

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**фармацевтичний факультет**  
**кафедра аптечної технології ліків**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: «**ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕМУЛЬГЕЛЮ ДЛЯ  
ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ**»

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи Фс17(5.0д) – 03  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Аліна БЕРБЕГА

**Керівники:** завідувачка кафедри аптечної технології ліків,  
д.фарм.н., професорка Лілія ВИШНЕВСЬКА

доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків,

к.фарм.н., доцент Тамара ЗУБЧЕНКО

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри технології ліків,  
к.фарм.н., доцент Марина БУРЯК

## АНОТАЦІЯ

Вугрова хвороба – одне з найбільш поширених захворювань шкіри. Проведеними дослідження визначено вплив технологічних і біофармацевтичних факторів на параметри технологічного процесу емульгелю на основі кислоти азелаїнової і фіто екстрактів календули. За результатами досліджень розроблено склад і технологію емульгелю для терапії вугрової хвороби.

Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, експериментальної частини, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел. Основний зміст роботи викладено на 43 сторінках машинописного тексту. Список літератури містить 36 джерел літератури із них 30 кирилицею та 6 латиницею. Робота ілюстрована 9 таблицями, 14 рисунками.

Ключові слова: кислота азелаїнова, фіто екстракти календули, емульгель, вугрова хвороба, технологія, олійний екстракт.

## ANNOTATION

Acne is one of the most common skin diseases. The research determined the influence of technological and biopharmaceutical factors on the parameters of the technological process of emulgel based on azelaic acid and phyto extracts of calendula. According to the results of research, the composition and technology of emulgel for the treatment of acne have been developed.

Qualification work consists of an introduction, literature review, experimental part, general conclusions, list of used literature sources. The main content of the work is presented on 43 pages of typewritten text. The bibliography contains 36 sources of literature, 30 of them in Cyrillic and 6 in Latin. The work is illustrated with 9 tables, 14 figures.

Key words: azelaic acid, phyto calendula extracts, emulgel, acne, technology, oil extract.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ МІСЦЕВОЇ ДІЇ (огляд літератури)	9
1.1 Вугрова хвороба: характеристика, етіопатогенез, клінічні прояви	9
1.2 Загальні принципи та особливості лікування інфекційних захворювань шкіри, зокрема вугрової хвороби	12
1.3 Характеристика препаратів для лікування акне	15
1.4 Емульгель, як оптимальна форма для лікування вугрової хвороби	17
Висновки до розділу 1	18
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	19
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ	19
2.1 Об'єкти дослідження	19
2.2 Методи дослідження	23
Висновки до розділу 2	24
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ	25
3.1 Маркетингові дослідження з вивчення лікарських засобів на ринку України для терапії вугрової хвороби	25
3.2 Дослідження з виготовлення фіто екстрактів календули і розчину кислоти азелаїнової	30
3.3 Експериментальні дослідження модельних зразків основи емульгелю	33
3.4 Біофармацевтичні дослідження емульгелю для лікування вугрової хвороби	39

3.5 Обґрунтування технології емульгелю для терапії вугрової хвороби	40
Висновки до розділу 3	42
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	43
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	44
ДОДАТКИ	49

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АО	Антибіотик орально
АМ	Антибіотик місцево
АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	Біологічно активна речовина
БП	Бензоїл пероксид
ВХ	Вугрова хвороба
ДР	Діючі речовини
ДФУ	Державна фармакопея України
ЕО	Екстракт олійний
ЕПГ	Екстракт пропіленгліколевий
ПГ	Пропіленгліколь
ІО	Ізотретиноїн орально
ЛЗ	Лікарський засіб
ЛР	Лікарські речовини
ЛФ	Лікарські форми
МКТ	Місцева комбінована терапія
РМ	Ретиноїд місцево
СО	Спіронолактон орально

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Вугрова хвороба (*acne vulgaris* – вугри вульгарні, звичайні) – одне з найбільш поширених захворювань шкіри. За статистичними даними, біля 70-95 % осіб в різних країнах світу хоча б раз у житті мали епізод акне. Зазвичай вугри розвиваються у підлітковому віці і тривають 4-5 років (юнацькі вугри), пік захворюваності припадає на 14-17 років у дівчат і на 16-19 років – у юнаків, а у частини пацієнтів захворювання триває 10-12 і більше років з переходом у зрілий вік (вугри дорослих).

За даними вітчизняних авторів, у різних регіонах України вульгарні вугри реєструють у 80-90 % підлітків та в 37-42 % осіб старших 25 років.

Вульгарні вугри, які локалізуються на відкритих ділянках шкіри (обличчі, шиї, верхній половині тулуба) негативно впливають на психоемоційний стан пацієнтів. Останній звіт експертів Глобального Альянсу з покращання наслідків акне підкреслює важливість розгляду акне як хронічного захворювання, яке спричиняє серйозний вплив на якість життя пацієнтів і потребує активних терапевтичних підходів.

Спостереження останніх років засвідчують, що вугри у більшості осіб характеризуються тривалим хронічним перебігом з частими загостреннями, а тяжкі глибокі форми дерматозу зумовлюють розвиток стійких рубцевих змін шкіри (постакне), що є причиною психоемоційних розладів пацієнтів, зниження якості їх життя, погіршення навчання, працездатності та соціальної активності, що визначає важливе медичне та соціальне значення вугрової хвороби [2, 4, 5].

**Метою роботи** є наукове й експериментальне обґрунтування розробки складу, технології лікарського засобу на основі кислоти азелаїнової та фітоекстрактів календули для терапії вугрової хвороби.

Для досягнення поставленої мети, з урахуванням фізико-хімічних властивостей кислоти азелаїнової і фітоекстрактів необхідно було вирішити такі завдання:

- узагальнити дані сучасних літературних джерел щодо використання кислоти азелаїнової для лікування вугрової хвороби та провести аналіз номенклатури лікарських препаратів для лікування акне на фармацевтичному ринку України;
- провести комплекс технологічних та фізико-хімічних досліджень для обґрунтування оптимального складу лікарського препарату у вигляді м'якої лікарської форми на основі кислоти азелаїнової та фіто екстрактів календули;
- розробити склад і технологію емульгелю на основі кислоти азелаїнової і фіто екстрактів календули для лікування вугрової хвороби.

Медикаментозне вирішення даної проблеми реалізується через фармацевтичну розробку нових лікарських засобів (ЛЗ), які здатні впливати на певні ланки патологічного процесу.

**Предмет дослідження** – дослідження впливу технологічних і біофармацевтичних факторів на визначення оптимальних параметрів технологічного процесу виготовлення емульгелю на основі кислоти азелаїнової і фіто екстрактів календули (вибір емульгатора-стабілізатора, дослідження термостабільності, колоїдної стабільності і сенсорних властивостей та оптимізацію вивільнення БАР із емульгелю для лікування акне).

**Об'єкти дослідження.** Фіто екстракти квіток календули, модельні зразки основи емульгелю з використанням сучасних допоміжних речовин, зразки емульгелю кислоти азелаїнової з фіто екстрактами для терапії вугрової хвороби.

**Методи дослідження.** Для виконання зазначених завдань були застосовані органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), фармако-технологічні (визначення гомогенності, однорідності, стабільності і т. д.), фізико-хімічні (визначення рН, в'язкість,), біофармацевтичні методи дослідження. Статистичну обробку даних проводили відповідно до вимог ДФУ. Для висвітлення проблеми наукового обґрунтування технології

протизапального емульгелю були використані методи ретроспективного, системного, порівняльного аналізу і безпосереднього вивчення.

***Практичне значення основних результатів.*** Створено і запропоновано для практичної медицини і фармації лікарський препарат для лікування вугрової хвороби. В процесі дослідження вивчили вплив технологічних факторів на вивільнення БАР фіто екстрактів. За результатами дослідження були визначені основні технологічні показники, що впливають на ступінь вивільнення БАР фіто екстрактів календули та стабільність препарату.

***Елементи наукових досліджень.*** За результатами проведених досліджень обґрунтовано вибір розчинника для розчинення кислоти азелаїнової і технологію емульгелю створеного на основі кислоти азелаїнової і фіто екстрактів календули для терапії вугрової хвороби.

### ***Структура та обсяг кваліфікаційної роботи***

Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, експериментальної частини, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел та додатків. Основний зміст роботи викладено на 43 сторінках машинописного тексту. Список літератури містить 36 джерел літератури із них 30 кирилицею та 6 латиницею. Робота ілюстрована 9 таблицями, 14 рисунками.



## **РОЗДІЛ 1. ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ МІСЦЕВОЇ ДІЇ (огляд літератури)**

### **1.1. Вугрова хвороба: характеристика, етіопатогенез, клінічні прояви**

Ненависні та огидні, вони все псують. Із ними борешся, борешся, а вони знову вилазять. Це про вугрі, прищі, чи *acne vulgaris*. Вони з'являються вперше з початком статевого дозрівання, і щезають у когось після 20, а з кимось лишаються на все життя.

Це сальна залоза, у якій щось пішло не так. Бувають просто закриті залози (біла папула, закритий комедон), сіро-білі папули (відкриті комедони, у яких канал залози частково відкрився), запалені папулопустулярні акне та дуже сильно виражені акне, утворені глибокими пустулами і вузликами, що зачіпають великі ділянки шкіри, болять, і пошкоджують шкіру подекуди назавжди. Сальні залози чутливі до дії статевих гормонів. Тому з початком статевого дозрівання, а також у другій фазі менструального циклу з'являються комедони. Часто акне супроводжують синдром полікістозних яєчників і підвищення рівня андрогенів. Поява в комедонах бактерії *Propionibacterium* викликає запалення і поширення інфекції. Тому терапія полягає передусім в локальному або системному знищенні бактерій, відновленні шкіри та за потреби — у зміні гормонального фону [2, 4, 5].

Захворювання характеризується прогредієнтним перебігом, формуванням психоемоційних розладів (переважно депресивного характеру) приблизно в половини пацієнтів (як результат персистенції захворювання впродовж років у зв'язку з неефективною проти вугровою терапією), а також різко знижує якість життя хворих, включаючи фізичну, емоційну та соціальну складові. Тяжкі форми, що спричиняють значні косметичні вади у вигляді гіпо- та гіпертрофічних рубців, становлять від 5 до 15 % усіх випадків. При

акне відзначається складна роль спадкових факторів, які впливають на розвиток цього захворювання; саме це визначає генетично детермінований тип секреції сальних залоз у період статевого дозрівання [1, 5].

Згідно з Європейськими стандартами лікування акне, група з розроблення нормативів оптимізувала класифікацію акне, використовуючи досить просту клінічну класифікацію: комедональні, папуло-пустульозні, більш тяжкі папуло-пустульозні, тяжкі вузлуваті та конглобатні акне [1, 4, 22].

Відомі п'ять безпосередніх причин акне:

- 1) збільшення проліферації базальних кератиноцитів у волосяних протоках;
- 2) неповний розподіл кератиноцитів унаслідок порушеного апоптозу з подальшою обструкцією волосяних протоків;
- 3) андрогенно-опосередковане збільшення виділення шкірного сала;
- 4) колонізація комедонів специфічними мікроорганізмами – *Propionibacterium*;
- 5) запалення в самому комедоні та навколо нього.

Останнім часом у літературі приділяється дедалі більше уваги спадковим чинникам при акне, зокрема генам розпізнавальних рецепторів природної імунної системи – Toll-подібним рецепторам. У патогенезі акне провідною ланкою є спадково зумовлена гіперандрогенія, що може проявлятися у вигляді абсолютного збільшення кількості гормонів або підвищеної чутливості рецепторів до нормальної чи зниженої кількості андрогенів в організмі [1, 4, 20].

У збільшеному об'ємі шкірного сала знижується концентрація незамінної  $\alpha$ -ліноленової кислоти, котра пригнічує експресію ферменту трансглютамінази, що зумовлює ретенційний гіперкератоз у протоці сально-волосяного фолікула. Перевага процесів проліферації та дискератозу над десквамацією епітелію згодом спричиняє закриття протоки сально-волосяного фолікула та створює сприятливі анаеробні умови для розмноження факультативних анаеробів *P. acnes* і *P. granulosum*.

Окрім того, в протоці сально-волосяного фолікула містяться аеробні стафілококи та мікрококи. Анаеробні умови в нижній частині протоки сально-волосяного фолікула є несприятливими для аеробних бактерій, тому стафілококи та мікрококи локалізуються у верхній частині протоки та не мають суттєвої ролі в патогенезі акне (на відміну від *P. acnes*).

Позаклітинна ліпаза мікроорганізмів гідролізує тригліцериди шкірного сала до гліцерину, що є поживним субстратом для мікроорганізмів, а також сприяє накопиченню вільних жирних кислот із комедоногенними властивостями. Прозапальні цитокіни, як-от ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8, TNF (фактор некрозу пухлини), діють на стінку сально-волосяного фолікула, активують процеси кератинізації, зумовлюючи фолікулярний гіперкератоз.

Концентрація ІЛ-1 $\alpha$  в ділянці відкритих комедонів у 1000 разів перевищує таку на ділянках здорової шкіри. Доведено, що акне в дорослих жінок відрізняється від підліткового. Клінічна картина в цих випадках характеризується більш запальними та глибокими довготривалими проявами з меншою кількістю елементів висипу (папули, вузли та кісти), що переважно локалізуються в ділянці нижньої щелепи [1, 22].

