розвитку в умовах, коли дослухатися до себе.

Перші симптоми "траншейної стопи" можуть бути подібними симптомам обмороження, а саме відчуття поколювання та свербіж у зоні впливу факторів, що спричиняють розвиток захворювання. На наступному етапі перебігу розвитку захворювання може спостерігатися прогресуюче оніміння, що може перемежовуватися або призводити до болю. [1, 2]

Прогресуюча симптоматична картина при траншейній стопі у спостереженні характеризується почервонінням або посинінням, що спричинено погіршенням кровопостачання у кінцівках, особливо у ділянках ураження. [1,16]

У разі неможливості усунути подразнюючі або ушкоджуючих факторів, які спричиняють захворювання може спостерігатися поява набряки та поява смороду гнилісного типу, що пов'язано з мацерацією тканин та м'язів, при глибокому ураженні, що можливе три тривалому, або періодичному, але глибокому і безперервному підпадинню під ушкоджуючі фактори.

Часто, при не занедбаних випадках зберігається чутливість до теплового впливу, яка може перекриватися власним теплом, що є симптомом ендотермічного перебігу деструктивних явищ у тканинах, або іншими причинами. [1,3,17]

Запущені випадки траншейної стопи можуть характеризуватися появою папул, пухирів або відкритих язв з яких буде точитися ексудат, у окремих випадках будуть сухі виразки, що матимуть відразливий запах. Ці прояви можуть бути або свідченням інфекційного ураження, або симптоматичною передумовою до зниження опірної функції організму в області уражених кінцівок, яке призведе до інфікування. За умов повернення чутливості кінцівок може спостерігатися, зуд, гострий короткотривалий або тривалий біль, з іррадіацією в межах кінцівки. [4,18]

Таким чином серед причин які є факторами виникнення «траншейної стопи» можна виділити, у якості основного, несприятливі умови, порушення

гігієни спричинених різними явищами. А серед факторів ризику різноманітні збудники інфекційних захворювань грибкового типу що можуть виникати унаслідок появи сприятливих умов для розвитку відповідної патогенної культури. Власне такі обставини спонукали нас до з'ясування способів профілактики та лікування зазначеного захворювання.[19-24]

1.2 Профілактика та лікування "траншейної стопи"

На жаль у більшості випадків запущеного захворювання «траншей на стопа» лікування буде зводитись здебільшого до симптоматичної терапії, а в окремих випадках може призвести до хірургічного втручання з метою усунення тканин які були піддані деградації, для запобігання розповсюдження токсичного та інфекційного ураження на інші тканини, які знаходяться близько до джерела ураження та на певній відстані.

Якщо не розглядати питання занехаяних форм даного захворювання, розглядати позитивну перспективу по виліковуванню або профілактиці, то виникає необхідність з'ясувати, що можна віднести до терапії, а які заходи та засоби можна віднести до профілактичних компонентів.

Власне для розподілу на лікувальні профілактичні засоби можна використовувати Фактор появи чи відсутності на поточний момент первинних симптомів та зовнішніх проявів захворювання. Що стосується базових правил профілактики їх можна звести до дотримання загальноприйнятих умов особистої гігієни, що полягають у запобіганні можливості появи факторів які можуть спричинити «траншейну стопу». Відповідності до відкритих джерел, парадників, які розповсюджують засоби масової інформації та інструктори необхідно створити умови та здійснювати маніпуляції наступного типу:

- уникати впливу холоду та вологи;
- не масажувати Та не натирати снігом уражені кінцівки (таке може призвести до збільшення травмування);
- обсушити кінцівки, зігріти тулуб та дати стопам пасивно розігрітися самостійно;

- зберігати уражені кінцівки в прохолодних (при технічному перевітрюванні, для обсихання);
- не занурювати уражену стопу у теплу або гарячу воду;
- створити умови перевітрювання для стопи шляхом її підняття;
- забезпечити максимально ранню мобілізацію для запобігання тривалій нерухомості;
- уникати травмування;
- забезпечити знеболювання при використанні амітриптиліну у дозі 50-150 мг;
- при появі на поверхні стопи пухирців їх необхідно зберігати цілими при руйнуванні необхідно здійснити ретельно обробку;
- системні антибіотики та профілактика правцю при наявності нежиттєздатних тканин;
- мацерована або ушкоджена шкіра повинна підлягати топічним антибактеріальним заходам. [5]

Для запобігання виникненню траншейної тропи можна дотримуватися наступних правил:

- уникати холоду та вологих умов, або обмежити їх вплив;
- вдягати одяг який забезпечує термозахист, але не стискає;
- носити водонепроникне взуття яке не стискає та регулярно змінювати шкарпетки, для забезпечення сухості ніг;
- залишатися активними для забезпечення адекватного кровообігу в кінцівках;
- за можливості уникати недоїдання, зневоднення та втоми.[5]

Дотримання наведених заходів може дозволити уникнути ускладнень, що пов'язані із розвитком «траншейної стопи». Однак при появі вже невідкладних і невідворотних симптомів деструкції необхідно застосовувати більш серйозні засоби що повинні захистити організм в цілому від впливу токсичних факторів, які виникають унаслідок руйнування тканин. Хірургічне

вирішення проблеми даного захворювання знаходиться у межах загальної хірургічної мутаційної практики та вимагає підтримки після здійснення відповідних маніпуляцій. Ці заходи є стандартними при забезпеченні ампутаційної практики тому в подальшому ми їх не розглядали.

Окремої уваги може заслуговувати супровідні проблеми які пов'язані із розвитком захворювання. В першу чергу пов'язані з ураженням пошкоджених тканин інфекційними факторами, що можуть призвести до розвитку різноманітних захворювань, вплив яких може розповсюджуватися не лише місцево а і у віддалені ділянки організму. Тому вивчення заходів попередження інфікування тканин та фармацевтичних засобів які для цього можуть використовуватися ми і вивчали.

1.3 Засоби профілактика та лікування інфекційних захворювання на різних стадіях "траншейної стопи"

Серед факторів які можуть викликати ускладнення при захворюванні «траншейна стопа» необхідно виділити окремі інфекційні компоненти, що викликають найбільшу небезпеку. Така небезпека буде пов'язана з можливістю інфікування не лише місцевого а й всього організму, або у випадку місцевої локалізації ураження токсичними факторами що виникають внаслідок продуктивного розвитку збудників інфекції. Одним із найтоксичніших факторів можна вважати продукти що утворюються внаслідок ураження грибковими захворюваннями. Абсолютне повне позбавлення від ймовірності ураження грибковим захворюванням майже неможливо, особливо в умовах обмеження заходів гігієни що можуть бути здійснені. Відсутність можливості елементарного миття ніг на регулярній основі та надання відпочинку шкірі може призвести до розвитку різноманітних грибкових захворювань, що є типовими для звичайних побутових умов і можуть не викликати значного дискомфорту за умов регулярного гігієнічного догляду але створюватимуть проблеми в екстремальних умовах. Щодо інфекційних уражень бактеріальною та вірусною Флорою весь їх обсяг піддати профілактиці, майже, неможливо,

але забезпечити несприятливі умови для формування середовища для їх розвитку може бути простішим у порівнянні із грибковими збудниками, що пов'язане з необхідністю певних термічних умов для розвитку цих організмів. Грибкові збудники значно невибагливіші у порівнянні з іншими та для їх розвитку необхідно лише середовище, волога та температурний режим вищий за нуль. Тому вивчення можливості профілактики грибкових уражень та їх лікування може бути актуальнішою в порівнянні з іншими.

Світовий ринок фармацевтичних засобів протидії ураження грибковим захворюванням кінцівок доволі насиченої різноманітними компонентами що можуть забезпечити, як профілактику, так і лікування при ураженні різноманітними збудниками. Однак їх асортимент, часто, представлений засобом які не будуть актуальні при екстремальних умовах. Так на графіку, що наведено на рисунку 1.1, відповідно до даних рисунка А.1, наведені основні типи лікарських форм, які можуть бути застосовані при лікуванні грибкових захворювань кінцівок і що реалізується вільно у фармацевтичній мережі України.

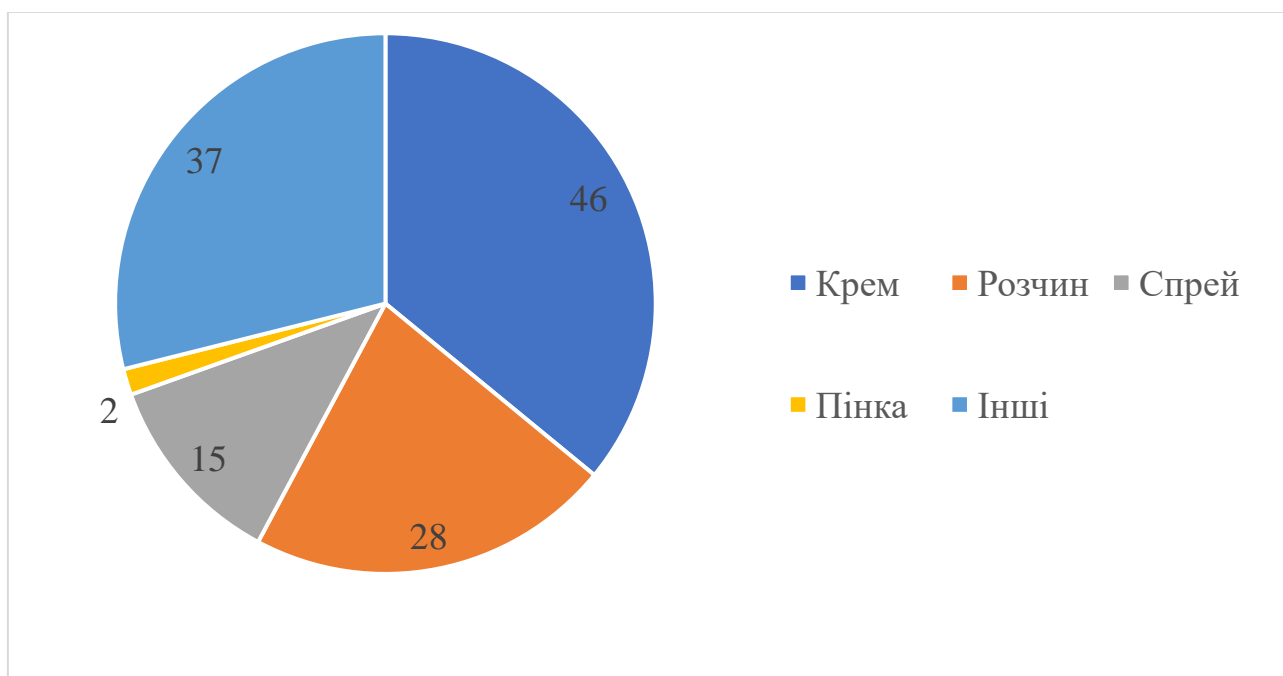


Рисунок 1.1 – Номенклатура лікарських форм протигрибкових засобів для місцевого застосування

Звичайно вважати місцеву терапію при такому захворюванні, як «траншейна стопа» та сподіватися на її абсолютно ефективність недоречно.