Уже не один рік вивчається роль дієти при акне; відомо, що у 80 % хворих після надмірного споживання вуглеводів упродовж 10 днів змінюється склад шкірного сала та спостерігається різке загострення захворювання. За даними деяких дослідників, після андрогенних гормонів і генетичних чинників дієти відводиться за значимістю 3-тє місце в генезі акне. Низько вуглеводна дієта, впливаючи на рівень андрогенів в організмі та покращуючи чутливість до інсуліну, знижує ризик появи акне.

Одну з ключових ролей у провокуванні маніфестації акне має схильність населення до західної дієти, що характеризується вмістом продуктів із високим глікемічним індексом і ризиком розвитку метаболічного синдрому з формуванням інсулін резистентності, а отже, й маніфестацією гіперандрогенії.

Відомі різні клінічні варіанти акне: звичайні (вульгарні), конглобатні, фульмінаті, акне новонароджених, стероїдні та тяжкі форми захворювання.

Але бувають ще так звані вугрові висипання. Вони виглядають теж як червоні нерівності, але їх відрізняє відсутність комедону — сальної залози, що стала джерелом запалення. Вугрові висипання: розасеа (еритрема, почервоніння), фолікуліти, стероїдні висипання – можуть провокувати деякі мікроорганізми, або ж антибіотики та інші лікарські препарати, стероїди, протигрибкові препарати, деякі антидепресанти, хлор-, бром-, йодовмісні сполуки, а також механічне пошкодження [5, 20].

## **1.2. Загальні принципи та особливості лікування вугрової хвороби**

Різноманітні патогенетичні механізми розвитку акне, а також варіабельність клінічних форм захворювання зумовлюють широкий спектр методів лікування, що дає змогу широко використовувати топічні та системні методи лікування. В Європейських доказових рекомендаціях із лікування акне автори розподілили клінічні рекомендації на такі підгрупи: рекомендації високої сили, середньої та низької, відкриті рекомендації, а також негативні [22, 26, 27].

Такий підхід із терапевтичними пропозиціями передбачав клінічний розподіл хворих із:

- комедональними акне;
- слабкими та помірними папуло-пустульозними акне;
- тяжкими папуло-пустульозними чи помірними вузлуватими акне;
- сильними вузлуватими та конглобатними акне (рис. 1.1.).

Тепер розглянемо протокол лікування звичайних вугрів (акне). Він орієнтований на сімейних лікарів, фармацевтів, і уже коли “все складно”, дерматологів.

Слід визначити ступінь вираженості акне. Якщо це закриті чи відкриті комедони, то потрібні препарати з бензоїл пероксидом (БП) та / або ретиноїдами, чи поєднання цих ліків із локальним застосуванням

кліндаміцину. Якщо це незначне висипання із запаленими папулами, то призначають, знову ж таки, препарати із бензоїл пероксидом та/або ретиноїдами, кліндаміцин, а також доповнюють це або синтетичними пероральними контрацептивами чи системними антибіотиками.



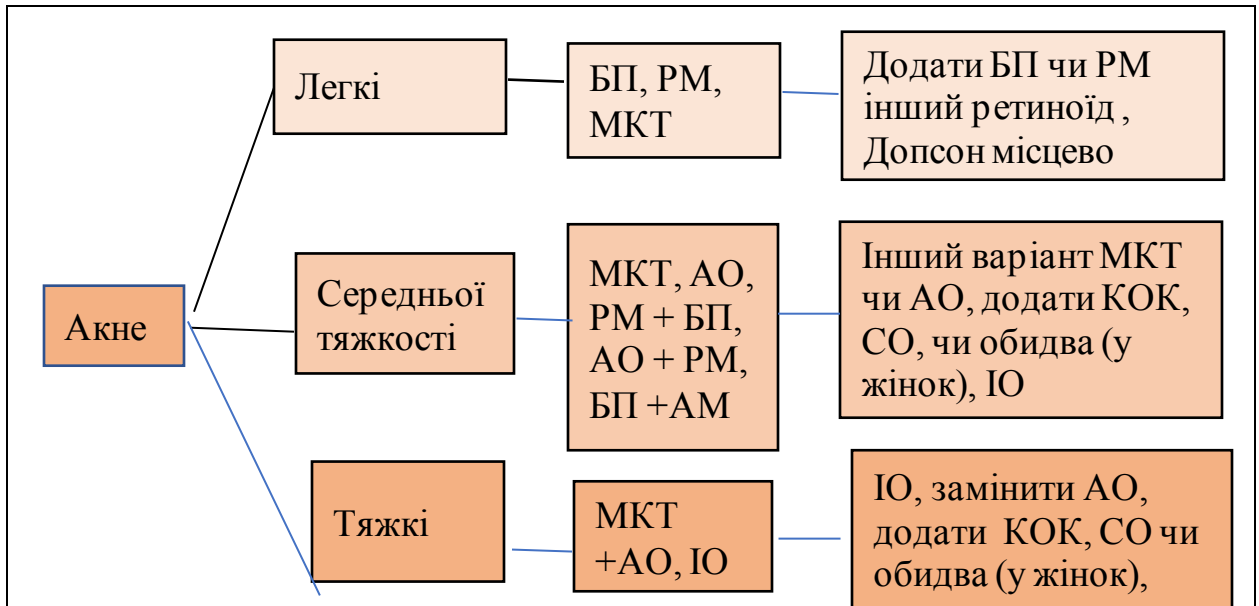
**Рис. 1.1.** Тяжкість проявів вугрових висипів

Сальні залози утворюють шкірне сало у відповідь на сигнали гормонів та виклики зовнішнього середовища. Діагностика ґрунтується на даних клінічного обстеження. Первинним ураженням є комедони (закриті або відкриті) та запальні елементи (папули, пустули та вузлики). Вони переважно локалізуються в ділянках, де багато сальних залоз: на обличчі, верхній частині спини, грудній клітці, плечах. Вторинні зміни включають рубцювання, після запальну гіперпігментацію чи еритему, що також впливає на лікування. Тяжкість проявів (рис. 1.1.) дуже варіабельна: від легких до тяжкої фульмінантної хвороби [1, 4, 5, 26].

Лікувальна тактика залежить від типу пошкоджень, їх тяжкості та локалізації. Перш за все необхідно проаналізувати процедуру догляду за шкірою: частоту вмивання, вибір засобів для очищення і зволоження.

Більшості пацієнтів рекомендують уникати скрабів, в'яжучих та інших подразнюючих продуктів, умиватися двічі на день, використовуючи делікатні миючі засоби для чутливої шкіри. Зазвичай подразнення внаслідок використання місцевих препаратів для лікування акне досягає максимуму

приблизно через 2 тижні, а потім поступово зменшується. Алгоритм лікування акне (рис. 1.2.) включає



**Рис. 1.2.** Алгоритм лікування акне в залежності від проявів

**Примітка:** БП – бензоїл пероксид, РМ – ретиноїд місцево; МКТ – місцева комбінована терапія; АМ – антибіотик місцево; АО – антибіотик орально; КОК – комбінований оральний контрацептив; СО – спіронолактон орально; ІО – ізотретиноїн орально.

При підвищеній чутливості шкіри накладання неароматизованих зволожуючих речовин поверху місцевих препаратів допомагає мінімізувати подразнення. Пацієнт повинен розуміти, що тривалість початкового періоду до клінічного покращення іноді становить 8-12 тижнів.

Основні характеристики препаратів, які найчастіше використовуються для лікування акне місцево, підсумовано в табл. 1.1 [11, 15, 16].

### 1.3. Характеристика препаратів для лікування вугрової хвороби

Азелаїнова кислота – це дикарбоксильна кислота, що пригнічує ріст *S. acne* та запобігає порушенням кератинізації. Застосовується переважно через здатність зменшувати після запальну гіперпигментацію. Може бути корисною при легких проявах у вигляді комедонів та запальних вугрів.

Азелаїнову кислоту призначають для зовнішнього лікування акне; вона знижує вміст вільних жирних кислот у ліпідах шкіри, усуває гіперкератоз отворів фолікулів сальних залоз, зменшує товщину епідермісу, а в разі регулярного використання зумовлює нормалізацію процесу диференціювання клітин епідермісу. Крім того, азелаїнова кислота чинить протимікробну, протизапальну, місцеву анти андрогенну дію, зменшує окислювальні процеси в нейтрофільних гранулоцитах і вироблення ними вільно радикальних форм кисню [11, 15, 16].

Таблиця 1.1.

### Характеристика препаратів для лікування акне

Вид терапії	Дози і спосіб застосування	Побічна дія
Бензоїл пероксид	5-10 % рідина, гель, пінка, лосьйон або крем 1-2 рази на день	Подразнення, АКД та відбілювання тканин
Адавален	0,1 % гель щодня	Подразнення, АКД
Саліцилова кислота	1 % рідина, гель, крем 1-2 рази на день	Подразнення, АКД
Еритроміцин	2 % гель, диски чи розчин щодня	Подразнення, АКД
Кліндаміцин	1 % тампони, лосьйон, розчин чи пінка щодня	Подразнення, АКД
Адавален	0,1 % гель чи крем щодня	Подразнення, АКД
Третиноїл	0,025, 0,05 чи 0,1 % гель чи крем щодня	Подразнення, АКД
Азелаїнова кислота	20 % крем, 15 % гель щодня	Подразнення, АКД
Бензоїл пероксид (БП) / Еритроміцин (Е)	Гель : 5 % БП + 3 % Е щодня	Подразнення, алергічний контактний

Бензоїл пероксид (БП) / Кліндаміцин (К)	Гелі : 5 % БП + 1 % К; 3,75 % БП + 1,2 % К; щодня	дерматит (АКД), відбілювання тканин
Бензоїл пероксид (БП) / Адавален (А)	Гелі : 5 % БП + 0,1 % А; щодня	
Третиноїл (Т) / Кліндаміцин (К)	Гель: 0,025 % Т + 1,2 % К; щодня	

Місцеве застосування антибіотиків, зокрема кліндаміцину та еритроміцину, також зменшує концентрацію *S. acne*. Однак через часту резистентність бактерій ці препарати не слід застосовувати як монотерапію.

Серед інших препаратів для місцевого застосування використовують: препарат «Дапсон» у вигляді гелю, проявляє ефективність при запальних акне. Він має сприятливий профіль безпеки і часто використовується у пацієнтів з чутливою шкірою або темнішими тонами шкіри (Del Rosso J. et al., 2015; Alexis A. et al., 2016). Саліцилова кислота входить до складу багатьох препаратів. Незважаючи на дуже обмежені доказові дані, має комедолітичну дію. Вважається менш ефективною, ніж РМ, але має добрий профіль безпеки і може застосовуватися для початкової терапії при легких проявах [5, 11, 15, 16].

Препарати зовнішньої терапії, що застосовуються у вигляді монотерапії або у поєднанні з препаратами загального впливу, надають антибактеріальну та протизапальну дію, усувають фолікулярний гіперкератоз і себорею [6, 10]. Місцева терапія часто ставить метою зменшення вираженості акне за рахунок використання протизапальних та відлущуючих засобів. Досить ефективні препарати ретиноїдів, альфагідроксікислоти також можуть мати ряд недоліків: виникнення еритеми, печіння, лущення шкіри, контактної алергії, фото сенсibiliзуючу дію [12]. Важливою проблемою при використанні зовнішніх засобів є часті рецидиви дерматозу з формуванням резистентності до медикаментозних засобів. Крім цього, з численних сучасних противугрових засобів в Україні зареєстровано небагато: Комбінація еритроміцину з ацетатом



цинку; Кліндаміцин; Надоксин; Гіалуронат цинку; Бензоїлпероксид; Азелаїнова кислота; Адапален.

На наш погляд, з метою оптимізації місцевої терапії необхідний пошук і розробка нових комбінованих, ефективних засобів вітчизняного виробництва з використанням лікарської рослинної сировини для лікування хворих з вугровою хворобою.

Лікувальні властивості календули були відомі вже кілька тисячоліть назад. Зараз і сьогодні цю знайому всім рослину продовжують широко використовувати в народній та офіциналній медицині.

В Україні календула використовується для приготування настоїв, спиртових настоянок, мазей, компресів, олійних екстрактів та інших лікарських форм. Це натуральний та екологічно безпечний, природний засіб. За своєю терапевтичною цінністю нагідки ні в чому не уступають багатьом більш дорогоцінним фітопрепаратам.

#### **1.4. Емульгель, як оптимальна форма випуску для лікування вугрової хвороби**

Запалена шкіра є надзвичайно проблемною: досить чутлива, тому небажано вводити агресивні активні компоненти (спирт етиловий, ефіри та ін.), оскільки вони мають сильну подразнюючу дію, стимулюють рефлекторне підвищення секреції шкірного сала, ліквідують на поверхні шкіри захисну гідро-ліпідну плівку, чим сприятимуть ще більш активному розповсюдженню бактерій. При розробці складу дерматологічного гелю необхідно враховувати коефіцієнт комедогенності допоміжних та активних інгредієнтів. Зокрема, недоцільно вводити до складу засобу ізопропілмірістат, ланолін тощо [24, 28]. При розробці препарату для лікування запаленої шкіри, ураженою ВХ, основним завданням є створення відповідної основи, яка легко наноситься і розподіляється на шкірі, а при необхідності швидко змивається, швидко вивільняє діючі речовини,

стабільна у процесі зберігання тощо. Перспективними є основа емульгелева, яка за рахунок утвореної плівки гелеутворювача, сприяє зволоженню і пом'якшенню шкіри, а також сприяє поступовому вивільненню АФІ. Емульгелі підходять до любого типу шкіри, швидко всмоктуються, не залишаючи жирних плям та особливо зручні для нанесення на відкриті ділянки тіла. Оптимальна основа повинна легко всмоктуватися шкірними покрывами, не залишаючи жирного блиску, тому що найчастіше ВХ у пацієнтів саме з жирною шкірою. Регулювати вивільнення і біодоступність АФІ з основ емульгелю можна, змінюючи властивості за допомогою додавання гідрофільних неводних розчинників: пропіленгліколю, гліцерину, сорбіту, поліетилен оксиду (ПЕО) з різною молекулярною масою, тощо. Крім того, названі речовини сприяють підвищенню структурної в'язкості та стабільності в'язко-пластичних систем [24, 28, 34].