При застосуванні засобів боротьби із захворюванням викликаними грибковими агентами контамінації може бути ефективно і системне застосування препаратів які будуть знищувати збудник та поліпшувати перебіг захворювання до повного виліковування. Вітчизняний фармацевтичний ринок забезпечує протигрибковими засобами споживачів у доволі повному об'ємі. Але необхідно враховувати, що протигрибкова терапія здійснюється не лише для лікування місцевих уражень, і тим більше кінцівок. Тим не менш асортимент протигрибкових засобів які застосовуються внутрішньо для боротьби із ураженням та нігтів має широку лінійку, хоча і представлена вона здебільшого лікарськими формами оромокозного типу. На рисунку 1.2 представлені зразки препаратів які використовуються внутрішньо при захворюваннях нігтів та шкіри уражених грибковими збудниками кому відповідно до даних одержаних на фармацевтичному генераторі Tabletki.ua.

The screenshot shows the Tabletki.ua website interface. At the top, there is a green header with the logo and the text 'TABLETKI.UA'. Below the header, the search results are displayed under the heading 'Від грибка нігтів, шкіри'. It indicates '12 РЕЗУЛЬТАТІВ ПО ЗАПИТУ'. A green filter bar is present with the text 'Протигрибкові для внутрішнього застосування'. Below this, a list of drugs is shown with checkboxes and the number of results for each. The list includes: Гризеофульвін (1), Екзифін (1), Ламізил (1), Ламікон (1), Ламіфен (1), Мікофін (1), Тербізил (2), Тербінафін (1), Тербінафін Др. Редді'с (1), and Тербінафін-КВ (1).

ТОРГОВА НАЗВА	Кількість
<input type="checkbox"/> Гризеофульвін	(1)
<input type="checkbox"/> Екзифін	(1)
<input type="checkbox"/> Ламізил	(1)
<input type="checkbox"/> Ламікон	(1)
<input type="checkbox"/> Ламіфен	(1)
<input type="checkbox"/> Мікофін	(1)
<input type="checkbox"/> Тербізил	(2)
<input type="checkbox"/> Тербінафін	(1)
<input type="checkbox"/> Тербінафін Др. Редді'с	(1)
<input type="checkbox"/> Тербінафін-КВ	(1)

Рисунок 1.2 – Номенклатура лікарських засобів протигрибкової дії для внутрішнього застосування

У дійсності перелік наведений на рисунку 1.2 не є абсолютно повним, однак на момент проведення дослідження відповідний генератор рекомендував

Саме ці засоби для здійснення протигрибкової терапії при ураженні нігтів та шкіри кінцівок.

Здійснюючи моніторинг зразків засобів, які використовуються для протигрибкової терапії шкіри та нігтів на зацікавили компоненти, що можуть бути введені до складу лікарських форм застосування яких. Можливо в екстремальних умовах, до засобів які в екстремальних умовах можуть себе зарекомендувати більш ефективними ми відносили ті що не потребують окремих умов та дозволяють використовувати їх безпосередньо на марші без здійснення тривалих заходів по використанню та одержанню ефекту. Оскільки історична практика профілактики «траншейної стопи» свідчить про можливість використання порошоків, що будуть підсушувати шкіру та стимулювати місцевий кровообіг кінцівок. Використання композицій з м'якими компонентами, різними розчинниками, які потребують специфічної тари, нестандартних умов аплікації тощо можуть бути незручними та неефективними.

Серед активних фармацевтичних інгредієнтів які застосовуються з метою протигрибкової терапії шкірних захворювань, відповідності до проведеного дослідження, вже існуючих зразків, подібних засобів виявило наявність на вітчизняному ринку препаратів клотримазолу у формі порошку для зовнішнього використання які ефективні при дво-, триразовому застосуванні протягом усього перебігу грибкового захворювання, що здійснюється до повного виліковування, а також впродовж ще двох наступних тижнів для профілактики появи симптомів та розвитку захворювання знов.[6]

Отож було з'ясовано що препарати які можуть бути застосовані зовнішнім можуть включати до свого складу різні активні ферментичні інгредієнти з відповідними дозами. Зважаючи на те що лікарські форми для зовнішнього застосування не можуть вважатися дозованими, а вища разова та добова терапевтична доза можуть знаходитися у широкому діапазоні, а їх концентрація в лікарській формі може залежати від її об'єму ми вирішили у подальшому провести моніторинг таких речовин та визначитися з їх

можливістю у введенні до складу потенційного лікарського засобу для профілактики та лікування «траншейної стопи».

Висновок до розділу 1

У результаті проведеного моніторингу було з'ясовано відсутність специфічних засобів профілактики та терапії для лікування такого захворювання, як «траншейна стопа». Всі заходи що описані в літературі зводяться дотримання правил особистої гігієни та використання засобів симптоматичної терапії пов'язаних з типом уражуючого фактору та супровідних інфекційних контамінантів. Серед лікарських форм які використовуються для терапії та профілактики захворювання переважна більшість належить до місцевих засобів для зовнішнього використання.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виконані нашої роботи включали використання методів та матеріалів призначених для здійснення аналізу та виготовлення лікарських засобів, що можуть бути застосовані у лікуванні місцевих уражень кінцівки несприятливим факторами вологи та низької температури, а також збудниками шкірних грибкових захворювань. Переважна більшість методів що застосовувалися були стандартними, але деякі потребували модифікації відповідно до потреб аналізу чи контролю готового засобу чи напівпродуктів які утворювалися. Всі такі модифікації викладено у даному розділі.

2.1 Матеріали та субстанції

Активні фармацевтичні інгредієнти та субстанції які виконували допоміжні функції при формуванні готового засобу чи напівпродуктів, були якості що відповідає медичному застосуванню. Матеріал який використовувалися з метою забезпечення високої якості готового продукту були стандартними та такими що дозволяли належним чином провести процеси для забезпечення яких вони і використовувалися.

Всі компоненти проміжних продуктів чи готових зразків були доступними для придбання в Україні та дозволяли їх експлуатацію в умовах малої серії без збільшення навантаження при плануванні фармацевтичної діяльності виробничого типу, яка могла бути здійснена в умовах аптеки. Всі інгредієнти мали сертифікати відповідності, що дозволяла їх застосовувати як у лабораторних умовах, так із метою надання терапевтичної допомоги чи створення профілактичних засобів для попередження або лікування захворювання з метою якого вони використовувалися.

Серед стандартів яких дотримувалися при використанні здійснення маніпуляції по дослідженню та виготовленню експериментальних зразків були наступні:

- ДСТУ 1.5:2003 Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів.

- ДСТУ 1.7:2003 Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів.
- ДСТУ EN 45501:2007 (EN 45501:1992, IDT) Національний стандарт України. Прилади неавтоматичні зважувальні. Загальні технічні вимоги та методи випробувань.
- ДСТУ EN ISO 15189:2015 Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності (EN ISO 15189:2012, IDT).
- ДСТУ ГОСТ 15902.2:2006 Полотна неткані. Методи визначення структурних характеристик (ISO 9073-2:1995, ГОСТ 15902.2-2003 (ИСО 9073-2:1995), IDT) тощо.

2.2 Методи

Для здійснення дослідних робіт використовувалися засоби які відповідали вимогам метрологічного контролю і мали сертифікацію відповідно до стандартів що діяли на момент проведення дослідження. Кожен із маркувань мало сертифікат відповідності. Кожен із металургічних приладів мав детальну історію повірки або сертифікат відповідності стандарту. Усі матеріали та засоби Перед застосуванням оброблялися. Обробка здійснювалася в відповідності до вимог General Laboratory Practice та General Pharmaceutical practices у відповідності до гармонізації із державною фармакопеї України другого видання.

При застосуванні нестандартних методів що використовувалися для проведення досліджень у відповідних розділах роботи ми наводимо особливості їх здійснення. Всі модифікації стосувалися виключно можливості забезпечення оптимальної достовірності одержаних результатів та підлаштування стандартних методів до умов у яких здійснювався моніторинг. Отримані за час здійснення експериментів результати поєднувалися та зводилися у таблиці, а отримані дані були основою для побудови графіків та діаграм що наглядно демонстрували виключність результатів одержаних у експерименті. Для здійснення статистичної обробки та групування матеріалів

по категоріям використовувалися програмні продукти компанії Microsoft та Apple computers. Різноманітність моніторингових програм та платформ дозволяло оцінити отримані результати у площині оптимального електронного дослідження.

2.2.1 Метод визначення однорідності вмісту

Визначення однорідності вмістом проводили з метою виявлення відхилень концентрації активних компонентів та компонентів що забезпечують формування загального об'єму препарату за показником концентрації, в окремих випадках рівномірності розподілу у дослідному об'ємі.

Сутність методу полягає у відборі не менш як п'яти зразків готового засобу чи окремих частин готового засобу, або зразків чи частин напівфабрикатів які утворювалися у процесі виготовлення лікарського засобу які порівнювали із стандартом. Приналежність таких зразків до норми визначали за показниками вмісту які мали знаходитися у межах від 95 до 105% порівняно із стандартом. При виявленні менших концентрацій, наприклад, в межах від 90 до 110, з дії виснювався додатковий відбір проб у кількості яка не могла бути меншою за дві та проводився моніторинг їх вмісту порівняно із стандартом. Дослідження вважалося таким що мало позитивний результат у випадку якщо у додаткових пробах не було виявлено відхилення більше за межі у 5% порівняно із зразком стандартом. У випадку відхилення від цього значення двох додаткових зразків препаратом вважався непридатним для подальшої реалізації чи використання, оскільки відхилення окремих частин або напівфабрикатів, або готового препарату за концентрацією визначалася, як статистичну помилкове.

Обладнані як використовувалися для проведення аналізів було наступним: експрес-аналізатори (тип аналізатора залежав від спроможності на поточний момент); ноутбук для фіксації даних; нормативна документація для

встановлення відповідності; додаткове обладнання для відбору проб; засоби для утилізації відібраних проб.

2.2.2 Метод диференційного визначення розмірності окремих частинок порошку

Метод відповідає Державній Фармакопеї України та є видозміненою формою методу 2.9.12 «Ситовий аналіз», модифікований під потреби та обладнання що було у наявності при дослідженні.[7]

Сутність методу ґрунтується на здатності визначення ступеню здрібненості матеріалів які піддаються деструкції при подрібненні за рахунок використання різних типів сит з варіабельними отворами. Для кожного типу полотна сита цей розмір є фіксований, як і геометрія отвору. Диференціація здійснюється з метою виявлення частинок грубих порошоків, середньо-дрібних порошоків, дрібних та дуже дрібних.

В залежності від інгредієнта який піддається подрібненню, а власне його фізико-хімічних властивостей проводилися дослідження при використанні різних за походженням тканих, штампованих або пробивних сит. За неможливості здійснення аналізу шляхом просіювання, або при приведенні дослідження у Експрес умовах, що передбачає застосування виключно засобів що використовуються для одержання самого порошку метод змінювався з подальшою валідацією одержаних результатів.

Результати досліджень вважалися задовільними у випадку Якщо не менше ніж 95% маси порошку щоб розсіювався проходив через ситову матрицю, а залишок матеріалу міг бути просіяний після додаткової механічної обробки у відповідному реакторі або ступці.

Для здійснення світового аналізу використовувалась наступне обладнання: набір сит лабораторних із змінними полотнами або набір стандартних сит зі стаціонарними полотнами, Терези для визначення маси просіяного порошку, допоміжні матеріали.

Висновок до розділу 2

Методи, що використовувалися для здійснення фіксації змін що відбувалися із активними фармацевтичним інгредієнтами та допоміжними речовинами під час виготовлення експериментальних зразків, півпродуктів та готових продуктів дозволили сформувавши правильні висновки, які ґрунтувалися не лише на прямих результатах, а й порівнювалися із відкритими літературними науковими джерелами, що досліджували аналогічну проблематику та дозволяли передбачити можливість по забезпеченню виготовлення порошку в умовах екстемпоральної технології.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ПОРОШКУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ «ТРАНШЕЙНОЇ СТОПИ»

Надання невідкладної допомоги є прерогативою не лише спеціалістів із медичною освітою а й людей які мають безпосереднє відношення до виявлення тієї чи іншої проблеми зі здоров'ям у оточення в екстремальних умовах. Тому надати першу допомогу або порадити засоби для профілактики якогось захворювання є тією необхідністю, що виникає щодня у бійців які боронять незалежність України. Допомогти ж у ці складні часи бійцям та дозволити їм тривало і якісно убезпечувати нас є завданням спеціалістів які вміють і можуть розробляти засоби що дозволять їм здійснити профілактику або лікування у польових умовах або за можливості в умовах близьких до амбулаторних чи лікарняних. Розробка засобу протидії такому захворюванню як «траншейна стопа» є розумним рішенням яке може прийняти відповідальний спеціаліст знаходячись віддалено від лінії фронту.

Профілактика великої кількості захворювань може бути здійснена доволі простими методами, зазвичай вони ґрунтуються на правилах дотримання особистої гігієни та проведенні заходів по забезпеченню особистого комфорту пов'язаного з побутом та діяльністю. У випадку із захворюваннями пов'язаними із кінцівками важливу роль відіграють дотримання гігієнічних правил, використання достатньої кількості засобів для покращення базового рівня здоров'я та можливості періодичного догляду за шкірою та нігтями кінцівок. Однак У деяких випадках неможливо забезпечити достатню кількість засобів по догляду за особистою гігієною і бійці стикаються із проблемою яка має своїм коренем надмірне зволоження або переохолодження кінцівок. За відповідних погодніх умов певною мірою можна усунути надлишок вологи шляхом заміни шкарпеток на сухі. Але у холодної та вологий період це може бути ускладнено. До того ж має значення як тривало людина знаходиться віддалені від благ цивілізації, тобто від елементарних можливостей по догляду за своїм тілом шляхом застосування душування кінцівок чи загального миття. Повністю замінити гігієнічний душ неможливо Але можливо створити умови коли накопичення надмірної

вологості яка виникає внаслідок тривалого перебування у некомфортних умовах буде зменшуватись хоча б за рахунок всотування вологи у окремі компоненти які не будуть заважати руху, погіршувати кровотік у кінцівках або спричиняти інших форм дискомфорту. Використання сухих мийних засобів дозволяють позбутися від надлишку забруднень пов'язаних із нормальною чи патологічною секрецією залоз, але в повній мірі проблему не вирішує. Необхідно забезпечити блокування ендогенних рідин та за можливості евакуацію або ненадходження екзогенних рідин у взуття та одяг при перебуванні в екстремальних умовах. З цією метою можуть використовуватися деякі з компонентів що відомі нам як допоміжні, але спроможні виконувати і більш специфічну функцію. Вибір таких компонентів є одним із завдань які стоїть перед спеціалістом що розробляє нову або вдосконалює вже наявну лікарську форму або профілактичний засіб.

3.1 Вибір типу лікарської форми для засобу профілактики «траншейної стопи»

Попередньо ми здійснювали огляд лікарських форм які пропонує цивільна фармацевтична практика лікування чи надання профілактичної допомоги при грибкових ураженнях нігтів та шкіри кінцівок. Але для захворювання для якого Ми обираємо форму грибкове ураження радше є наслідком ніж перше джерелом. Спочатку розвивається захворюванням, відбувається деструкція тканин, знижується опірна функція організму і лише на цьому тлі розвивається гострий мікоз спроможний зруйнувати навіть здорову тканину попередньо не уражену шкідливими факторами і такою що не можна бути віднесено до послабленої тканини. Для нас оптимальним є засіб який дозволить зменшити зволоженість шкіри та одночасно не дозволить здійснити переохолодження кінцівок. Бажаним ефектом також може бути дезодорація і поновлення нормальної еластичності шкірних покривів, відновлення природного стану нігтьової пластини. Хоча останнє радше бажаний ефект ніж першочергова вимога.

Забезпечувати підсушування шкіри можна у різний спосіб. Дерматологічна практика передбачає застосування розчинів які спричинятимуть зменшення виділення сальних та потових залоз, що буде бажаним явищем при наявності самозволоження шкіри. Але додавання рідини при неможливості забезпечення перевітрювання тканин може призвести до надлишкового збільшення вологості, а при низькій температурі спонукати до розвитку захворювання, з метою лікування якого чи профілактики ми і розробляли наш засіб. Таким чином розчини у якості дезодоруючого та підсушуючого засобу яким ефективними вони не були у реальному цивільному житті можуть зіграти погану роль при спробі використання у маршевих умовах. Тому розчини у якості лікарської форми для створення профілактичного засобу протидії «траншейній стопі» ми не розглядали.

Крім водних розчинів на нашу думку недоцільно використовувати і розчини на неводних розчинниках, або Системи які у своєму складі містять значну кількість води чи інших компонентів які будуть створювати надлишкову масу вологи видалення якої неможливо забезпечити у похідних умовах. Тому незважаючи на значну дезодоруюча здатність, спроможність до підсушування бактеріостатичну активність, дезінфікуючу активність та інші переваги спиртові розчини використовувати також на нашу думку недоцільно. Крім того при вивітрюванні дані розчинники спроможні забезпечувати охолодження шкірних покривів, що недоречно у і без того холодному кліматі. Необхідно пам'ятати також що препарати які містять спирти можуть бути використані не за призначенням і стати приводом появи інших типів симптомів що згубно будуть впливати на стан здоров'я. Але не можна вважати спирти абсолютно неефективними і Необхідно пам'ятати що в деяких умовах їх застосування буде просто необхідним, зважаючи на те що вони спроможні підсушувати відкриті рани. Їх доречно застосовувати у якості засобів дезінфекції при обробці матеріалів які будуть використовуватися для допомоги профілактичним заходам у практиці побуту людей у екстремальних умовах.

Аналізуючи інші неводні розчинники ми не знайшли зразка який би задовольняв всім потребам та вимогам які висуваються до засобів що застосовуються у профілактиці «траншейної стопи». Гліцерин має гарно підсушуючу здатність, але спроможний натягувати воду та не може бути самостійно виведений за межі ємності в якій відбувається його використання, наприклад, з ємності взуття, яке буде використовуватися пацієнтом. Використання різноманітних олій синтетичного та органічного походження може задовольнити потребу у покращенні аргелетичних характеристик та позбавити пацієнта від фрикційного навантаження. Але олії мають здатність позбавляти тканини від додаткового дихання, внаслідок щільної консистенції та високої в'язкості. Це навіть при умові застосування емульсійної форми може стати проблемою та крім переохолодження призвести до погіршення трофіки шкіри, відповідно спричиняти розвиток деструкції шкірних покривів і не лише, особливо при наявності у докільці анаеробних компонентів що можуть погіршувати стан здоров'я пацієнта. Компоненти які будуть використовуватися у складі лікарської форми повинні забезпечувати не лише захист від води та низької температури а й дозволяти шкірі виконувати свої природні функції, функції захисту, дихання, екскреторну функцію. Остання функція при наявності великої кількості олії може бути також ускладнена. Тому використання олійних розчинників також не розглядалося.

Наступним видом лікарських форм які ми намагалися адаптувати під практику застосування при захворюванні які розглядаються були засоби з пружним м'якою консистенцією, такі як мазі, пасти, лініменти, гелі та креми. При розгляді емульсійних форм виникали аналогічні проблеми як було із водними та неводними розчинами. Власне емульсії і складаються з водної та неводної жирової фази, що робить їх дуже гарними засобами для забезпечення глибокого проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів у поверхневі та більш глибокі шари шкіри але їх спроможність до зволоження за рахунок суто фізичного присутності вологи виведення якої неможливо переводить їх у групу лікарських форм застосування якої можна вважати малоперспективною.

Висока ефективність та перспективність даних засобів може бути при умові лікування у стаціонарних умовах або можливості використання значних термінів по часу для перевітрювання кінцівок та всотування активних компонентів і допоміжних речовин у шкіру. За таких умов будь-яка з лікарських форм що має відповідний склад буде ефективною. Однак у нашому випадку розглядалося питання екстремального застосування у польових умовах тому дані лікарські форми також не бралися до уваги у якості перспективних у розробці.

Застосування засобів які будуть вживатися шляхом проковтування або інсталяцією у отвори організму чи інсталяції у кровоносні судини м'які тканини, чи паренхіматозні органи не може вважатися оптимальним для польових умов, оскільки потребує або застосування у спокійних умовах з наявністю часу для розвитку ефекту, або застосування професійного персоналу що вміє здійснювати відповідні маніпуляції, хоча в подальшому після здійснення інсталяції, наприклад, ін'єкційних розчинів людина яка застосувала даний засіб може бути певний час маломобільною. Така маломобільність не є припустимою оскільки відомо що для запобігання розвитку ускладнень при такому захворюванні необхідно залишати пацієнта активним, щоб не порушився кровообіг у кінцівках. Тому ані супозиторії, ані ін'єкційні чи інфузійні розчини, ані подібні засоби не могли вважатися перспективними для створення профілактичного засобу у лікуванні «траншейної стопи». З цієї причини ми їх не обирали.