### **Висновки до розділу 1.**

Досліджені сучасні питання класифікації, етіології та патогенезу ВХ, клінічні аспекти перебігу даного захворювання. Встановлено, що дане захворювання відноситься до досить тяжких, уражує значну групу людей різних верств населення та різного віку, та має виражений негативний психосоціальний аспект.

Проаналізовано та узагальнено дані наукових публікацій щодо етіопатогенезу вугрової хвороби. На основі аналізу асортименту лікарських препаратів місцевої дії для лікування ВХ, обґрунтована необхідність розширення асортименту вітчизняних препаратів м'якої форми випуску. Теоретично обґрунтовано основні підходи з метою розробки сучасного препарату для лікування ВХ — емульгелю кислоти азелаїнової з фітоекстрактами календули.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В даному розділі представлені об'єкти та методи досліджень, які в своїй сукупності найбільш повно відображають суть і характер проведеної роботи.

Матеріали викладені згідно з послідовністю проведених досліджень.

#### 2.1. Об'єкти досліджень

Об'єктами нашого дослідження стали модельні зразки фіто екстрактів квіток календули, модельні зразки основи емульгелю з використанням сучасних допоміжних речовин, зразки емульгелю кислоти азелаїнової з фіто екстрактами для терапії вугрової хвороби

#### Характеристика основних речовин

**Азелаїнова кислота** (Acidum azelaicum) нонандіова кислота (1,7-гептандикарбонова кислота, азелаїнова кислота). Біла тверда речовина (рис. 2.2),  $M_m = 188,23$ . Точка плавлення —  $106,5\text{ }^\circ\text{C}$ ; густина –  $1,251\text{ г/см}^3$ , розчинність у воді  $0,1\text{ г/100 г}$  ( $0\text{ }^\circ\text{C}$ );  $0,24\text{ г/100 г}$  ( $20\text{ }^\circ\text{C}$ );  $2,2\text{ г/100 г}$  ( $65\text{ }^\circ\text{C}$ ).



Рис. 2.1. Кислота азелаїнова



Рис. 2.2. Структурна формула кислоти азелаїнової

**Кислота азелаїнова** Органічна речовина азелаїнового з'єднання відноситься до карбонових кислот. Її одержують внаслідок окислення олеїнової і лінолевої кислоти. У людини утворюється при обміні ліпідів. Володіє бактериостатичним ефектом, бореться з утворенням аномальних

меланоцитів. Це біла кристалічна речовина, яка розчиняється в киплячій воді і етанол, погано розчиняється у воді кімнатної температури.

Після нанесення на шкіру, мазь з кислотою проникає в епідерміс і дерму, частина абсорбується в кров. Не викликає огрубіння поверхневого шару шкіри. Максимальний ефект від використання кремів виникає через 2-4 тижні після початку застосування. Органічний засіб надає наступний вплив на шкірні покриви:

- уповільнює утворення пігментних плям;
- регулює вироблення шкірного жиру;
- захищає шкіру від зневоднення;
- надає протизапальну дію;
- сприяє уповільненню росту бактерій і вироблення жирних кислот, що провокують утворення акне;
- сприяє самоочищенню клітин і протоки сальної залози;
- чинить антибактеріальну дію;
- оберігає від появи комедонів.

Азелаїнова кислота чинить антибактеріальний ефект у результаті гальмування синтезу клітинних білків бактерій, особливо *Propionibacterium acnes* і *Staphylococcus epiderm*. Крім того азелаїнова кислота зменшує кількість комедонів шляхом нормалізації процесу утворення кератину і зменшення товщини шару шкіри, що зазнає ороговілості, кількості та розміру гранул кератохіаліну [14, 15].



**Рис. 2.3.** Результати терапії вугрових висипів лікарськими засобами на основі кислоти азелаїнової

Депігментуюча дія препарату полягає в тому, що він гальмує активність тирозинази і мітохондріальних ферментів. Азелаїнова кислота пригнічує гіперфункцію нормальних меланоцитів. Крім того зв'язує вільні радикали, які можуть спричиняти гіперфункцію меланоцитів [15, 31, 32].

**Олійний екстракт квіток календули Прозора**, безбарвна або блідо-жовтого кольору рідина.

Лікувальні властивості календули були відомі вже кілька тисячоліть назад. Зараз і сьогодні цю знайому всім рослину продовжують широко використовувати в народній та офіциналній медицині.

В Україні календула використовується для приготування настоїв, спиртових настоянок, мазей, компресів, олійних екстрактів та інших лікарських форм. Це натуральний та екологічно безпечний, природний засіб. За своєю терапевтичною цінністю нагідки ні в чому не уступають багатьом більш дорогоцінним фітопрепаратам [13, 33].

**Екстракт нагідок лікарських пропіленгліколевий** – прозора рідина блідо-жовтого кольору, який отримують шляхом екстракції квітів методом мацерації у співвідношенні (1:10). Склад рослини відрізняється збалансованістю і великою кількістю корисних елементів, що зумовлює високу ефективність нагідок. Квіти календули вміщують комплекс БАР у високій концентрації (каротиноїди до 3 %, флавоноїди до 0,8 %, дубильні речовини до 6 % та органічні кислоти, мікроелементи, ферменти, смоли, вітаміни, алкалоїди), які забезпечують регенеруючі, в'язучі, протизапальні, антимікробні та ін. властивості. Календула є антисептиком, сприяє усуненню запалень і швидкому загоєнню ран. Препарати з календули показують бактерицидний та противірусний ефект, а також – спазмолітичну, гіпотензивну дію та здатність до регенерації [10, 13, 36].

### **Допоміжні речовини**

Характеристика допоміжних речовин. Для забезпечення оптимального складу і раціональної технології розроблюваного емульгелю були використані

ДР, дозволені до медичного застосування [7, 8].

**Вода очищена** (Aqua purificata, ДФУ 2.0, Том 2, ст. 129–132) – прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху. Брутто-формула:  $H_2O$ ; молекулярна маса: 18,02; рН: (5,0–7,0) [42]. Вода очищена – це вода для приготування лікарських засобів. Отримують із води питної дистиляцією, іонним обміном або будь-яким іншим підходящим способом [6].

**Триетаноламін** (Trolaminum, Ph Eur; Triethanolamine, ВР; Trolamine, USPNF); 2,2',2''-Nitrilotriethanol (CAS № 102-71-6) – в'язка, безбарвна або блідо-жовта рідина зі слабким запахом аміаку [31].

Молекулярна маса: 149,2. Брутто-формула:  $C_6H_{15}NO_3$ . Властивості: дуже гігроскопічна речовина, вміст вологи становить 0,09 %; рН 10,5 (0,1 N розчин); відносна густина за 20 °С – (1,120–1,130) г /  $cm^3$ ; розчинна (за 20 °С) у воді, ацетоні, метанолі, бензині (1:24), етері (1:36).

Триетаноламін використовують у виробництві ЛЗ для нашкірного застосування (гелів, кремів, емульгелів) з метою нейтралізації карбополу [40, 45].

**Карбомери** (карбопол) (Carbomer, Ph Eur, Carbomer, USPNF, Carbomers, ВР) – являють собою дрібні пухкі гігроскопічні порошки білого кольору, слабо кислої реакції з розміром часток (2–7) мкм. Після нейтралізації водних розчинів карбополу утворюються прозорі гелі з високою структурною в'язкістю, яка залежить не лише від рН дисперсної системи, але і від природи основи, що використовується для нейтралізації (триетаноламін) [40, 45]. У більшості марок карбополу час набухання становить більше 50 хв, за винятком карбополу Ultrez 10, який набухає за 5 хв. Ураховуючи цю перевагу, в проведених дослідженнях застосовували карбопол Ultrez 10 (Бельгія) – білі дрібні аморфні пластівці без запаху [7, 31].

**Калію сорбат** (Potassium Sorbate, ВР, PhEur, USP-NF) – білий кристалічний порошок або гранули зі слабким характерним запахом [7, 31].

Хімічна назва – Potassium 2,4-Hexadienoic acid potassium salt (CAS № 24634-61-5). Брутто-формула:  $C_6H_7O_2K$  [590-00-1]; молекулярна маса: 150,2.

Уміст у перерахунку на безводну речовину становить 99,0–101,0 %.

Властивості: розчинний в ацетоні, етанолі (95 %), пропіленгліколю, воді;. Завдяки вираженим антибактеріальним і протигрибковим властивостям калію сорбат використовують як консервант (конц. 0,1–0,2 %) у препаратах місцевої і системної дії [7].

**Олія соняшникова** ДСТУ 4492:2005 [11].

**Пропіленгліколь** ДФУ, 2-е вид., Т. 2, с. 129. [16, 53]. СЗН8О2 М.м. 76,1. Пропіленгліколь являє собою (РС) – пропан-1,2-діол. В'язка, прозора, безбарвна, рідина. Гігроскопічна. Змішується с водою і етанолом 96 % [7].

### **Емульгатори**

**Planta M.** Емульгатор Planta M (Планта-М) – натуральний, повністю рослинний емульгатор для емульсій типу «олія-у-воді». Його особливість в тому, що він утворює ламелярні рідко-кристалічні емульсії, які надзвичайно стабільні при використанні будь-яких компонентів, є провідниками активних речовин в шкіру, а також мають чудові сенсорні відчуття на шкірі. Кондиціонує шкіру, залишаючи її виключно м'якою і гладкою. Розчинність: в олії при температурі 70-80 °С [28, 31, 34].

**Емульгатор Натурмульс (NatureMulse)** – емульсійний актив, який діє як сполучна ланка в емульсійних, кремових засобах зі складними формулами в емульсіях типу олія у воді (о/в). Це сплав ПАР (гліцерил стеарат, цетеариловий спирт, стеарол лактилат натрію) [28, 31, 34].

За зовнішнім виглядом це пластівці кремового кольору, розчиняються в олії при нагріванні до температури близько 80 ° С. Кислотно – лужний баланс готового продукту повинен мати правобічний зсув і починатися з п'яти пунктів рН, що не дає можливість розшаруванню інгредієнтів.

## **2.2 Методи досліджень**

Вивчення властивостей експериментальних зразків емульсійних основ та готової м'якої лікарської форми (МЛФ) проводили з використанням методів

дослідження, які дозволяють об'єктивно оцінити органолептичні, фізико-хімічні та механічні властивості готової лікарської форми.

**Опис.** ДФУ 2.0., Т. 1 [6]. Контролювали зовнішній вигляд, колір, запах дослідних зразків. Колір і запах визначали при розгляданні зразків мазі. Зовнішній вигляд вивчали при нанесенні на предметне скло.

**Визначення однорідності.** ДФУ 2.0., Т. 1 [6]. Модельні зразки препарату на емульсійній основі повинні бути однорідними. Однорідність визначали за зовнішнім виглядом за методикою, наведеною в ДФУ.

**Вивчення термостабільності.** ГОСТ 29188.3-91.

Дослідження модельних зразків МЛФ проводили згідно методики Вироби косметичні. Метод визначення стабільності емульсій [35]. Даний метод заснований на розшаруванні емульсії на водну і масляну фази при підвищеній температурі.

**Вивчення колоїдної стабільності** проводили згідно методики, ДСТУ 29188.3-91. Вироби косметичні. Метод визначення стабільності емульсій. Метод заснований на поділі емульсії на масляну і водну фазу при центрифугуванні [35].

**Вивчення кислотно-лужного балансу (рН)** досліджуваних модельних зразків МЛФ для терапії вагінальних інфекцій проводили потенціометричним методом відповідно до вимог, наведених в ДФУ 2.0, Т.1. с. 32 [6].

## **Висновки до розділу 2**

1. Наведено об'єкти дослідження та характеристики діючих речовин кислоти азелаїнової та фіто екстрактів календули.

2. Наведено характеристику допоміжних речовин, які були використані при розробці емульгелю для терапії вугрової хвороби.

3. Опрацьовано та наведено посилання на методики органолептичних, фізико-хімічних досліджень, що дозволяють розробити оптимальний склад, технологію та провести контроль якості дерматологічного лікарського засобу.



### 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

#### 3.1. Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування акне на фармацевтичному ринку України

Акне є одним із найрозповсюдженіших медико-соціальних захворювань шкіри та підшкірної клітковини. За відносно незначних змін фізичного стану хворих акне суттєво погіршує психоемоційну та соціальну складові якості їх життя, особливо підлітків та молоді, нерідко стає причиною невпевненості та неповноцінності, депресій, а в окремих випадках навіть спроб суїциду [1, 2, 5]. Акне (синонім вугрова хвороба) – це хронічне мульти факторіальне захворювання апарату сальних залоз, що проявляється переважно в пубертатному віці й характеризується гіперпродукцією шкірного сала, порушенням процесів фолікулярної кератинізації, колонізацією *Propionibacterium acnes* та запаленням. Акне проявляється незапальними (комедонами), запальними елементами ураження, до яких належать папули, пустули, кісти і вузли, та наслідками у вигляді рубців (постакне); при цьому типовими локалізаціями уражень є обличчя, спина та грудна ділянка [1, 2, 5].