Незважаючи на широкий асортимент номенклатурного ряду лікарських форм які є на озброєнні фармацевтів, не всі з них можливе виготовляти в умовах виробничої аптеки. Тому піни, аерозолі та більш складні лікарські форми не можна вважати такими які дозволяють їх виготовити в умовах аптеки. Звичайна при наявності обладнання яке дозволяє виготовляти малі серії таких лікарських форм є теоретична можливість для формування ефективних засобів протидії розвитку ураження тканин кінцівок. Але стандартний набір обладнання що може бути у класичній аптеці такими

ресурсами не володіє. Тому наш погляд був спрямований у бік більш простих лікарських форм виготовлені яких доступно для аптеки, а застосування буде зручним для людей що потрапили у біду і потребують засобів профілактики або протидії надмірному зволоженню шкіри кінцівок.

Серед лікарських форм які застосовуються зовнішньо вже було розглянуто недоліки рідких та м'яких зразків. У залишку ми знаходимо тверді лікарські форми для зовнішнього використання. Серед зразків які можуть бути виготовлені в аптеці вони можуть бути представлені порошками для зовнішнього використання відомими, як присипки. Склад таких лікарських форм зазвичай містить компоненти з високою рухливістю, а ступінь дисперсності наближається до найтоншого, що робить дано лікарську форму хоче складною але ефективною. Оскільки чим дрібніша частинка тим краще вона буде позиціонуватися у вологій масі. А за умови нерозчинності цієї частинки в середовищі Вона може всотувати або зв'язувати надлишки ексудатів чи вологи. Таким чином нами було визначено як перспективною для формування профілактичного засобу лікарська форма - порошок для зовнішнього використання, присипка. В подальшому необхідно було з'ясувати які компоненти будуть мати низьку розчинність і зможуть зв'язувати надлишок води чи інших компонентів що спричиняють надмірне зволоження та переохолодження тканин кінцівок.

3.2 Вибір складу основи для засобу профілактики «траншейної стопи»

Порошків які використовуються у дерматологічній практиці описані державною фармакопеею України другого видання у загальній статті на лікарські форми під назвою «порошки для нашкірного застосування». У відповідності до даної статті порошки які використовуються чи застосовуються нашкірно є такими що складаються з твердих окремих сухих частинок що можуть відрізнятися за розміром та ступенем подрібнення. Вони можуть містити один або декілька активних фармацевтичних інгредієнтів що

буде забезпечувати терапевтичну дію водночас з наявними у складі допоміжними речовинами. [8] Хоча, у деяких випадках виділити серед речовин що входять у склад такого порошку активні фармацевтичні інгредієнти чи допоміжні речовини може бути складно. А у деяких випадках компоненти, що входять до складу такого порошку можуть виконувати подвійні функції.

Основою для такого порошку, що буде застосовуватися ззовні та забезпечувати антифракційний ефект, тобто попереджувати механічний тертя та всотувати надлишки рідини яка може утворюватися на поверхні стопи має бути компонент який зможе не вступати у взаємодію та не утворювати гелі чи якісь інші суміші при поєднанні з названими рідинами та масами середовища. Серед компонентів які застосовуються у фармацевтичній практиці традиційно цим характеристикам відповідає декілька речовин, які є доступними для аптек, а саме тальк та аеросил. Обидва компоненти є тонкими порошками та мають значну рухливість не розчиняються у воді не утворюють гелів та спроможні зменшувати механічний тертя. Обидва з цих компонентів мають широку історію застосування у засобах що використовувалися з метою підсушування шкіри. Хоча історія тальку більш тривала у порівнянні з діоксидом кремнію. Введення до складу компонентів, які не розчиняються у воді дозволить захистити шкіру від її затримки на поверхні, а відповідно убезпечити шкіру від надмірного зволоження.

Альтернативним до тальку чи аеросилу можна вважати такі компонент як глина біла кума або інший бентоніти що мають застосування у фармацевтичній практиці. Єдине що необхідно зважати на те що цей компонент є доволі марким, і кожен хто мав практику роботи по формуванні суспензії з глиною будь-якого типу знає, що це компонент який може забруднити тканину а його відмивання потребує механічних зусиль, На відміну від тальку і аеросилу. Тому у наших рецептурах ми не розглядали перспективи використання глини білої як засобу що може бути використаний у екстремальних польових умовах для забезпечення протидії надмірному зволоженню шкіри.

Але сама по собі вода не буде зникати з середовища тому компонент який має бути введений додатково повинен частково або повністю зв'язувати воду та утворювати суміш яка такий компонент не буде повертати тривалий час. Крім того компонент має бути легко змиваним, оскільки після його застосування він має легко відходити від поверхні шкіри без утворення налипань, без формування забруднень і таке інше.

На поточному етапі дослідження ми прийшли до висновку що ним можна зробити декілька варіантів рецептур які будуть включати як крохмаль тальк і аеросил одночасно так і комбінацію цих засобів попарно. Однак перш ніж з'ясувати яка з цих композицій буде найбільш привабливою необхідно було визначитися яку кількість вологи зможе зупинити різне співвідношення компонентів основи у наших рецептурах. З цією метою нам було проведено дослідження по визначенню ступеня вологості яка може бути поглинута рецептурами із різним вмістом тальку аеросилу та крохмалю. Значна кількість проб не дозволяла належним чином зв'язувати вологу та перетворювала масу на гелеподібну структуру, у тих випадках коли до складу входила велика кількість крохмалю. При перебільшенні кількості тальку чи аеросилу (у різних пропорціях) вода відштовхувалася та не дозволяла її зафіксувати у загальній масі. Така ознака могла б вважатися бажаною при тих обставинах що дана волога могла б бути кудись видалена, але зважаючи на необхідність фіксації надмірної вологи в межах взуття та шкарпеток, які використовує пацієнт така особливість не була прийнятною. Методом експериментів було відібрано декілька зразків успішність поглинання вологи якими могла бути оцінена, як позитивна. Тобто маса частково поглинала воду зв'язуючи її але не даючи можливості утворитися гелеподібній чи пастоподібній масі. Із зрозумілих причин формувати масу порошку який буде перетворюватися на тістоподібну масу в обмеженому просторі не є доцільним тому ми спиралися на ті зразки які ви були найбільш прийнятними за цими ознаками. Для демонстрації широти варіантів в результаті в які були одержані у таблиці 3.1 наведені найяскравіші представники зразків що мали як позитивні характеристики так

і невідповідали вимогам які висувалися до кінцевої основи порошку для зовнішнього використання на шкірного.

Таблиця 3.1

Зразки рецептур та кількість утримуваної води

Рецептура №	1	2	3	4	5	6
Тальк, г	10,0	20,0	10,0	50,0	25,0	50,0
Аеросил, г	20,0	10,0	10,0	20,0	10,0	30,0
Крохмаль, г	10,0	10,0	10,0	20,0	5,0	5,0
Вода, %*	10%	10%	10%	10%	12%	15%
Спостереження**	паста	паста	гель	грудочки	порошок	порошок

Примітка: * - кількість води у відсотках порівняно з масою основи порошку;
** - візуальні наслідки поєднання суміші з водою у наведеній кількості

Найкращий результат, який було одержано при поєднанні компонентів основи було досягнуто для рецептури номер шість (табл. 3.1). Більша чи менша концентрації кожного з наведених у таблиці компонентів перетворювало масу на специфічну, але не завжди давала можливість оптимальним чином поєднати компоненти з утворенням достатньо рухливої маси яку буде зручно використовувати. Проміжні рецептори які формувалися виключно з тальку чи Ера силу чи крохмалю не давали можливості забезпечити рухливість, зв'язування води а зручні застосування одночасно тому версії які склалися з одного компоненту ми не розглядали. Попарне поєднання тальку з аеросилом чи тальку з крохмалем чи аеросилу з крохмалем виявилися малоефективними хоча кожна з них мала право на існування. У порівнянні із наведеними зразками ступінь поглинання води навіть при граничних концентраціях не давав можливості отримати подібні результати до таблиці 3.1 тому парні версії ми також не розглядали окремо нами було проведено перевірку здатності до утримування води без втрати рухливості рецептур з різними типами крохмалю, що знайшло своє відображення у таблиці 3.2. Вивчалася можливість застосування крохмалю кукурудзяного [9, 10] та картопляного [11, 12]. Необхідність виникла у наслідок виявлення, саме кукурудзяного у складі засобів по догляду за шкірою ніг, промислового виробництва на популярних маркетплейсах у Сполучених Штатах Америки, Канаді та Європі, а також Японії та Південної Кореї [13]

Таблиця 3.2

Перевірка рецептур з різними видами крохмалю

Рецептура №	6С	6Р
Тальк, г	50,0	50,0
Аеросил, г	30,0	30,0
Крохмаль кукурудзяний, г	5,0	
Крохмаль картопляний, г		5,0
Вода, %*	15%	14,2%

Примітка: * - аналогічно таблиці 3.1

Відповідно до одержаних результатів було встановлено, що здатність крохмалю кукурудзяного у наших дослідах виявилася більшою у порівнянні зі зразком картопляного крохмалю. Дані було підтвержено у 20-ти експериментах. Середнє значення, що було вираховано увійшло у таблицю 3.2. Дослідження, що проводилися за температурних умов нижчих за 20°C мали незначні відмінності, але крохмаль кукурудзяний регулярно вказував на свою більшу ефективність. Результати перевірки ефективності вбирання та утримання вологи сумішшю основ з кукурудзяним крохмалем наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Ефективність утримування води при різних температурах

Температура °С	20	15	10	5	24	30
Тальк, г	50,0					
Аеросил, г	30,0					
Крохмаль кукурудзяний, г	5,0					
Вода, %*	15%	15%	16%	17%	13	10

Примітка: * - аналогічно таблиці 3.1

Як видно з результатів наведених у таблиці 3.3 зі зростанням температури спроможність порошку по утриманню води зменшується, а при зниженні, у досліджуваних межах збільшується. Це вказує на доречність підбраного складу. Спроби змінювати концентрації з метою підвищення ефективності водоутримання продемонструвало, що зі збільшенням температури доречно збільшувати кількість тальку та аеросилу у складі засобу протидії «траншейній стопі», але у наших кліматичних умовах спека

трапляється рідше за низьку температуру, тому було вирішео зупинитися на рецептурі №6С з крохмалем кукурудзяним, тальком та аеросилом у кількостях, що наведено у таблиці 3.2. Подальші дослідження були направлені на вибір активних компонентів, що дозволять покращити кровообіг уражених кінцівок та протидіяти грибковому ураженню.

3.3 Вибір активних компонентів засобу профілактики «траншейної стопи»

Дослідження фармацевтичного ринку продемонструвало (рис.А.1) відсутність широкої лінійки засобів фунгіцидної дії у формі порошку, застосування якого буде можливе в екстремальних умовах, а виготовлення з яким – в екстемпоральних.

У якості компонентів що широко представлені на вітчизняному ринку протигрибкових засобів нами розглядатися тербінофіну гідрохлорид та клотримазол. Технологічні та фізико-хімічні властивості цих фунгіцидних засобів подібні (рис 3.4).Ефективність може відрізнятися у залежності від типа збудника захворювання, не зважаючи на те, що обидва препарати мають широкий спектр дії.

Таблиця 3.4

Характеристики АФІ з протигрибковою дією

	Тербінафін гідрохлорид [14]	Клотримазол [15]
Опис	Білий порошок	Білий або блідо-жовтий кристалічний порошок
Розчинність	Дуже слабо або слабо розчинний у воді, вільно розчинний у безводному етанолі та в метанолі, слабо розчинний в ацетоні	Розчинний у спирті, в метиленхлориді та в хлороформі. Практично нерозчинний у воді
Вигляд		

Вирішення питання введення даних препаратів до складу засобу для профілактики «окопної стопи» здійснювалося за технологічними характеристиками серед яких було виявлено, що обидва препарати важко подрібнюються. Але ступінь розчинності у доступних для аптеки розчинників був вищим для клотримазолу. При додаванні декількох крапель етанолу подрібнення клотримазолу переходило межу важкоподрібнюваності, аналогічні результати для тербінафіну гідрохлориду спостерігалися при використанні ацетону. Однак клотримазол легко подрібнювався і при додаванні хлороформу. Наявність декількох спонукаючих до руйнування/розтирання речовин робила клотримазол більш привабливим, тому ми зупинили свій вибір на ньому.

Доза клотримазолу у готових засобах, що реалізуються в Україні з терапевтичною метою знаходиться у концентрації 10,0 мг на 1,0 г препарату. Таким чином терапевтична концентрація становить 1%. Як первинна так і вторинна резистентність до клотримазолу виникає рідко [16], тому використання обраної дози не повинно спричиняти резистентності у мікрофлори пацієнта. Таким чином наша рецептура набула вигляду, що наведено у таблиці 3.5

Таблиця 3.5

Проміжний склад засобу профілактики

Речовина	Кількість, г
Тальк	50,0
Аеросил	30,0
Крохмаль кукурудзяний	5,0
Клотримазол	0,85

Застосування компонентів наведених у таблиці 3.5 може призводити до позбавлення вологи та інших речовин середовища, що можуть уражати шкіру ніг та нігті. Але для досягнення повноцінного ефекту від застосування засобу та одержання стимулюючого ефекту на крововобіг у кінцівках вони не справляють. Тому наступним компонентом який ми намагалися знайти мав бути той, що місцево може стимулювати кровообіг. В традиційній фармацевтичній практиці таких компонентів багато, одна їх консистенція та

вплив на залози секреції теж мають значення. Так скипідар – олія терпентинна та вінілін є гарними засобами, що стимулюватимуть кровообіг, але їх консистенція не дозволяє вводити у порошок у достатній кількості.

При розгляді кристалічних сполук, що мають подібні властивості до вищеназваних компонентів, було виявлено активне застосування у рецептурах екстемпорального типу ментолу та камфори у таких засобах. Але ментол має охолоджуючий ефект, що в спекотний період може бути бажаним, а у прохолодні сезони ні. Тому ми розглядали використання кожного з вказаних компонентів у прив'язці до ситуації.

Тому фінальні рецептури набули вигляду, що наведено у таблиці 3.6. Концентрація ментолу та камфори підбиралась відповідно до кількості у традиційних рецептурах, з огляду на подразнюючу дію цих субстанцій.

Таблиця 3.6

Склад профілактичного засобу

Речовина	Кількість, г	
Клотримазол	0,85	0,85
Камфора	1,0	-
Ментол	-	1,0
Тальк	50,0	50,0
Аеросил	30,0	30,0
Крохмаль кукурудзяний	5,0	5,0

Поєднання камфори та ментолу в даному засобі не розглядалося, як можливе у наслідок можливості взаємодії цих компонентів та, як результат розрідження у наслідок евтектики.

Таким чином нами була сформована рецептура засобу для профілактики «траншейної топи», що може бути виготовлений у аптеці і застосований в екстремальних умовах. Додавання компонентів, які б покращували органолептичні характеристики не розглядалося, оскільки могло ускладнити технологічний процес та збільшити вартість препарату.

Введення кожного компоненту мало свою специфіку, що пов'язано з властивостями інгредієнтів тому підчас формування експериментальних зразків було розроблено технологію, що у подальшому була покладена в основу технологічних схем екстемпорального виготовлення та промислового

виробництва засобу профілактики і включало ряд стандартних та специфічних технологічних операцій.

3.4 Технологічна схема одержання засобу профілактики

Загальні структура виготовлення та виробництва лікарської форми є подібними однак їх відрізняє те, що засоби, які використовуються для виготовлення в умовах аптеки абсолютно не співпадають за масштабністю з засобами необхідними для формування препарату в умовах промислової фармації. Тому розглядати формування технологічної схеми як єдиної для аптечної практики та промислової недоцільно. Але також необхідно розуміти що сутність технологічних процесів які відбуваються в умовах промислового виробництва не надто відрізняються від тих що можуть бути в умовах аптеки. Така специфіка пов'язана з тим що фізико-хімічні властивості компонентів лишаються незмінними крапками.

Для того щоб не плутатися із варіантами технологічних схем які використовуються у промисловості та аптечній практиці нами було вирішено розробити блок-схему для аптечного виготовлення та технологічну схему для промислових зразків. Але перед тим як розробляти ту чи іншу версію необхідно було з'ясувати загальну технологію що має бути отримана для обидвох варіантів при використанні компонентів що входять до складу розробленої нами рецептури наведеної у таблиці 3.6. Необхідно розуміти що в умовах промислового виробництва можна використовувати засоби та засоби які дозволять подолати окремі види несумісностей чи певних технологічних вад компонентів які входять до складу за рахунок використання сучасних технологій, аптечна ж практика в цьому обмеженіша.

Натомість аптечна практика передбачає індивідуальний підхід до виготовлення лікарської форми, що у свою чергу забезпечує точність дозування індивідуального препарату для пацієнта з певною проблемою. Крім того досвід спеціалістів що займаються виготовленням лікарських форм у аптеці дозволяє їм оцінювати відповідність чи невідповідність стандартам тих

зразків що утворюються при поєднанні традиційних для аптеки компонентів, що в нашому прописі є актуальним.

3.4.1 Технологія виготовлення в умовах виробничої аптеки

Необхідно розуміти що виготовлення в умовах асистентської кімнати у аптеці передбачає дотримання певних правил техніки безпеки та поведінки при виготовленні лікарських форм з компонентами які мають специфічні властивості. У нашому прописі містяться компоненти які мають високу рухливість та можуть викликати незручність при виготовленні при інтенсивному їх поєднанні. Тому необхідно враховувати що робота з такими компонентами має вестися відповідності до їх фізико-хімічних характеристик та при врахуванні їх технологічних особливостей.

Крім рухливих компонентів у нашому прописі міститься важко подрібнюваний компонент. У залежності від версії, що обирається в рецептурі можуть знаходитися ментол або камфора. Обидва ці компоненти належать до категорії речовин які передбачають додавання додаткових інгредієнтів для забезпечення їх оптимального ступеню подрібнення у скороченні терміни. Наша рецептура дозволяє вводити до складу компоненти що забезпечують поліпшення подрібнення названих речовин у невеликій кількості та за умови що при поєднанні цих компонентів зрештою додаткові будуть видалені з системи. Тобто передбачається, що речовини що будуть додаватися будуть видалені механічно, або як у нашому випадку випаруються. Традиційна практика подрібнення ментолу та камфори передбачають використання у якості додаткового компонента що поліпшить їх подрібнення етанолу, хлороформу або іншого леткого розчинника спроможного до необхідних типів впливу. При правильному виконанні технологічних операцій дані компоненти що додаються з технічної необхідності будуть випарувані. Решта компонентів що входять до складу пропису не передбачають застосування специфічних заходів.

Наведення особливості були покладені в основу технологічної блок-схеми наведеної на рисунку 3.1.