За даними Американської академії дерматології (American Academy of Dermatology) 85 % американців хоча б раз у житті страждали на акне, а 60 млн. (20 % населення) мають активну форму захворювання. Серед загальної кількості хворих 30 % лікуються ОТС-препаратами, 20 % звертаються до спеціалізованих дерматологічних центрів і лише 10 % звертаються за допомогою до лікарів (частка звернень до лікарів із приводу акне становить 4 %, найчастіше звертаються пацієнти у віці 15–19 років) [2, 4, 5].

Серед мешканців Австралії акне спостерігають у 27,0 % школярів у віці 10–12 років і у 93,3 % підлітків у віці 16–18 років. Дослідження, які здійснили в Перу, свідчить про поширеність акне серед 16,33 % школярів і 71,23 % студентів. Деякі дослідження свідчать про високу поширеність акне серед

підлітків (близько 90 % у Бельгії та Китаї, 50 % в Англії) [1, 2, 4, 5].

В Україні статистичний облік хворих на акне не здійснюють, але, на думку експертів, акне та акне формні дерматози посідають одне з перших місць у структурі всіх уражень шкіри та підшкірної клітковини [1, 2, 24].

Останній звіт експертів Глобального Альянсу з покращення наслідків акне підкреслює важливість розгляду акне як хронічного захворювання, яке чинить серйозний вплив на якість життя пацієнтів і потребує активних терапевтичних підходів. На думку експертів, не існує жодного випадку акне, коли можна виправдати виникнення пост акне-рубців, що може бути зумовлено пізнім звертанням пацієнтів, неналежним доглядом за шкірою або неналежним лікуванням акне на різних етапах [2, 4, 5].

З огляду на вищезазначене можна стверджувати, що забезпечення хворих достатньою кількістю ефективних, безпечних і доступних препаратів для лікування цієї нозології є актуальним питанням процесу фармакотерапії.

Під час дослідження асортименту лікарських засобів (ЛЗ) для лікування акне на фармацевтичному ринку України ми використовували дані інформаційно-пошукової системи «Державний реєстр лікарських засобів України» та електронного довідника «Компендіум 2020 – лікарські засоби» [9, 14, 15, 16]. Серед основних методів дослідження застосовували такі: системний, порівняльний і мета-аналіз (вивчення вітчизняних та іноземних публікацій щодо проблеми акне, статистичних даних); маркетинговий аналіз (аналіз структури ринку ЛЗ); графічний метод (наочне, схематичне подання результатів дослідження), а також метод описового та абстрактного моделювання й узагальнення (формулювання висновків і рекомендацій) [16].

Під час лікування акне застосовують засоби як місцевої, так і системної терапії, що зумовлено тривалістю та ступенем тяжкості захворювання [1, 2].

Відповідно до АТС-класифікації препарати для лікування акне (D10) належать до групи дерматологічних засобів, що містить 2 підгрупи: місцеві засоби для лікування акне (D10A) та препарати для системного лікування (D10B) [14]. За результатами дослідження встановлено, що на ринку України

препарати для лікування акне представлені 23 торговельними назвами (станом на вересень 2021 р.) [9, 14]. Відомості щодо наявних на фармацевтичному ринку груп ЛЗ, торговельних назв ЛЗ і їх виробників наведено в табл. 3.1.

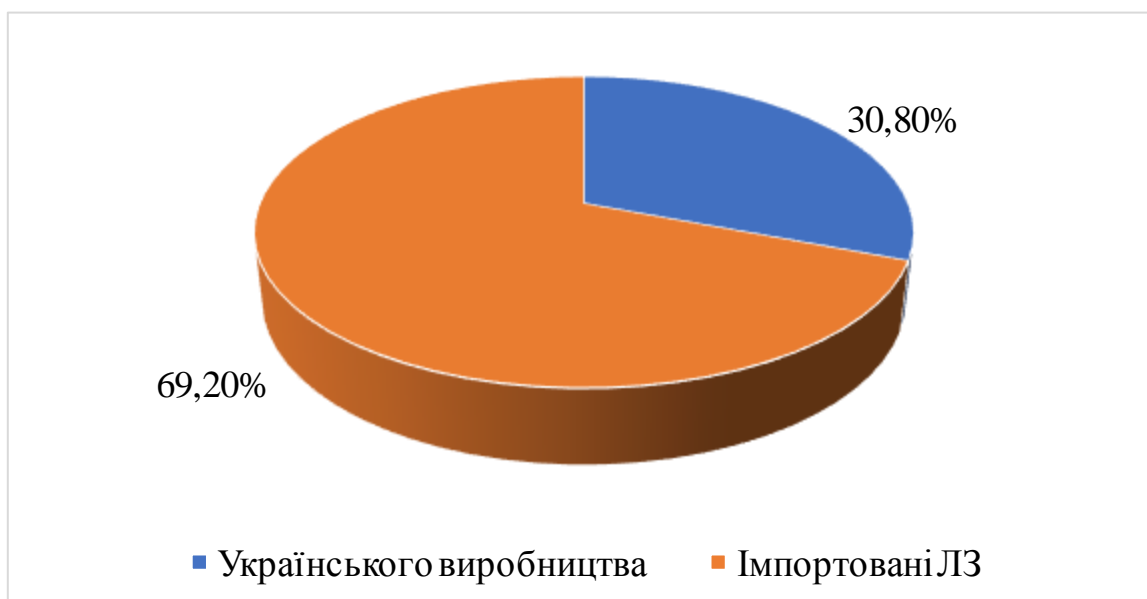
Таблиця 3.1.

Лікарські засоби для лікування акне на фармацевтичному ринку України

Група препаратів	Торговельна назва	Виробник
Місцеві засоби для лікування акне		
Пероксиди (БП)	Угресол	Фармасайнс Інк., Канада
Ретиноїди для місцевого лікування акне	Дерива водний гель	Гленмарк Фармасью-тікалз ЛТД, Індія
	Дерива С гель	
	Ізотрксин	Стіфел Лабораторіз, Ірландія
Протимікробні препарати для лікування акне	Далацин	Фармація і Алджон Компані, США
	Акнесепт	«Ядран» Галенська Лабораторія д. д., Хорватія
	Надоксин	Вокхардт Лімітед, Індія
	Дуак	Глаксо Оперейшис ЮК Лімітед
	Зинерит	Астеллас Фарма Юроп Б. В., Нідерланди
Сірковмісні лікарські засоби	Сірчана мазь проста	ЗАТ ФФ «Віола», Запоріжжя
		ПАТ «Лубнифарм», Лубни
		ТОВ «Тернофарм», Тернопіль
		ПАТ «Фітофарм», Артемівськ
Інші лікарські засоби для місцевого лікування акне	Акнестоп	ПАТ «Київмедпрепарат», Київ
	Азогель	ПАТ «Фітофарм», Артемівськ
	Угрин	ВАТ «Червона зірка», Харків
	Скінорен	Байер Хелскер Мануфактурінг С. Р. Л., Італія

	Акне-дерм	ФП «Унія», Трудовий кооператив, Польща
	Куріозин	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
Препарати для системного лікування		
Ретиноїди для лікування акне	Акнетін	С. М. Б. Технолоджи СА, Бельгія
	Роаккутан	Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія
Інші препарати для терапії акне	Лома Люкс Акне	Хіл Інк., США

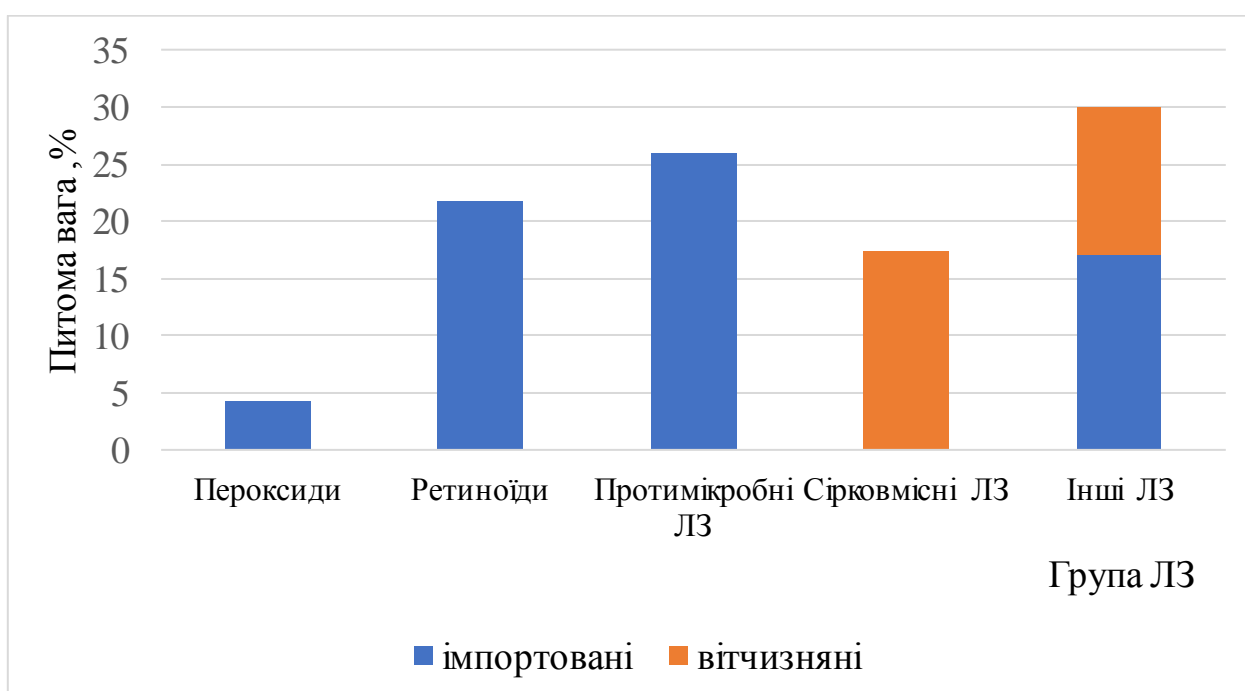
За результатами структурного аналізу ринку ЛЗ для місцевого і системного лікування акне (за кількістю торговельних назв із урахуванням лікарських форм і без урахування дози) встановлено, що цей сегмент представлено 23 торговельними назвами і сформовано на 30,8 % препаратами українського виробництва, що відповідно становить 7 найменувань (рис. 3.1).



**Рис. 3.1.** Розподіл лікарських засобів групи D 10 за виробниками

Група препаратів «Пероксиди» (бензоїл пероксид) представлена 1 імпортованим препаратом Угресол, група препаратів «Ретиноїди для місцевого лікування акне» представлена 3 імпортованими препаратами – Дерива водний гель, Дерива С гель та Ізотрєксин, група «Протимікробні препарати для лікування акне» представлена 5 закордонними препаратами – Далацин, Акнесепт, Надоксин, Дуак і Зинерит.

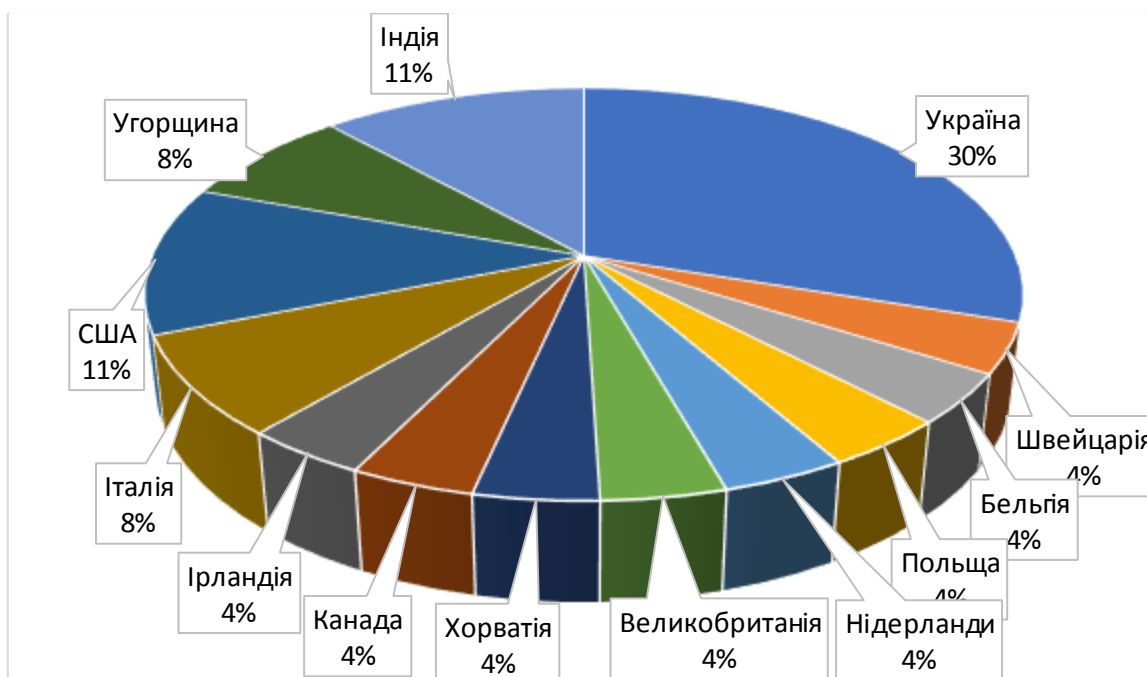
ЛЗ групи «Сірковмісні лікарські засоби», а саме препарати з однойменною назвою «Сірчана мазь проста», виробляють 4 українські виробники: ЗАТ ФФ «Віола», ПАТ «Лубнифарм», ТОВ «Гернофарм», ПАТ «Фітофарм». Серед «Інших ЛЗ для місцевого лікування акне» 3 препарати українського виробництва (ЛЗ на основі кислоти азелаїнової – Акнестоп та Азогель, а також комплексний фітопрепарат Угрин) та 5 імпортованих препаратів (ЛЗ на основі кислоти азелаїнової – Скінорен у формі гелю й крему та Акне-дерм, а також Куріозин на основі цинку гіалуронату у формі гелю та розчину).



**Рис. 3.2** Співвідношення різних груп ЛЗ для лікування акне

За результатами дослідження встановлено, що імпортовані ЛЗ для місцевої терапії акне становлять 69,2 % (16 найменувань) від загальної кількості й представлені виробниками з 12 країн світу (рис.3.3).

Таким чином, можна стверджувати, що асортимент ЛЗ для лікування акне на фармацевтичному ринку України представлений переважно імпортованими препаратами (усі ЛЗ для системної терапії і три групи з п'яти для місцевої терапії), що утворює негативну ситуацію, пов'язану з відсутністю вітчизняних аналогів.



**Рис. 3.3.** Країни-виробники лікарських засобів для лікування акне на фармацевтичному ринку України

Така тенденція свідчить про ризики фізичної доступності ЛЗ (залежність від регулярності поставок в Україну) для хворих, які страждають на акне, та економічної доступності (висока вартість ЛЗ), і відображає негативну ситуацію на фармацевтичному ринку України в цілому.

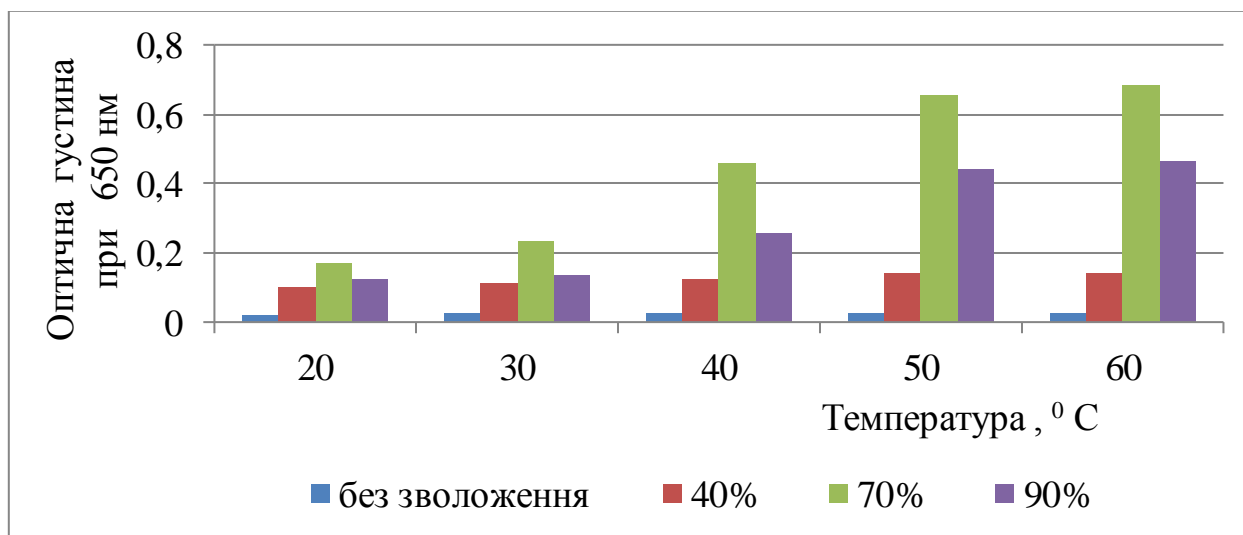
### 3.2. Дослідження з виготовлення фіто екстрактів календули і розчину кислоти азелаїнової

Мета цього дослідження – вибір складу і розробка технології емульгелю для лікування вугрової хвороби на основі кислоти азелаїнової та фіто екстрактів квіток нагідок. В якості фіто екстрактів використовували олійний і пропіленгліколевий витяги квіток календули, що володіють протизапальними, антисептичними властивостями.

Лікування захворювань шкіри є актуальною проблемою сучасної медицини. На думку експертів, найбільш поширеною дерматологічною патологією є вугрова хвороба, ускладнення якої зумовлюють поширення інфекції, утворення рубців, а також впливають на психоемоційний стан і

погіршують якість життя.

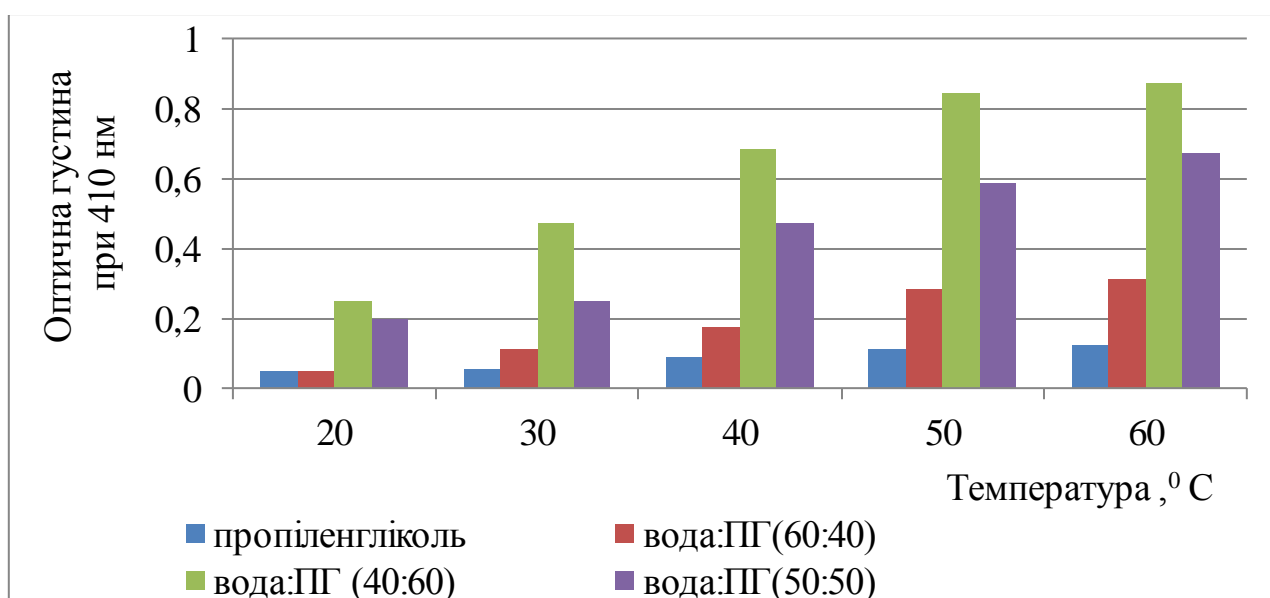
Олійний і пропіленгліколевий екстракт виготовляли з календули квіток, що містить каротиноїди і інші біологічно активні речовини. При попередній розробці технології олійного екстракту було вивчено вплив таких чинників, як спосіб екстрагування, співвідношення сировини і готового екстракту [13, 21, 31, 34], попереднє зволоження сировини спиртом етиловим. Дослідження показало доцільність попереднього змочування сировини спиртом етиловим протягом 1-2 годин. Екстрагування проводили рослинною олією при температурі  $55\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . [12, 23, 25, 36]. Порівняльне вивчення методів мацерації, бісмацерації і репресування дозволило зробити вибір на користь бісмацерації, при якому порція сировини послідовно екстрагується двома рівними частинами олії. Тривалість екстрагування для квіток календули перебувала в межах від 12 до 24 годин. Що стосується співвідношення сировини і вилучення, то найбільш раціональним в технологічному відношенні і за вмістом каротиноїдів виявилось співвідношення 1: 5. Якість отриманих витягів оцінювали за вмістом в них каротиноїдів спектрофотометричним методом (рис.3.4) [13, 21, 34].



**Рис. 3.4.** Залежність оптичної щільності олійного екстракту квіток календули при 650 нм від температури екстракції і концентрації полярного зволожувача

За результатами досліджень квітки календули містить сполуки, широкий спектр яких відноситься до гідрофільних і ліпофільних БАР. Вона

багата флавоноїдами, гідроксикоричними кислотами, каротиноїдами, хлорофілом, вітамінами, органічними та жирними кислотами. Для оптимізації процесу вилучення з вихідної сировини БАР гідрофільної природи була вивчена роль гідрофільних екстрагентів. Для забезпечення необхідної десорбції БАР з рослинної клітини застосовували попереднє зволоження квіток календули полярним екстрагентом 70 % етанолом та визначали ступінь вивільнення суми флавоноїдів у пропіленгліколь і водні розчини пропіленгліколю у співвідношенні вода : ПГ (60:40); (50:50); (40:60), спектрофотометричним методом при довжині хвилі 410 нм при нагріванні (рис.3.5) [31, 34].



**Рис. 3.5.** Вивільнення флавоноїдів квіток календули при 410 нм залежно концентрації пропіленгліколю і температури екстракції

Порівняння результатів вивільнення БАР залежно від умов екстрагування показало, що найбільш ефективний витяг слабо полярних БАР квіток календули в пропіленгліколь відбувається при зволоженню сировини 70 % водно-спиртовим розчином етанолу у розчин вода : ПГ (40:60) в порівнянні з екстракцією в чистий пропіленгліколь [13, 21, 31, 34].

#### **Вивчення умов розчинення кислоти азелаїнової**

Зовнішня терапія є невід'ємною складовою медикаментозного лікування акне. Для цього фармацевтичними підприємствами випускаються засоби у



формі мазей, гелів, кремів, лосьйонів тощо. До їх складу входять такі лікарські речовини як сірка, резорцин, саліцилова кислота, ментол, бензоїл пероксид, кислота азелаїнова, тритеноїн та ін. Особливої уваги заслуговує кислота азелаїнова, яка виявляє комедонолітичну, протизапальну, антиоксидантну дію, нормалізує ліпідний бар'єр шкіри, а також виконує важливі функції в обміні речовин організму людини. Кислота азелаїнова розчинна тільки у киплячій воді. Результати дослідження з вибору розчинників кислоти азелаїнової наведені в табл.3.2 [31].

Таблиця 3.2.

### Розчинність кислоти азелаїнової у гідрофільних розчинниках

Співвідношення розчинників: вода : пропіленгліколь	Температура розчинення, °С					
	50	60	70	80	90	100
Вода очищена	-	-	-	-	-	+
60 : 40	-	-	-	-	+	+
55 : 45	-	-	-	-	+	+
50 : 50	-	-	-	-	+	+
45 : 55	-	-	-	+	+	+
40 : 60	-	-	+	+	+	+
Пропіленгліколь	-	-	+	+	+	+

За результатами проведеного дослідження розчин кислоти азелаїнової виготовляли розчиненням у суміші вода : пропіленгліколь (40 : 60) при температурі  $75 \pm 5$  °С.

### 3.3. Експериментальні дослідження модельних зразків основи емульгелю

Правильно підібраний склад і співвідношення компонентів основи дає змогу отримати ефективні ЛФ з відмінними споживчими властивостями і високим ступенем безпеки. Основа-носій повинна бути хімічно

індиферентною, не чинити подразнювальної дії на шкіру, забезпечувати належні споживчі властивості (зручне нанесення і легке змивання водою), сприяти повному вивільненню АФІ у шкіру, бути стабільною під час зберігання і транспортування [3, 12, 23, 25]. Зважаючи на практичний досвід і дані літературних джерел, а також ураховуючи особливості застосування розроблюваного ЛКЗ (щоденне використання на запаленнях шкіри обличчя), як носій було обрано основи емульгелю. Вони являють собою стійкі гетерогенні системи, в яких гідрофільна фаза представлена розчином ВМС, що додатково виконує функцію стабілізатора шляхом підвищення в'язкості дисперсійного середовища [28, 29, 30].

На першому етапі дослідження було розроблено і опрацьовано 6 рецептур основ емульгелю (табл. 3.3).

Таблиці 3.3.