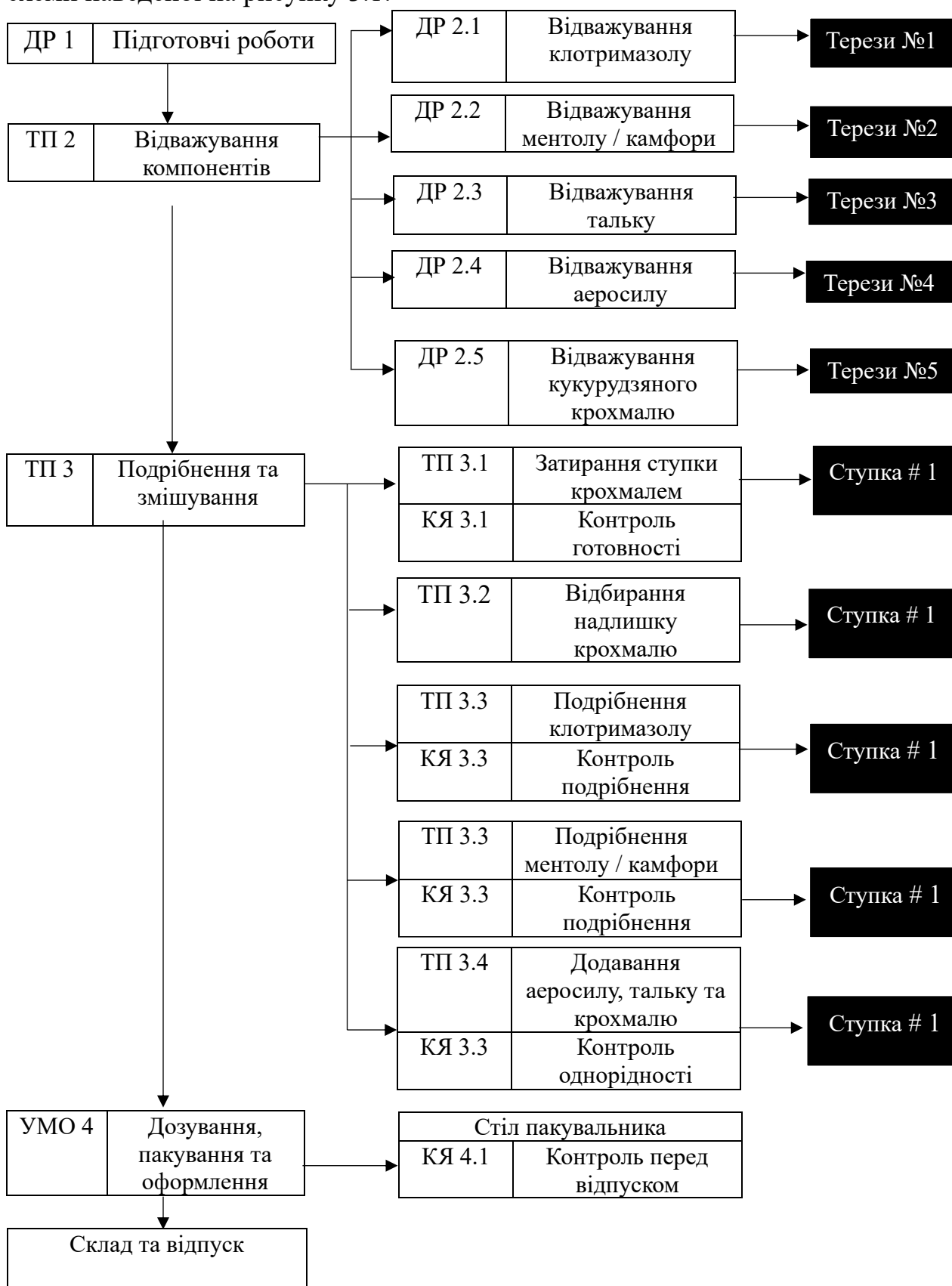


Рисунок 3.1 – Технологічна блок-схема виготовлення порошку

Виготовлення будь-якої лікарської форми, що здійснюється в умовах аптеки передбачає здійснення певного алгоритму заходів та використання певних засобів для досягнення технологічної мети. Не виключенням була і лікарська форма яка виробляється за рецептурою що наведено у таблиці 3.6. Весь технологічний процес розпочинався з абсолютно повної підготовки до здійснення маніпуляції по виготовленню лікарської форми, що включали: підготовка обладнання; підготовка персоналу; підготовка приміщення; вибір інгредієнтів; вибір буквальних матеріалів; ознайомлення із технологічною інструкцією по виготовленню лікарської форми тощо.

Перша стадія яку було відбито у технологічній блок-схемі має аббревіатуру ДР, що розшифровується як допоміжні роботи і включає в себе все вище перелічене у об'ємі дій необхідних для забезпечення належного початку виробничого процесу. Тому стадія *ДР 1 «Підготовчі роботи»* призначена вирішення організаційних питань по виготовленню лікарської форми.

На наступній стадії яка має аббревіатуру ТП, тобто технологічний процес відбувається базові технологічні операції які в окремих випадках можна віднести також до допоміжних робіт. Стадія ТП 1 "Відважування компонентів" передбачає здійснення метеорологічних операцій за показником маси для кожного з компонентів які є основними чи допоміжними елементами у рецептурі. Відваження компонентів може здійснюватися за допомогою терезів різного типу в залежності від типу виробництва та маси засобу який буде виготовлятися. У нашому випадку ми спираємося на кількість компонентів які наведені у таблиці 3.6.

Тому для відважування клотримазолу можна використовувати ручні терези типу ТР-1 максимальною важкою для яких буде 1 г. Об'ємні характеристики клотримазолу як речовини кристалічної дозволяють його розмістити у шальці терезів типу ТР-1. Відважування розпочинається з обробки поверхні шальок терезів та визначення врівноваженості самої системи терезів. Після доведення робочого стану терезів здійснюється навантаження їх наважками з відповідного набору, що використовується саме

для цих терезів, у кількості 0,85 г. У вільну чашу терезів поступово додають необхідний компонент - клотримазол. Відважування вважається вдалим, якщо після декількох коливань терезів вони набувають балансу. Після завершення ваговимірювальних операцій терези обробляються спиртоєфірною сумішшю та повертається у місця їх зберігання. Так само набір наважок повертається у місце зберігання. Наважка переноситься на окрему паперову капсулу.

Наступним компонентом які відважуються буде пахуча речовина ментол або камфора в залежності від типу рецептури яку відтворюють. Правила відважування будуть подібними до попередньої речовини, за винятком того що необхідно переконатися у тому, що вся спирто-єфірна суміш повністю вивітрилася, оскільки і ментол, і камфора легко розчиняються у спирту єфірній суміші. Для відважування будуть використовуватися Терези типу ТР-5. Даний тип терезів дозволить повністю помістити і точно відважити всю кількість камфори чи ментолу що зазначені у рецептурі. Після відважування компоненти необхідно помістити на пергаментний папір або капсулу. За можливості перенести у тару який буде відбуватися маніпуляція з даним компонентом. Терези після використання разом із наважками піддають обробці та поміщають на зберігання.

Для відважування прописаної кількості крохмалю яка необхідна для виготовлення всієї лікарської форми повинні використовуватися терези типу ТР-20. Максимальна наважка на таких терезах знаходиться в межах 20 г. Існують Терези меншого об'єму на яких можна відважити рівно 5 г але властивості тальку не дозволяють його рівномірно розподілити або гарантовано помістити у ємність чаші терезів типу ТР-5. Терези які використовують для відважування попередньо піддають обробці при використанні спирту єфірної суміші. Аналогічно протирають наважки, які будуть використовуватися для навантаження терезів безпосередньо перед відважуванням компоненту. Відбір компоненту здійснюється за допомогою підручних засобів, таких як капсуляторки, ложечки або інших допоміжних матеріалів що використовуються у конкретній аптеці. Не припускається

повернення матеріалу, що відважується до тари в, який матеріал зберігається. Тому відважування відбувається у декілька етапів для запобігання втрати коштовних компонентів. Точно відважену пробу можна одержати при дотриманні правил експлуатації терезів та при наявності достатнього досвіду у експлуатації даного метрологічного засобу. Перед відважуванням здійснюється навантаження однієї з чаш те разів в подальшому матеріал поміщається у вільну чашу. Відважений компонент переносять на капсулу або безпосередньо у ступку.

Тальк та аеросил прописані у значних кількостях 50 г та 30 г відповідно, крім того вони мають значний питомий об'єм, що робить їх доволі рухливими та речовинами, які займають значний об'єм. Такі обставини передбачають використання ручних терезів типу TP-100, об'єм чашок яких є достатнім для вміщення всього об'єму кожного компоненту окремо. Необхідно розуміти що ці компоненти є дуже рухомими, тому необхідно забезпечити максимально швидке відважування при протекції від повітряних потоків. Але відважування під витяжкою не припускається як і у асептичному блоці (у цьому немає потреби). Речовини що відважуються належать до загального списку тому ніякої специфічної обробки чи правил поведінки крім тих які ґрунтуються на фізико-хімічних характеристиках та технологічних особливостях не буде дотримуватися. Після завершення операції по відважування компоненти переносять на паперові капсули або у іншу тару яка буде захищати їх від вивітрювання та передають на виготовлення. Терези та набір наважок обробляють та поміщають на зберігання.

Всі аналогічні операції з компонентами можуть бути здійснені на терезах електронних які мають відповідно чутливість. При їх використанні необхідно дотримуватися правил, що передбачені умовами експлуатації цих терезів. Необхідно попередньо дарувати їх за допомогою матеріалів що будуть використовуватися у якості проміжних, для запобігання контактування компонентів із чашею таких терезів. Після завершення відважування Терези проводяться у неробочий стан шляхом вимикання та обробляються

відповідності до вимог правил техніки безпеки по роботі з терезами електронами.

Стадія ТП 3 «Подрібнення та змішування» включає в себе операції по здрібненню та об'єднанню компонентів у відповідності з фізико-хімічними та технологічними характеристиками кожного з них. Класична технологія передбачає при виготовленні порошків використання першим того компоненту якого є найбільше, який є індиферентним, який є крупнокристалічним або за іншими ознаками що характерні для специфічної технології порошків авторського типу. В нашому випадку індиферентним компонентом який можна використати для затирання Ступки, Що дозволить запобігти втраті активних інгредієнтів є крохмаль. Тому поміщаємо відважений заздалегідь крохмаль у ступку та розтираємо його. Здійснення розтирання крохмалю не відбувається інтенсивно, оскільки цей компонент є доволі рухливим. Але необхідно забезпечити затирання всього об'єму тієї робочої поверхні яка буде задіяна при додаванні наступного компоненту. Тому після завершення розтирання ми лишаємо у ступці кількість крохмалю яка буде приблизно дорівнювати об'єму наступного компоненту.

Після затирання поступки ми додаємо у неї клотримазол та повільно без надмірного натискання здійснюємо подрібнення. Пересвідчившись шляхом візуального контролю ступеню подрібнення, в тому що компоненти змішалися рівномірно, всі часточки є рівними за розміром, сторонніх включень не міститься здійснюємо додавання наступного компоненту пропису. У нашому випадку таким компонентом є ментол або камфора, які як нам відомо є речовинами важко подрібнюваними. Така характеристика передбачає необхідність застосування допоміжного компоненту такого як спирт етиловий. До суміші крохмалю та клотримазолу після додавання камфори чи ментолу додаємо три краплі етанолу та подрібнюємо масу. Після утворення однорідної маси що перевіряється візуально можна додавати наступні компоненти. Співвідношення компонентів що лишилися знаходиться у межах 1 до 20, що дозволяє нам додавати їх одночасно. Тому ми додаємо відібраний

крохмаль, тальк та аеросил до суміші що знаходиться у ступці і ретельно перемішуємо, не піддаючи розтиранню. У випадку утворення загального об'єму з усіх порошків здійснювати візуальний контроль може бути недостатньою формою контролю для визначення однорідності маси. В такому випадку необхідно використовувати ситовий аналіз для виявлення неоднорідності подрібненого матеріалу. У випадку позитивного рішення щодо якості подрібнення готовий порошок визнається виготовленим у належний спосіб та передається на наступну стадію.

Після досягнення бажаного ефекту від утворення лікарської форми настає наступна стадія яка має аббревіатуру УМО - упаковка, маркування та оформлення. Отже, на *стадії УМО 4 «Дозування, пакування та оформлення»* здійснюється перенесення готової лікарської форми у контейнер для відпуску. У нашому випадку має місце зовнішній спосіб застосування, що передбачає використання еластичної тари, що буде виконувати не лише функцію контейнера для зберігання, а й дозуючого пристрою. Тому доречно використовувати тару еластичну з невеликим отвором, який закривається за умови, що сам порошок може бути перенесений у контейнер за допомогою технічного отвору, який знаходиться у самій тарі. Оформлення готового засобу до відпуску відбувається з використанням класичних елементів оформлення лікарських форм що виготовлені в умовах аптеки, а власне шляхом додавання етикеток «присипка» або «зовнішне», що міститимуть додаткові приписи про склад лікарської форми, дані хворого або інше технічна інформація яка дозволить визначити призначення даного засобу. Обов'язково додаються запобіжні етикетки, при відсутності приписів в базовій етикетці про умови зберігання: «зберігати у сухому місці», «берегти від дітей». Перед фінальним перенесенням готового препарату для зберігання здійснюється повний візуальний контроль та перевіряються органолептичні характеристики що дають можливість визначити належність виготовлення даної лікарської форми. При необхідності проводиться додатковий світовий аналіз та повний контроль якості, з метою визначення концентрації активних фармацевтичних

інгредієнтів та інших компонентів що входять до складу пропису. Після позитивних результатів препарат передається на зберігання та на подальший відпуск.

Технологія одержання препарату у промислових умовах дещо відрізняється тому для неї необхідно було розробити відповідну технологічну схему.

3.4.2 Технологія виробництва засобу профілактики «траншейної стопи»

Виробничі операції по формуванню лікарської форми значною мірою відрізняється внаслідок масштабізації цього процесу. Для одержання твердих лікарських форм що не передбачають укрупнення частинок процес значною мірою спрощується, по відношенню до тих зразків, які потребують більш складних технологій. Фактично для одержання порошку у промислових умовах необхідно забезпечити належний рівень подрібнення при використанні обладнання що дозволяє враховуючи фізико-хімічний та технологічні характеристики здійснити цей процес. У випадку аптечної технології здійснювалося додавання специфічних інгредієнтів, таких як спирт етиловий або хлороформ, для спонукання технологічного процесу. У випадку промислової технології можливо застосування засобів що не мають хімічної природи, які виключно за рахунок фізичного впливу дозволяють подрібнити будь-який матеріал до належного ступеню. Наприклад, може використовуватися ультразвук. Детальний перегляд технологічних характеристик компонентів які знаходяться у рецептурі наведеній у таблиці 3.6 вказує на відсутність необхідності використовувати надсучасні чи високотехнологічні типи обладнання для подрібнення компонентів що входять до складу вказаної рецептури. Також необхідно враховувати що рецептура промислового типу буде значною мірою відрізнятися. Вона матиме основу яка відповідає тим самим характеристикам і кількісним показникам для окремої дози що і в умовах аптеки, але використання обладнання потребує врахування втрат. На рисунку 3.2 наведено технологічну схему для нашого зразка

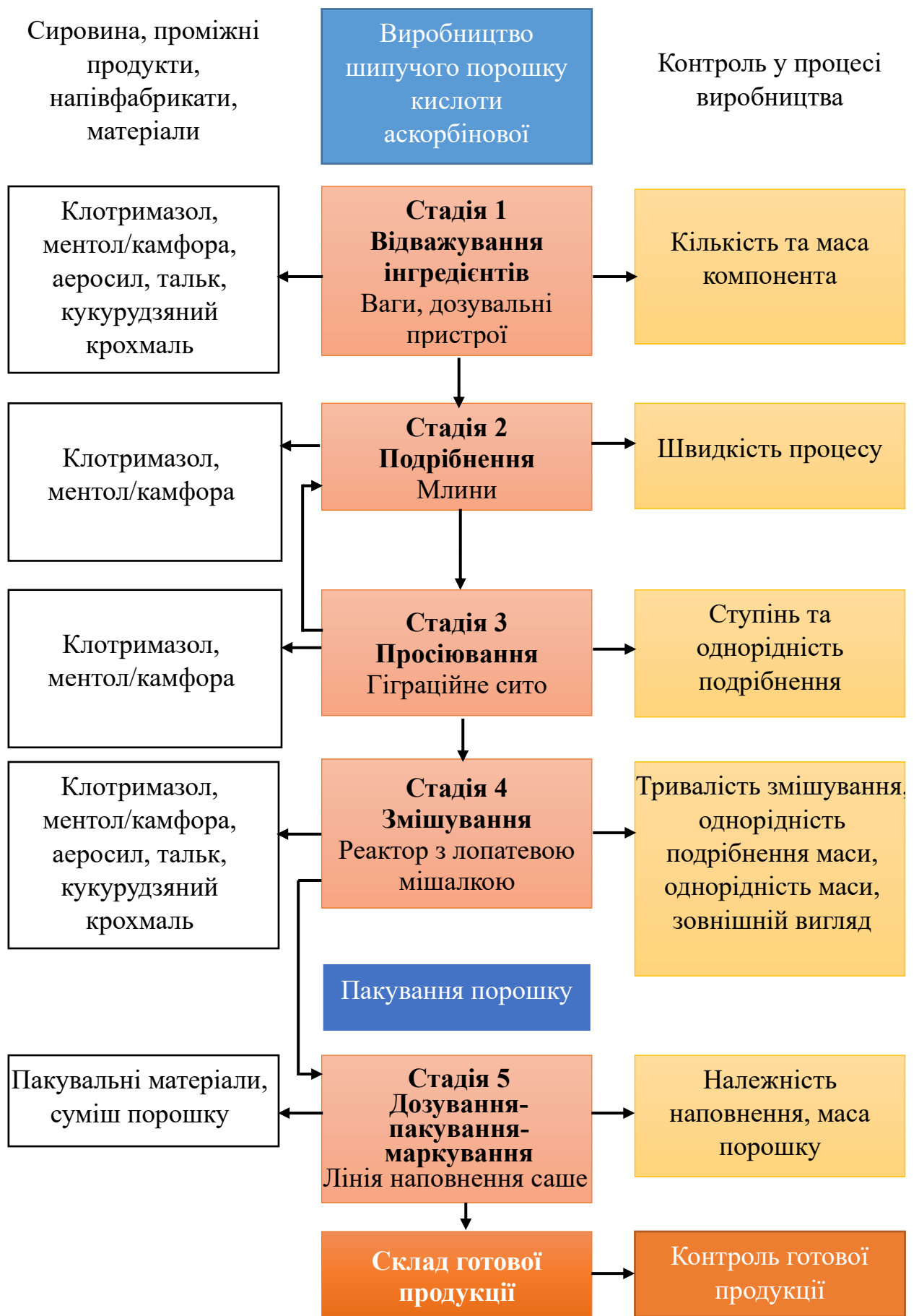


Рисунок 3.2 – Технологічна схема одержання порошку

Промислове виробництво передбачає застосування важкої механізації для забезпечення формування лікарських форм у значних об'ємах. В нашому випадку, як і для всіх решти лікарських форм виробничий процес розпочинається із *стадії «Відважування інгредієнтів»*. На цьому етапі здійснюється дозування компонентів у відповідності до виробничих потреб та з урахуванням витратних коефіцієнтів, які притаманні для окремих видів обладнання, що будуть застосовані Під час виробництва готового засобу. Найчастіше будуть використовуватися терези, які дозволяють безперервно дозувати сипкі компоненти за масою. Розташування таких терезів передбачає близькість до виробничої ділянки, де буде використовуватись відважений компонент. Умови відважування мають відповідати належній виробничій в практиці у відповідності з національними стандартами. При необхідності об'ємного дозування рідких компонентів що можуть застосовуватися в якості спонукальних для подрібнення буде використовуватися типи мірного обладнання які дозволяють автоматично дозувати компоненти безпосередньо у ємності, де буде відбуватися процес їх переробки у лікарські форми або напівфабрикати.

Друга стадія «Подрібнення» передбачає здійснення операцій по доведенню компонентів що входять до складу рецептури до рівня необхідного для одержання однорідної маси при поєднанні всіх компонентів. Тобто подрібнення буде здійснюватися до утворення тонкої дисперсії, що буде відповідати за розмірними характеристиками таким речовинам як тальк крохмаль та аеросил. Останні названі компоненти є найдрібнішими у прописі і їх подрібнення попередньо не здійснюється. Таке аранжування компонентів за показником подрібнення дозволяє сформувати однорідну лікарську форму без наявності компонентів що можуть відрізнятися за розміром, а відповідно спонукати лікарську форму, що утвориться до розшарування.

Важливим фактором який має спостерігатися під час всього процесу подрібнення - це його швидкість. При здрібненні таких компонентів як камфора чи ментол за допомогою млинів може відбуватися глянцеування

поверхонь подрібнювальних елементів цими компонентами. Така особливість пов'язана із фізико-хімічними властивостями ментолу та камфори та схильністю їх до часткової пружної деформації. В аптечній практиці для подолання цієї проблеми використовуються додаткові суброзчинники. У практиці промислового виробництва така технологія недоречна. Тому використовують млини із спеціальною швидкістю яка підбирається відповідно до необхідної кількості маси що подрібнюється. При необхідності можливе додавання суброзчинників, але у виключно тих випадках коли обладнання не буде облаштовано регуляторами обертів, а буде працювати у якомусь певному режимі. Тим не менше режим подрібнення має відповідати призначенню і забезпечувати при додаванні допоміжних компонентів належне подрібнення без глянцювання, грудкування чи інших наслідків. Фактична наявність клотримазолу при подрібненні може бути запорукою не утворенню глянцювання на поверхні подрібнювальних елементів.

На *третьій стадії «Просіювання»* здійснюється диференціювання часток, які утворилися після застосування подрібнювачів до клотримазола, ментолу чи камфори. У випадку наявності компонентів що не відповідають показникам якості за ступенем подрібненості, яка визначається за допомогою світового аналізу, які є опціональним при просіюванні, здійснюється повернення матеріалу для додаткового подрібнення. Перенесення матеріалу від просіювача до подрібнювача забезпечується системою елеваторів або конвеєрів кума залежності від організації виробництва та його структури. Повернений на подрібнення матеріал подрібнюється та знову просіюється через наявні сита. Цей процес здійснюється до тих пір поки вся маса, що входить до складу конкретної серії не буде мати рівний ступінь потрібності.

По завершенні стадії просіювання та утворення камфорової чи ментолом і клотримазолом однорідного порошку відбувається поєднання цих компонентів, на *стадії 4 «Змішування»*, з рештою складових, що мають високу рухливість, а тому цей процес бажано проводити під вакуумом або в герметичній тарі - реакторі, що позбавлений від впливу сторонніх повітряних

мас, але обладнаний люками для спостереження за перемішуванням інгредієнтів що відбуваються за допомогою мішалок. Мішалки можуть бути встановлені стаціонарно і виконувати функцію статичних перемішувачів не даючи масі розподілитися чи залипнути у певній частині ємності. При таких матеріалах, як наведено в нашому прописі у таблиці 3.6 доречно використовувати реактори зі зміненою віссю обертання. Тобто, доцільно використовувати змішувач типу «п'яна бочка» або інший тип змішувача - реактору, що буде в більшій мірі спонукати рух порошкової маси. Все обладнання, яке буде використовуватись повинно бути із заземленням, для запобігання налипання внаслідок утворення статичної напруги на стінки реакторів та лопаті. Періодично здійснюється відбір проб з метою дослідження рівномірності розподілу компонентів у масі лікарської форми та виявлення можливого грудкування, що може бути пов'язано із специфічними властивостями ємностей в яких відбувається змішування. Оскільки компоненти, що знаходяться у прописі є фактично індиферентними у хімічному розумінні цього терміну, по відношенню один до одного.