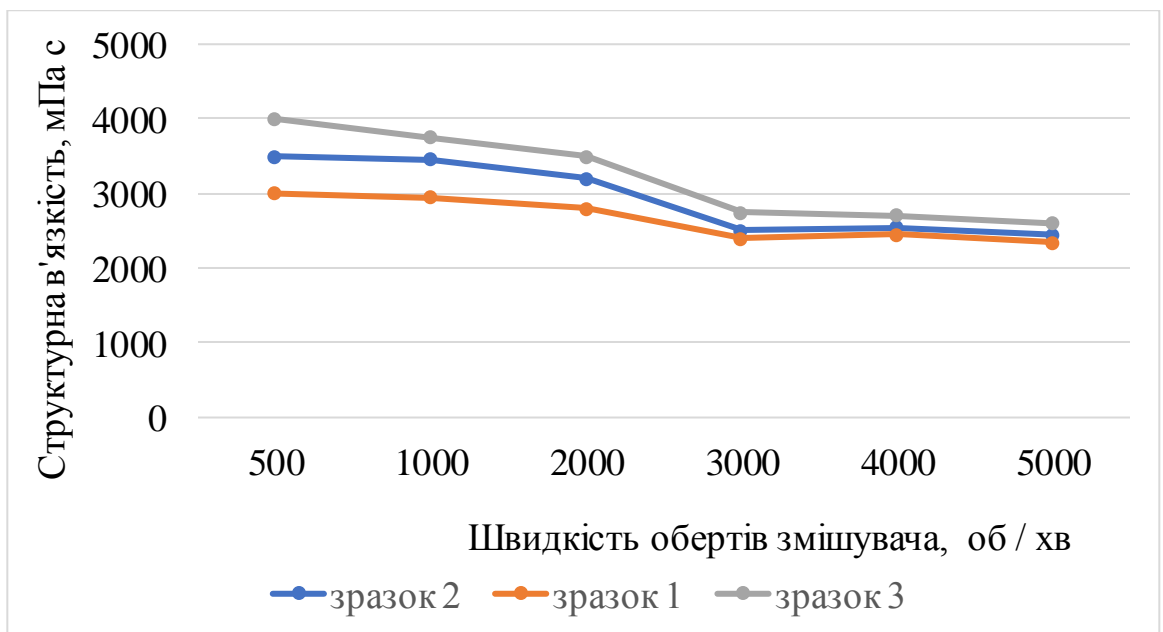
### Склад зразків основ емульгелю для лікування вугрової хвороби

Номер зразка	Масова частка інгредієнтів, %					
	1	2	3	4	5	6
Олійний екстракт календули	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Пропіленгліколь	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Карбопол Ultrez 10	0,3	0,5	0,7	0,3	0,5	0,7
Планта М	5	5	5			
Натурмульс				5	5	5
Триетаноламін	0,3	0,5	0,7	0,3	0,5	0,7
Калію сорбат	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Вода очищена до	100,0					

Як емульгатори в експериментальних зразках застосовували речовини, які часто містяться у складі ЛЗ для шкіри, є доступними за ціною і виявляють належні властивості емульгування, а саме: рослинний емульгатори Планта М і комбінований Натурмульс. В емульгелях доречно зменшити концентрацію

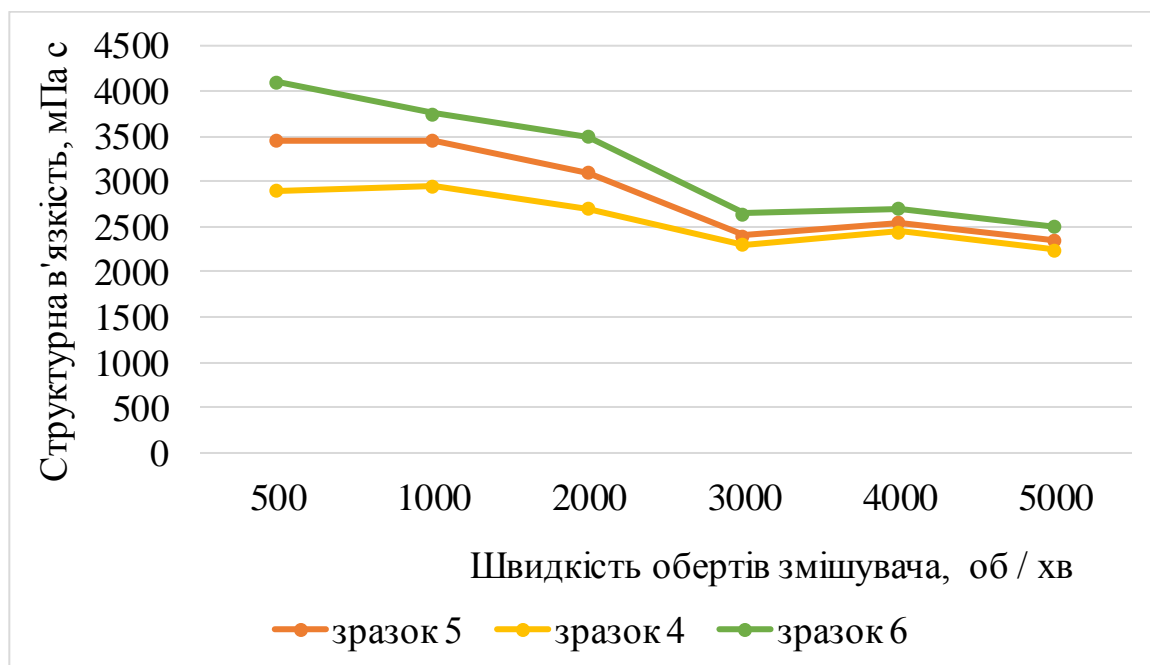
емульгаторів, за рахунок подвійного механізму стабілізації дисперсної системи. З одного боку, емульгатори утворюють дифільну оболонку на поверхні розділу фаз, що і утворює емульсію, а з іншого – використання ВМС забезпечує підвищення в'язкості дисперсійної фази, що і зумовлює посилення стабілізації дисперсної системи [3, 17, 18, 19].

Зразки емульсійної основи виготовляли при початковому нагрівання олійного екстракту (ОЕ) календули, на водяній бані до температури близько  $75\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . До підігрітого ОЕ додавали розраховану кількість визначеного емульгатору за прописом (табл. 3.3), розчиняли в ОЕ при температурі розчинення емульгатору. Окремо виготовляли гідрофільну фазу основи. Карбопол розчиняли у розрахованій кількості води очищеної до прозорого розчину і підігрівали до температури виготовлення олійної фази [3, 17, 19, 34], окремо підігрівали водний розчин пропіленгліколю. Змішування проводили в гомогенізаторі поступово додаючи до ОФ гідрофільні розчини при перемішуванні зі швидкістю 2000 об/хв. Поступово при охолодженні швидкість змішування зменшували, а час перемішування подовжували до отримання стабільної емульсійної основи, для стабілізації додавали розраховану кількість нейтралізатора триетаноламін (рис. 3.6; рис. 3.7).



**Рис. 3.6.** Структурна в'язкість залежно від швидкості перемішування (емульгатор Планта М)

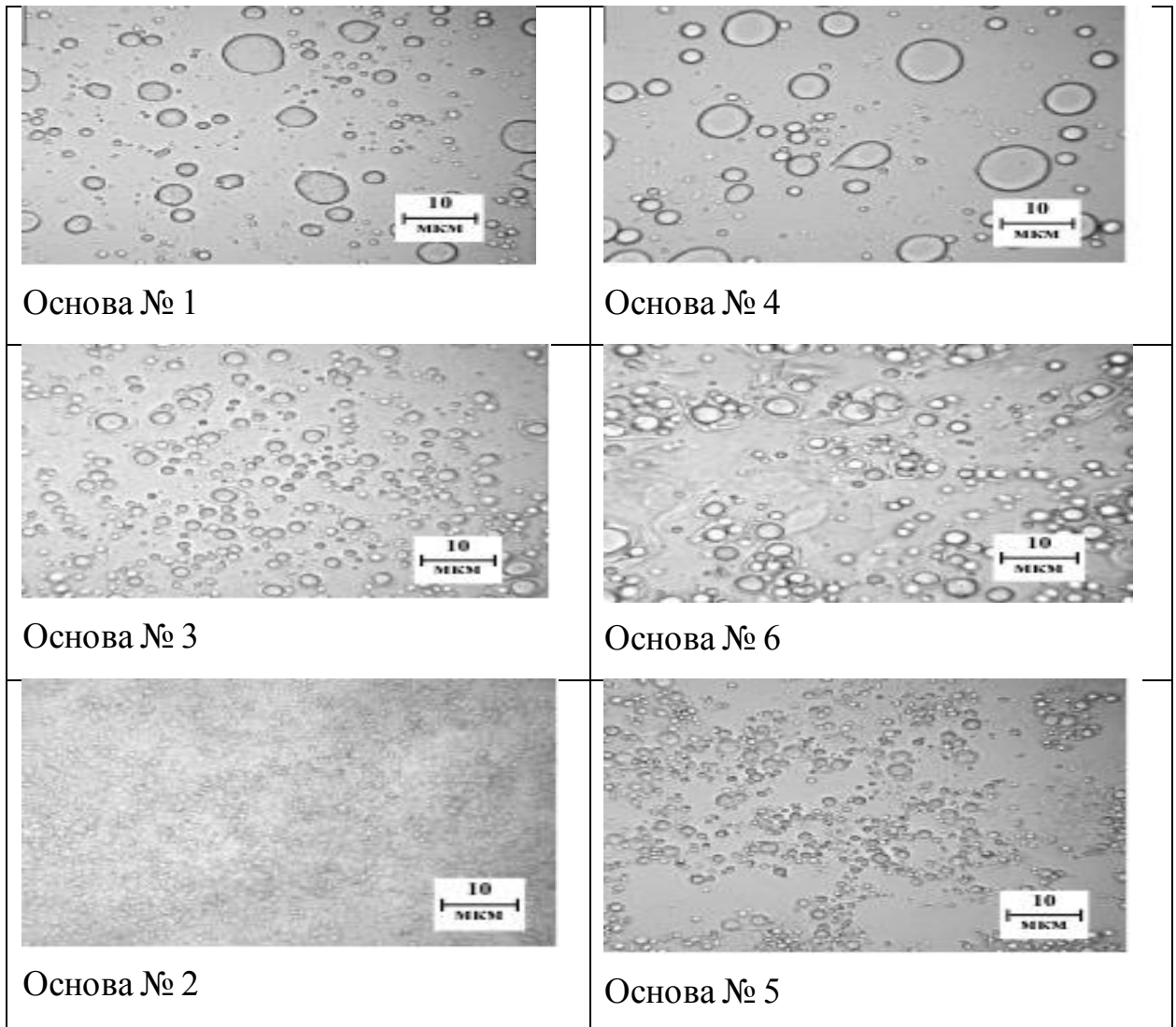
Обґрунтування швидкості перемішування при емульгуванні проводили подальшими дослідженнями в яких вивчали вплив швидкості та часу перемішування на структурну в'язкість та середні розміри частинок олійної фази гетерогенної системи.



**Рис. 3.7.** Структурна в'язкість залежно від швидкості перемішування (емульгатор Натурмульс)

Основним компонентом олійної фази (ОФ) основи емульгелю було обрано ОЕ календули у кількості 10 %, оскільки вона, крім формоутворювальних властивостей, забезпечує мембрано протекторну і фолікуло стимулювальну дію за рахунок вмісту полі ненасичених жирних кислот та антисептичну, протизапальну дії [3, 10, 25].

Стабільність гетерогенних систем значною мірою залежить від розміру часток дисперсної фази. Однорідність і високий ступінь дисперсності впливає на рівномірність розподілу АФІ, швидкість їх вивільнення з основи і, відповідно, на ефективність фармакологічної дії. Визначення ступеня дисперсності і лінійних розмірів часток масляної фази проводили за методикою ДФУ 2.0, використовуючи електронний мікроскоп «Delta Optical Genetic Pro» з вмонтованою камерою (об'єктив 40/0,65 160/0.17; окуляр WF 10Ч/18) [6, 31] (рис.3.8).



**Рис. 3.8.** Дисперсність часток олійної фази у досліджуваних основах емульгелю (зб. у 400 разів)

На рис. 3.8 наведено результати мікроскопії, які свідчать про те, що зразки основ № 1, № 4 були неоднорідними за дисперсністю, оскільки значний відсоток становили великі фракції. Середні розміри часток дисперсної фази становили від 6,2 до 8,1 мкм.

Основи № 3 і № 6 були більш однорідними з середнім розміром часток 4,1 і 3,1 мкм відповідно. Найменший середній розмір (1,2 мкм) і однорідність часток дисперсної фази мала основа № 2 № 5 з додаванням карбополу Ultrez 10 як гелеутворювача в кількості 0,5 %.

Визначення оптимального складу основи емульгелю було проведено в результаті спостережень за термостабільністю і колоїдною стабільністю модельних зразків основи емульгелю залежно від вмісту стабілізатора

карбополу. Здатність емульсійного крему, стабілізованого карбополом, протидіяти руйнуванню під впливом температур проводили відповідно до методики визначення термостабільності, заснованої на поділі емульсійної системи емульгелю на жирову і водну фази в результаті витримання в термостаті (табл. 3.4). З кожного модельного зразка емульгелю наповнювали на 2/3 об'єму по три пробірки діаметром 14 мм, висотою 120 мм, не допускаючи щоб в емульсії залишалися бульбашки повітря, закривали пробками і поміщали в термостат з температурою 40-42 °С [28, 29, 30].

Таблиця 3.4

### Випробування модельних зразків емульгелю на термостабільність

№ модельного зразка емульгелю					
1	2	3	4	5	6
Не стабільна	Стабільна	Стабільна	Не стабільна	Стабільна	Стабільна

За результатами впливу механічних чинників на модельні зразки емульгелю (центрифугування), було здійснено визначення їх колоїдної стабільності. В одноразові відцентрові пробірки поміщали по 5,0 модельних зразків основи емульгелю. Пробірки з модельними зразками безпосередньо після виготовлення при 25 °С рівномірно поміщали в центрифугу і піддавали центрифугуванню протягом 10 хвилин при 5000 об / хв. Результати дослідження наведені в табл. 3.5 [28, 29].

Таблиця 3.5

### Випробування зразків основи емульгелю на колоїдну стабільність

№ модельного зразка основи емульгелю					
1	2	3	4	5	6
Не стабільна	Стабільна	Стабільна	Не стабільна	Стабільна	Стабільна

Як видно з наведених результатів у табл. 3.4, 3.5 виготовлені модельні зразки 2, 3, 5, 6 основи емульгелю мають незалежну термо- та колоїдну стабільність. Після проведених досліджень не спостерігалось виділення водної фази, та розшарування. Шар олійної фази не перевищував 0,5 см. [28, 29, 30].

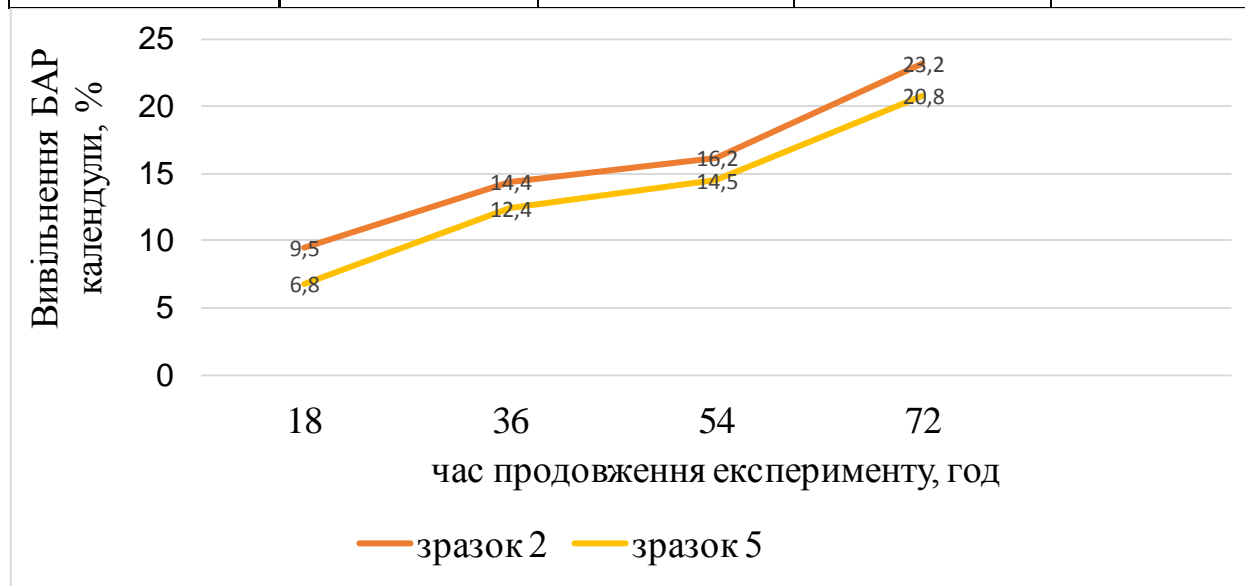
### 3.4 Біофармацевтичні дослідження емульгелю для лікування вугрової хвороби

Для визначення впливу емульгатору на ефективність вивільнення БАР календули застосовували метод «агарових пластинок» *in vitro* (табл.3.6).

Таблиця 3.6

#### Вивільнення БАР календули методом «агарових пластинок»

Зразки емульгелю	Величина забарвленої зони, мм			
	18 годин	36 годин	54 години	72 години
2	9,5 ± 0,5	14,4 ± 0,3	16,2 ± 0,2	23,2 ± 0,3
5	6,8 ± 0,4	12,4 ± 0,5	14,5 ± 0,4	20,8 ± 0,3



**Рис. 3.9.** Вплив емульгаторів на вивільнення БАР

Відповідно із дослідженням, основа № 2 характеризується кращою здатністю до вивільнення табл. 3.6., рис. 3.9 [12, 23, 25].

Отже, за результатами фізико-хімічних (колоїдна і термостабільність, рН, в'язкість, дисперсність частинок олійної фази) та біофармацевтичних досліджень носієм діючих речовин календули була обрана основа № 2, що містила поєднання емульгатора Планта М, загусника карбополу. Проведені дослідження дозволили запропонувати склад емульгелю для лікування вугрової хвороби (табл. 3.7) [26].

### 3.5. Обґрунтування технології емульгелю для терапії вугрової хвороби

Таблиця 3.7

#### Склад емульгелю для лікування вугрової хвороби

Компоненти емульгелю	Маса, г	Призначення речовин
Кислота азелаїнова	10,0	Діюча речовина
Олійний екстракт календули	10,0	Складова гідрофобної фази
Екстракт календули ПГ (40 : 60)	10,0	Діюча речовина
Пропіленгліколь	10,0	Розчинник
Планта М	5,0	Емульгатор
Карбопол Ultrez 10	0,5	Гелеутворювач, стабілізатор
Триетаноламін	0,5	Нейтралізатор
Калію сорбат	0,2	Консервант
Вода очищена до	100,0	Компонент основи

У виконаній роботі за проведеними дослідженнями була проведена оцінка якості емульгелю. Результати наведені в табл. 3.8 [6, 7, 8, 31].

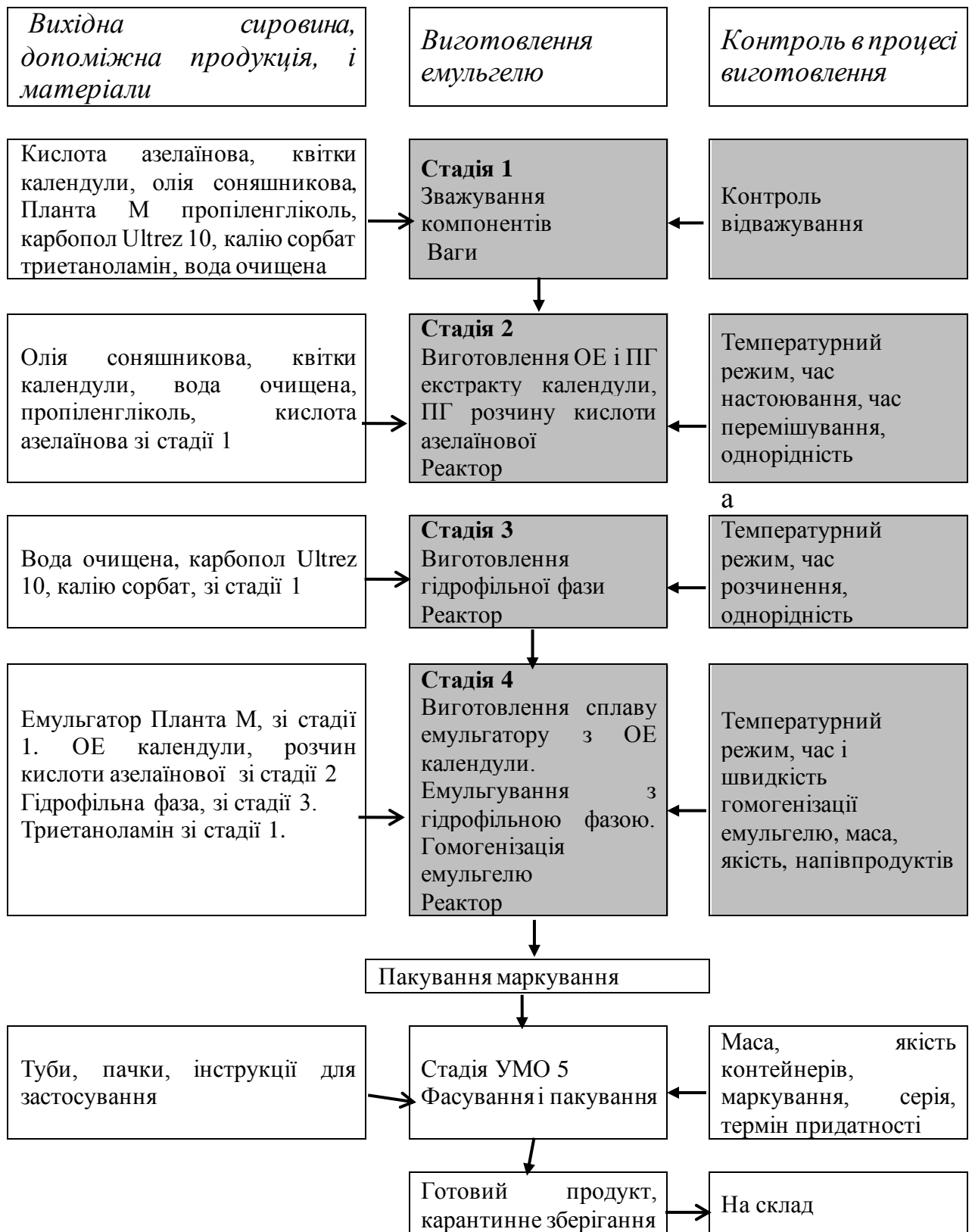
Таблиця 3.8

#### Показники якості емульгелю для лікування вугрової хвороби

Найменування показника	Результати дослідження
Зовнішній вид	Однорідна маса, яка не містить сторонніх домішок
Колір	Блідо жовтий
Запах	Приємний
Водневий показник, рН	6,7±0,1
Колоїдна стабільність	Стабільний
Термостабільність	Стабільний

За результатами дослідження розроблена технологічна схема емульгелю для лікування вугрової хвороби (рис. 3.9.)





**Рис. 3.9** Блок-схема виготовлення емульгелю для лікування вугрової хвороби

Виготовлення емульгелю для лікування вугрової хвороби включає попереднє виготовлення олійного і пропіленгліколевого витягів квіток календули, розчину азелаїнової кислоти пропіленгліколевого, водного

розчину карбополу Ultrez 10.

Для приготування гідрофобної фази беруть: олійний екстракт квіток календули, емульгатор Планта М 5,0 г; і нагрівають при температурі  $75 \pm 5$  °С до отримання однорідної прозорої маси.

Для приготування гідрофільної фази беруть: карбопол Ultrez 10 0,5 г, вода очищена і нагрівають до  $75 \pm 5$  °С для отримання однорідного прозорого розчину, розчиняють консервант калію сорбат. Для приготування розчину азелаїнової кислоти беруть водний 60 % розчин пропіленгліколю 10,0 г, нагрівають до  $80$ °С і поступово при постійному перемішуванні розчиняють азелаїнову кислоту 10,0 г до отримання прозорого розчину.

Далі при температурі  $75 \pm 5$  °С до гідрофобної фази додають гідрофільні розчини кислоти азелаїнової і карбополу, ретельно гомогенізують. У процесі охолодження додають триетаноламін 0,5 г і постійно помішують до підвищення в'язкості. Отримують 100 г м'якої однорідної маси блідо жовтого кольору.

### **Висновки до розділу 3**

Аналіз ринку лікувальних засобів для терапії вугрової хвороби показав необхідність створення засобів для місцевої дії на основі фіто екстрактів календули і кислоти азелаїнової, які мають високі антибактеріальні властивості без побічних негативних ефектів. За результатами проведеної експериментальної роботи була розроблена та проаналізована рецептура емульгелю для терапії вугрової хвороби. Експериментально обрано олійну фазу, здійснено вибір емульгаторів, які забезпечують стабільність та необхідні показники в'язкості емульгелю для терапії вугрової хвороби, розроблено склад основи емульгелю.

Проведена оцінка основних показників якості лікарського засобу у формі емульгелю.

### ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Узагальнено дані сучасних літературних джерел щодо використання в терапії вугрової хвороби лікарських рослин і кислоти азелаїнової.
2. Проведено аналіз номенклатури лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України для застосування в терапії вугрової хвороби;
3. Теоретично обґрунтовано технологію фіто екстрактів календули для отримання емульгелю на основі гідрофобних і гідрофільних розчинників.
4. Проведено комплекс технологічних та фізико-хімічних досліджень для обґрунтування оптимального складу лікарського препарату у формі емульгелю на основі азелаїнової кислоти і фіто екстрактів календули;
5. За результатами проведених технологічних і біофармацевтичних досліджень розроблено склад і технологію емульгелю для терапії вугрової хвороби.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адаптовані клінічні настанови з діагностики та лікування акне [Електронний ресурс]. К., 2012. Режим доступу: <http://www.moz-derm.org.ua/wp-content/uploads/2011/08/UA-Acne-guidelines.pdf> (дата звернення: 20.09.2021). Назва з екрану.
2. Байва П. П., Макарова О. Є., Баранова І. І., Мартинюк Т. В. Дослідження асортименту дерматологічних лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2017. № 4 (52). С. 36–41.
3. Браун А. І., наук. кер. Зубченко Т. М. Дослідження основ для створення вагінальної лікарської форми місцевої дії. *Topical issues of new medicines development: матеріали XXVII Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, присвяченої 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка* (м. Харків, 18-19 березня 2021 р. НФаУ). С. 197–199.
4. Волкова Е. Н., Есимбиева М. Л., Ландышева К. А., Лебедева С. В. Акнетин — инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения. *Клин. иммунол., аллергол., инфектол.* 2011. № 1. С. 84–89.
5. Волкова Е. Н., Осипова Н. К., Григорьева А. А., Платонов В. В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью и постакне. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2010. № 3 (38). С. 89–94.
6. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «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.
7. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків:

- Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
8. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
  9. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]: Режим доступу : URL : <http://www.drlz.kiev.ua/> (дата звернення: 20.09.2021). Назва з екрану.
  10. Дроздова А. О. Одержання густого екстракту нагідок (*Calendula officinalis* L.) методом циркуляційної ремацерації. *Фармацевт. журнал*. 2016. № 5. С. 57–63.
  11. ДСТУ 4492:2005. Олія соняшникова (33894)
  12. Зубченко Т. Н., Браун А. І. Біофармацевтичні дослідження впливу емульгаторів на вивільнення хлорофілу із лікарської форми для терапії вагінальних інфекцій. *Медицина і фармація на службі у практичній косметології: від науки до практики*: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 10 березня 2021 р. НФаУ). С. 97–98.
  13. Зубченко Т. Н., Браун А. І. Розробка технології олійного екстракту на основі лікарської рослинної сировини. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали I Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Харків, 25 березня 2021 р. НФаУ) 2021. С. 162–163.
  14. Компендіум [Електронний ресурс] : Компендіум 2019 – лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка – К. : МОРІОН. 2019. 2480 с. Режим доступу : <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення 20.09.2021). Назва з екрану.
  15. Інформаційно-пошукова система «Державний реєстр лікарських засобів України» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua> (дата звернення: 20.09.2021). Назва з екрану.