Загальну масу порошку що утворилася передають на ***Стадію 5 «Дозування пакування маркування»***. На цьому етапі здійснюється відмірювання суміші компонентів у контейнери для індивідуального застосування. Тип контейнера має відповідати застосуванню і визначається виробником відповідно до стандартів, які діють на поточний момент. Також може здійснюватися пакування у тару яка передбачена внутрішньонормативна документацію підприємства. На цьому етапі здійснюється повний контроль що включає в себе аналіз складу лікарської форми, масу дози, що знаходиться у контейнері, а також перевіряється належність оформлення. Після одержання позитивних результатів за всіма показниками готова продукція додатково маркується та розвантажується у вторинну тару, при необхідності запаковується у третину, четвертинну та тару вищих ступенів, аж до транспортної. Необхідно також зазначити, що за умовне екстреного виробництва повинно здійснюватися зберігання одержаної продукції у

карантині до одержання позитивних результатів на контролі та до подальшого замовлення. Тож останньою стадією у технологічній схемі одержання порошку буде передача готового препарату на склад готової продукції.

Висновки розділу 3

Проведення дослідження продемонстрували можливість створення засобу протидії «траншейній історії» при використанні традиційних компонентів що застосовуються в екстемпоральній рецептурі, із залученням доступних інгредієнтів дозволених до медичного застосування та таких що входять до переліку лікарських засобів Державної Фармакопеї України другого видання. Продемонстровано можливість здійснення та промислового виробництва у відповідності до розробленої рецептури.

ВИСНОВКИ

1. У результаті здійсненого моніторингу було здійснено аналіз після того досвіду у лікуванні та профілактиці «траншейної стопи», що може стати доречним у польових та екстремальних умовах.

2. Ґрунтуючись на власних дослідженнях та аналізі нормативної і наукової літератури Було здійснено розробку технології екстемпорального виготовлення та промислового виробництва засобу що включав Метронідазол, камфору чи ментол, крохмаль кукурудзяний, тальк та аеросил.

3. З метою формування єдиного порядку виготовлення та виробництва препарату за розглянутою рецептурою були створені блок-схема технології виготовлення засобу в умовах аптеки та технологічна схема виробництва препарату у промислових умовах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bush, Jeffrey S.; Lofgran, Trevor; Watson, Simon (2020), Trench Foot, StatPearls Publishing, PMID 29493986.
2. Jump up to: Atenstaedt, Robert L. (1 December 2006). "Trench Foot: The Medical Response in the First World War 1914–18". *Wilderness & Environmental Medicine*. 17 (4): 282–289. doi:10.1580/06-weme-lh-027r.1. ISSN 1080-6032. PMID 17219792.
3. Linklater, James M.; Read, John W.; Hayter, Catherine L. (2013), "3. Imaging of the foot and ankle", in Saltzman, Charles L.; Saltzman, Charles L.; Anderson, Robert (eds.), *Mann's Surgery of the Foot and Ankle*, vol. 1 (9th ed.), Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 738, ISBN 978-0-323-07242-7
4. Ackerman, Bret T.; Wedmore, Ian S. (2008). "11. Operational Medicine Environmental Considerations". In Schwartz, Richard B.; McManus, John G.; Swienton, Raymond E. (eds.). *Tactical Emergency Medicine*. LWW medical book collection. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 78–80. ISBN 978-0-7817-7332-4.
5. https://www.rbc.ua/ukr/lite/stil_zhizni/transheynaya-stopa-sledstvie-voyny-eto-bolezn-1648537341.html
6. <https://rx.ua/>
7. Державна Фармакопея України: в 3 т./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр, якості лікарських засобів». - 2е вид. - Харків: державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр, якості лікарських засобів», 2014. - Т.2. - 724 с
8. Державна Фармакопея України: в 3 т./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр, якості лікарських засобів». - 2-е вид. - Харків: державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр, якості лікарських засобів», 2015. - Т.1. - 1128 с
9. <https://www.usp.org/harmonization-standards/pdg/excipients/corn-starch>

10. E40 Official document - European Pharmacopoeia Pharmacopoeial discussion group Sign-off document Code E40 Corn starch Rev 3 - June 2012
11. http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m78132.html
12. <http://www.starch.dk/isi/tables/monographs/PhEUR%20Potato%20Starch.pdf>
13. https://www.amazon.com/Arm-Hammer-Talc-Free-Foot-Powder/dp/B085X3VR1D/ref=sr_1_9?crid=3S8UGCL66NEY5&keywords=foot%2Bpowder&qid=1701478930&srefix=foot%2Bpowder%2Caps%2C2335&sr=8-9&th=1
14. <http://ua.fengchengroup.net/pharmaceutical-api/functional-api/terbinafine-hydrochloride-terbinafine-hcl-ep.html>
15. <http://ua.fengchengroup.net/pharmaceutical-api/antibiotics/clotrimazole-bp-usp-cas-23593-75-1.html>
16. <https://www.add.ua/ua/klotrimazol-1-maz-20-g.html>.
17. Spada F, Harrison IP, Barnes TM, Greive KA, Daniels D, Townley JP, Mostafa N, Fong AT, Tong PL, Shumack S. Recruitment of adults with moderate eczema for a randomised trial: Comparison of traditional versus modern methods. *Australas J Dermatol.* 2021 Nov;62(4):e510-e515. doi: 10.1111/ajd.13699. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34477217; PMCID: PMC9290647.
18. Baker A, Mitchell EJ, Thomas KS. A practical guide to implementing a successful social media recruitment strategy: lessons from the Eczema Monitoring Online trial. *Trials.* 2022 Oct 27;23(1):905. doi: 10.1186/s13063-022-06839-z. PMID: 36303217; PMCID: PMC9612595.
19. Else Svejgaard, Jette Christophersen, Hans-Michael Jelsdorf, Tinea pedis and erythrasma in Danish recruits: Clinical signs, prevalence, incidence, and correlation to atopy, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 14, Issue 6, 1986, Pages 993-999, ISSN 0190-9622, [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(86\)70122-9](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(86)70122-9).
20. Kravets, O., Yekhalov, V., Trofimov, N., Sedinkin, V., & Martynenko, D. (2022). Trench foot and other non-freezing cold injuries (literature review).

EMERGENCY MEDICINE, 18(8), 7–13. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.8.2022.1538>

21. Atenstaedt RL. Trench foot: the medical response in the first World War 1914-18. *Wilderness Environ Med.* 2006 Winter;17(4):282-9. doi: 10.1580/06-weme-lh-027r.1. PMID: 17219792.

22. Bush JS, Lofgran T, Watson S. Trench Foot. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482364/>

23. Hiroki Matsuura, Shinsaku Nakazawa, Trench foot: a disease in the World War I, *Postgraduate Medical Journal*, Volume 95, Issue 1127, September 2019, Page 507, <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136660>

24. Georgia McWhinney, Getting Cold Feet in the First World War: Leaky Boots, Trench Foot and Vernacular Medicine Among British Soldiers, *Social History of Medicine*, Volume 34, Issue 3, August 2021, Pages 895–915, <https://doi.org/10.1093/shm/hkaa054>

25. Мовчан А. О., Полова Ж. М., Шумейко О. С., Шумейко М. В. Засоби профілактики «траншейної стопи»/ Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д.П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023.- с. 36-348.

26. Мовчан А.О., Шумейко М.В., Полова Ж.М. Технологія виробництва засобу профілактики «траншейної стопи»/Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ / Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк. – Київ, 2023. – с. 368-369.

ДОДАТКИ



Від грибка нігтів, шкіри

126 РЕЗУЛЬТАТІВ ПО ЗАПИТУ

Від грибка нігтів, шкіри ✕

Від грибка нігтів, шкіри

126 РЕЗУЛЬТАТІВ ПО ЗАПИТУ

ФОРМА ВИПУСКУ	▼
<input type="checkbox"/> гель	(9)
<input type="checkbox"/> краплі	(2)
<input type="checkbox"/> крем	(46)
<input type="checkbox"/> лак	(11)
<input type="checkbox"/> лосьйон	(1)
<input type="checkbox"/> мазь	(7)
<input type="checkbox"/> набір	(3)
<input type="checkbox"/> олівець	(1)
<input type="checkbox"/> пінка	(2)
<input type="checkbox"/> порошок	(1)
<input type="checkbox"/> розчин	(28)
<input type="checkbox"/> спрей	(15)

Рисунок А.1 – Лікарські форми протигрибкових засобів

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра аптечної технології ліків
Кафедра заводської технології ліків

Сертифікат №285

Даний сертифікат засвідчує, що

Мовчан А. О.

брав(ла) участь у III Міжнародній науково-практичній конференції
**"ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ", ПРИСВЯЧЕНІЙ 100-РІЧЧЮ З ДНЯ
НАРОДЖЕННЯ Д. П. САЛА**

24 листопада 2023 р., м. Харків, Україна

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ, проф.



Інна ВЛАДИМИРОВА



SUMMARY

The occurrence of most diseases is related to the violation of certain rules and norms of personal or collective hygiene. The degree of damage by each disease will depend on the speed of reaction to the symptoms accompanying the disease. But in certain situations, responding to symptoms is not possible, for example, in conditions of lack of time or circumstances that would allow you to devote time to personal and special things. The war that is going on in our country is precisely such circumstances. At first glance, imaging reveals only slight wrinkling of the skin on the feet, sometimes up to the ankles. and only the experienced eye of a health instructor or paramedic can detect the first symptoms of a disease whose treatment will be long and not always completely effective. The goal of our work was to develop a means to prevent the onset of symptoms and prevent the development of "trench foot". The achievement of the set goal was achieved by solving the following tasks: to study the world experience of prevention and development of means of prevention of "trench foot"; to develop the technology of manufacturing and production of means of prevention of "trench foot"; to create a technological block diagram of manufacturing and an industrial technological diagram of the production of a means of prevention of "trench foot". As a result of the conducted monitoring, an analysis was made after the experience in the treatment and prevention of "trench foot", which may become appropriate in field and extreme conditions. Based on own research and analysis of regulatory and scientific literature, the technology of extemporaneous manufacturing and industrial production of the agent was developed, which included Metronidazole, camphor or menthol, corn starch, talc and aerosol.

Conclusion. In order to form a single procedure for the preparation and production of the drug according to the considered recipe, a block diagram of the technology of manufacturing the drug in pharmacy conditions and a technological scheme of the drug production in industrial conditions were created.

Keywords: powder; prevention and treatment; pharmacy technology