16. Котвицкая А. А., Карло В. В. Маркетинговый анализ ассортимента украинского рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения псориаза. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013. №3. С. 50–53.
17. Половко, Н. П. Дослідження властивостей гелю в процесі зберігання. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2014. Т. 9. № 1. С. 36–38.
18. Розробка та дослідження гелю з екстрактом лопуха для застосування в дерматології / Є. В. Гладух, Сегі Анан Марсель, Н. О. Ніколайчук, В. В. Шматенко. *Journal «Science Rise»*. 2016. № 2/4 (19). С. 23–27.
19. Руденко В. В. Методологічні підходи до розробки дерматологічних м'яких лікарських засобів. *Фармац. журн.* 2012. №2. С. 65–68.
20. Система дослідження ринку лікарських засобів «Фармстандарт» компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmstandart.com.ua> (дата звернення: 20.09.2021). Назва з екрану.
21. Ткачук О. Ю. Вишневіська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології олійних екстрактів з рослинної сировини. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. № 24, Т. 4. С. 311–315.
22. Федоровська М. І., Половко Н. П., Ярема І. О. Методологія створення дермато-косметичних засобів для профілактики та лікування алопеції. *Клінічна фармація*. 2018. №1. С. 20–27.
23. Федоровська М. І., Ярема І. О. Біофармацевтичні дослідження дерматологічних засобів, призначених для застосування при андрогенній алопеції. *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 17–18 квіт. 2015 р. Одеса, 2015. С. 35–38.
24. Федоровська М. І., Кравців І. З. Перспективи розробки емульгелю для лікування вугрової хвороби. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до*

- використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*. Матеріали науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю, присвяченої 75-й річниці Університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету, м. Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 108–109.
25. Фитотерапия. *Электронный научный журнал Биология и интегративная медицина*. 2018. № 9 (26). С. 157–159.
  26. Черкашина А. В. Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування акне на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний журнал*, 2016, № 1. С. 6–11.
  27. Шупенько О. М., Степаненко В. І., Короленко В. В. Перспективи ведення пацієнтів з акне з використанням системних ретиноїдів. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 2 (45). С. 92–96.
  28. Юрченко В. Є., Ковальова Т. М., Половко Н. П. Дослідження з розробки емульсійних основ для м'яких лікарських та косметичних форм. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2012. № 6. С. 440–446.
  29. Ярема І. О., Федоровська М. І., Антимис О. В. Дослідження фолікуло-стимулюючої активності емульгелю, що призначений для корекції андрогенної алопеції. *Збірник наукових праць НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. С. 506–513.
  30. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Розроблення технології емульгелю з екстрактом пальми сабаль та настоянкою софори японської для лікування андрогенної алопеції. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 50–56.
  31. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* / ed. by J. Swarbrick. 3-rd ed. New York; London: Informa Healthcare, 2007. 4128 p.
  32. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 7th ed. Strasbourg, 2013. 3638 p.

33. Tkachuk, O. Yu., Vychnevska L. I., Zubchenko T. N. Influence of polar extractants on optimization of bas release from herbal rav material. *The Pharma Innovation*. 2016. Vol. 5, № 2. P. 12–14.
34. Emulgel: A Comprehensive review on the recent advances in topical drug delivery / Joshi Baibhav, Singh Gurpreet, Rana A. S. et al. *International research Journal of pharmacy*. 2011. № 2 (11). P 66–70.
35. Characterization and stability studies of emulsion systems containing pumice / M. Estanqueiro., J. Conceiro., M. H. Amaral et al. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014. № 2 (50). P. 361–369. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502014000200016223>.
36. Yarema I., Fedorovska M., Polovko N. Development of the emulgel for the androgenic alopecia treatment. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 5. P. 82–91.



# ДОДАТКИ

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичний  
Кафедра аптечної технології ліків  
Ступінь вищої освіти магістр  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувачка кафедри аптечної**  
**технології ліків**

Лілія ВИШНЕВСЬКА  
“ 30 ” вересня 2021 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Аліни БЕРБЕГИ**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Технологічні дослідження емульгелю для лікування вугрової хвороби», керівники кваліфікаційної роботи: Лілія ВИШНЕВСЬКА, д. фарм. н., професор, Тамара ЗУБЧЕНКО, к. фарм. н., доцент, затверджені наказом НФаУ від “ 18 ” березня 2022 року № 103
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: модельні зразки для дослідження впливу технологічних і біофармацевтичних факторів на визначення оптимальних параметрів технологічного процесу виготовлення емульгелю на основі кислоти азелаїнової і фіто екстрактів календули
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
  - узагальнити дані сучасних літературних джерел щодо використання кислоти азелаїнової і фіто екстрактів ЛРС для лікування вугрової хвороби та провести аналіз номенклатури лікарських препаратів для лікування акне на фармацевтичному ринку України;
  - провести комплекс технологічних та фізико-хімічних досліджень для обґрунтування оптимального складу лікарського препарату у вигляді м'якої лікарської форми на основі кислоти азелаїнової та фіто екстрактів календули;
  - розробити склад і технологію емульгелю на основі кислоти азелаїнової і фіто екстрактів календули для лікування вугрової хвороби.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):  
таблиць – 9, рисунків – 14, схем –

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Тамара ЗУБЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	30.09.21 р.	30.09.21
2	Тамара ЗУБЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	14.10.21	14.10.21
3	Лілія Вишневська, завідувачка кафедри аптечної технології ліків	28.10.21	28.10.21

7. Дата видачі завдання: « 30 » вересня 2021 року

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Вибір теми кваліфікаційної роботи	Вересень 2021 р.	<b>виконано</b>
2.	Ознайомлення та узагальнення даних літературних джерел, щодо етіології, патогенезу і фармакотерапії вугрової хвороби	Вересень – листопад 2021 р	<b>виконано</b>
3.	Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів України для лікування вугрової хвороби	Листопад – грудень 2021 р.	<b>виконано</b>
4.	Обґрунтування технології отримання фітоекстрактів квіток календули	Січень 2022 р.	<b>виконано</b>
5.	Дослідження модельних зразків основи емульгелю. Біофармацевтичні дослідження емульгелю для терапії вугрової хвороби	Лютий – березень 2022 р.	<b>виконано</b>
6.	Оформлення магістерської роботи до захисту	Березень – квітень 2022 р.	<b>виконано</b>
7.	Надання готової роботи до комісії	Квітень 2021 р.	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_

Аліна БЕРБЕГА

Керівники кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Лілія ВИШНЕВСЬКА

\_\_\_\_\_

Тамара ЗУБЧЕНКО

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 103**  
**по Національному фармацевтичному університету**

**від 18 березня 2022 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2022 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Бербєга Аліна Станіславівна	Технологічні дослідження емульгелю для лікування вугрової хвороби	Technological research of emulgel for the acne disease treatment	проф. Вишневська Л. І. доц. Зубченко Т. М.	доц. Буряк М. В.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

*Вірно: пров. фахівець деканату*

*Н. В. Фоменко*

## ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти  
магістр спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Аліни БЕРБЕГИ**

**на тему: «Технологічні дослідження емульгелю для лікування вугрової  
хвороби»**

**Актуальність теми.** Запалена шкіра є надзвичайно проблемною і досить чутливою. Одним з найбільш поширених захворювань шкіри є вугрова хвороба (*acne vulgaris* – вугри вульгарні, звичайні). За даними вітчизняних авторів, у різних регіонах України вульгарні вугри реєструють у 80-90 % підлітків та в 37-42 % осіб старших 25 років. Вугри та вугрові висипи локалізуються на відкритих ділянках шкіри (обличчі, шиї, верхній половині тулуба) та негативно впливають на психоемоційний стан пацієнтів. Тому розробка лікарського засобу для лікування вугрової хвороби є актуальною.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Створено і запропоновано для практичної медицини і фармації лікарський препарат для терапії вугрової хвороби у формі протизапального емульгелю на основі кислоти азелаїнової та фіто екстрактів календули.

**Оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Аліни БЕРБЕГИ виконана з використанням сучасних методів досліджень. Для виконання зазначених завдань були застосовані органолептичні, фармакотехнологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні методи дослідження Структура викладених матеріалів досліджень є логічною. Цитати інших авторів наведені в тексті з посиланням на першоджерела. Висновки відповідають поставленій меті та завданням. Робота виконана на високому рівні та заслуговує на високу оцінку.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Кваліфікаційна робота Аліни БЕРБЕГИ на тему «Технологічні дослідження емульгелю для лікування вугрової хвороби» може бути представлена до захисту в

Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра фармації.

Науковий керівник \_\_\_\_\_ Лілія Вишнеvsька

" 14 " квітня 2022 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр спеціальності  
226 Фармація, промислова фармація

Аліни БЕРБЕГИ

на тему: «Технологічні дослідження емульгелю для лікування вугрової  
хвороби»

**Актуальність теми.** Лікування захворювань шкіри є актуальною проблемою сучасної медицини. На думку експертів, найбільш поширеною дерматологічною патологією є вугрова хвороба, ускладнення якої зумовлюють поширення інфекції, утворення рубців, а також впливають на психоемоційний стан і погіршують якість життя. Вугрова хвороба характеризується прогредиєнтним перебігом, формуванням психоемоційних розладів (переважно депресивного характеру) приблизно в половини пацієнтів у зв'язку з неефективною противугровою терапією, а також різко знижує якість життя хворих, включаючи фізичну, емоційну та соціальну складові. Тяжкі форми, що спричиняють значні косметичні вади у вигляді гіпо- та гіпертрофічних рубців, становлять від 5 до 15 % усіх випадків. Тому розробка ефективного протизапального лікарського засобу у формі емульгелю є актуальним завданням.

**Теоретичний рівень роботи.** Вивчено та узагальнено результати експериментальних досліджень та літературні дані про вплив технологічних факторів на вивільнення БАР із основи емульгелю. Теоретично обґрунтовано основні підходи з метою розробки сучасного препарату для лікування вугрової хвороби у формі емульгелю. Розробка протизапального емульгелю на основі кислоти азелаїнової та олійного і гідрофільного пропіленгліколевого фіто екстрактів календули теоретично обґрунтована.

**Пропозиції автора по темі дослідження.** Створено і запропоновано до застосування в практичній медицині і фармації лікарський препарат для терапії вугрової хвороби у формі протизапального емульгелю на основі кислоти азелаїнової і фіто екстрактів календули.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Автором обґрунтовано розробку і запропоновано для практичної медицини і фармації комбінований лікарський засіб у формі емульгелю для терапії вугрової хвороби та вугрових висипів. За результатами дослідження були визначені основні технологічні показники, що впливають на ступінь вивільнення БАР фіто екстрактів календули та стабільність препарату.

**Недоліки роботи.** За обсягом і змістом відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт. В роботі зустрічаються невдалі вирази, орфографічні та друкарські помилки.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Аліни БЕРБЕГИ виконана на достатньому теоретичному рівні і може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра фармації.

Рецензент \_\_\_\_\_ доц. Марина БУРЯК

" 20 " квітня 2022 р.



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8**  
« 27 » квітня 2022 року  
м. Харків

**онлайн-засідання кафедри**  
аптечної технології ліків  
(назва кафедри)

**Голова:** завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.  
**Секретар:** асистент кафедри Зуйкіна Є. В.

**ПРИСУТНІ:**

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Зуйкіна Є. В., Ковальова Т. М., Коноваленко І. С.,  
Крюкова А. І., Марченко М. В., Семченко К. В.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

**СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І.** – про представлення до захисту до  
Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

**ВИСТУПИЛИ:** Здобувачка вищої освіти групи Фс17(5,0д)-03 спеціальності  
226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Бербега  
Аліна Станіславівна – з доповіддю на тему «Технологічні дослідження  
емульгелю для лікування вугрової хвороби» (наукові керівники, доц. Зубченко  
Т. М., проф. Вишневська Л. І.)

**УХВАЛИЛИ:** Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

**Голова**  
Завідувачка кафедри, проф. \_\_\_\_\_ **Лілія ВИШНЕВСЬКА**  
(підпис)

**Секретар**  
асистент \_\_\_\_\_ **Єлизавета ЗУЙКІНА**  
(підпис)

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Аліна БЕРБЕГА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Технологічні дослідження емульгелю для лікування вугрової хвороби»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Вікторія КУЗНЄЦОВА /

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Аліна БЕРБЕГА на основі проведених технологічних досліджень теоретично обґрунтувала склад емульгелю на основі кислоти азелаїнової і фітоекстрактів календули. Представлена кваліфікаційна робота за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Лілія ВИШНЕВСЬКА

“ 14 ” квітня 2022 року

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Аліна БЕРБЕГА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри  
аптечної технології ліків

\_\_\_\_\_ Лілія ВИШНЕВСЬКА

“ 27 ” квітня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено  
у Екзаменаційній комісії

« \_\_07\_ » \_\_\_\_\_ червня \_\_\_\_\_ 2022 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Світлана ГАРНА/