

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЗАЙКА СЕРГІЙ ВАЛЕРІЙОВИЧ**

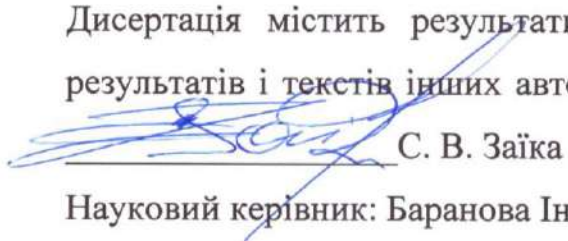
УДК: 615.263:665.585: 661.185:661.122

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ  
ПІНОМІЙНОГО ЗАСОБУ ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ**

15.00.01 — технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація  
22 — Охорона здоров'я

Подано на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
С. В. Заїка

Науковий керівник: Баранова Інна Іванівна,

доктор фармацевтичних наук, професор

Харків — 2021

## АНОТАЦІЯ

*Заїка С.В.* Розробка складу та технології піномийного засобу проти-грибкової дії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» (226 – Фармація). Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2021.

У поданій дисертаційній роботі запропоновано розробку вітчизняного лікарського засобу (ЛЗ) – шампуню для місцевого лікування себорейного дерматиту (СД) на основі комплексу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), а саме октопіроксу,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та гідроксіетилсечовини. Здобувачем опрацьовано сучасні літературні джерела щодо загальної характеристики, класифікації, етіопатогенезу та особливості лікування СД. Зазначено, що СД характеризується локалізацією в областях розміщення сальних залоз – на волосистій частині голови, обличчі, верхній частині тулуба тощо.

Зазначено, що СД трапляється частіше в чоловіків, ніж у жінок, що пов'язано зі специфікою будови шкіряних покривів, сального апарату шкіри, ендокринними особливостями, нервовою регуляцією та іншими чинниками.

Аналіз даних щодо терапії цього захворювання дозволив з'ясувати, що насамперед необхідно проводити місцеве лікування препаратами протигрибкової дії. За топічного лікування затребуваними є саме дерматологічні засоби місцевої дії м'якої форми випуску. Серед низки ЛЗ найбільш раціональною та зручною формою випуску, особливо для тривалого використання, є шампуні, що поєднують у собі задовільні споживчі та високі біологічні властивості, зокрема й себорегулювальні, за рахунок комплексу поверхнево-активних речовин (ПАР).

Раціональним є, на наш погляд, використання ЛЗ для лікування СД у формі шампунів, які виявляють комплексний лікувальний ефект (протигрибковий, антибактеріальний, протизапальний, репаративний, зволожувальний тощо).

На підставі отриманих даних Державного реєстру ЛЗ України з'ясовано, що загальна кількість препаратів групи D01A «Протигрибкові препарати для місцевого застосування» становила 51 торгове найменування. Зазначено, що основний прибуток від продажу забезпечується реалізацією ЛЗ, на жаль, імпортного походження. Співвідношення між препаратами імпортного та вітчизняного виробництва складає 68 % : 32 %.

Для забезпечення комплексної дії обґрунтовано вибір низки АФІ, які мають протигрибкову, антимікробну (октопірокс), антиальтеративну, репаративну ( $\alpha$ -ліпоєва кислота) та зволожувальну (сечовина) властивості.

Виходячи з вищенаведеного нами було вивчено та проаналізовано будову шкіри чоловіків та особливості розробки піномийних засобів для лікування себорейного дерматиту саме в чоловіків. Проаналізовано ринок піномийних засобів та виявлено, що здебільшого використовують ПАР з високою очищувальною дією, що є неприйнятним за щоденного використання з метою лікування та профілактики СД.

Наведено принципи фармацевтичної розробки лікувального шампуню, характеристику АФІ та допоміжних речовин, використаних для проведення експериментальних досліджень. Обґрунтовано вибір методик, задіяних під час проведення досліджень, які дозволили підібрати ефективну й безпечну концентрацію АФІ та допоміжних речовин (ДР). Описано всебічні методи, за допомогою яких здійснено об'єктивне оцінювання якості дослідних зразків та розробленого ЛЗ.

У дисертаційній роботі викладено результати теоретичних та експериментальних досліджень з обґрунтування вибору та концентрації обраних АФІ та ДР. Наведено результати комплексних досліджень із розробляння складу й технології шампуню під умовною назвою «Ліпо-пірокс» та вивчено його фізико-хімічні, мікробіологічні, біологічні та токсичні властивості.

У результаті порівняльного аналізу дерматологічних шампунів для лікування СД, представлених на ринку України, з'ясовано, що найчастіше як аніонні ПАР, які відповідають за очищення, використовують натрій лаурилсульфат та динатрій лауретсульфосукцинат.

З метою вибору комплексу детергентів для створення стабільної піномийної системи було проведено низку фізико-хімічних та реологічних досліджень обраних ПАР та їх комбінацій різного типу походження, а саме аніонного (натрій лауретсульфату, динатрій лауретсульфосукцинату, натрій міретсульфату, натрій лауроїлсаркозинату, магній лауретсульфату) та амфотерного (динатрій кокоамфодіацетату та кокамідопропілбетаїну). Отримані результати засвідчили, що обрані ПАР та їх поєднання володіють задовільними показниками пінного числа (мм) та стійкості піни (ум. од), які відповідають регламентованим показникам НД.

Обґрунтовано доцільність введення нейоногенних ПАР: етоксильованого амідру рапсової олії та ПЕГ-7 гліцерил кокоату / ПЕГ-200 гліцерил пальмітату, які позитивно впливали на піностабілізуючу функцію, а також сприяли пом'якшувальному та пережирювальному ефектам піномийної системи.

Запропоновано раціональне введення АФІ до піномийної основи. До комплексу аніонних ПАР після повного їх розчинення, за 20 об/хв та температури 35-40 °С, додавали суспензію октопіроксу,  $\alpha$ -ліпоеву кислоту вводили до піномийної основи таким чином: попередньо обрану АФІ розчиняли в розчині трометамолу у співвідношенні 1:2. Водний розчин гідроксietилсечовини безпосередньо додавали в готову піномийну систему.

Методом мікрофотографування виявлено, що зразки з натрій лауретсульфатом та магній лауретсульфатом мали впорядковану структуру піни та характеризувалися як псевдокристалічні системи.

Наприкінці рівень в'язкості розробленого засобу коригували за допомогою натрій хлориду (електролітний механізм загущення) до оптимальних значень реологічних показників. Необхідний інтервал рН (5,0-6,0) досягали за допомогою молочної кислоти.

Мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано концентрацію октопіроксу (0,5 %), яка проявляє антимікробну та протигрибкову дію у розробленому шампуні. На основі отриманих результатів доведено необхідність дода-

вання консерванта та визначено, що комбінація ніпагін 0,1 %-феноксіетанол 0,5 % у складі шампуню за рівнем мікробної контамінації відповідає вимогам ДФУ до м'яких ЛЗ для нашкірного застосування.

З огляду на отримані результати комплексних досліджень запропоновано склад шампуню під умовною назвою «Ліпо-пірокс», %: магній лауретсульфат – 5,0; натрій лауретсульфат – 5,0; кокамідопропілбетаїн – 2,5; динатрій кокоамфодіацетат – 2,5; етоксильований амід рапсової олії – 3,0; ПЕГ-7 гліцерил кокоату / ПЕГ- 200 гліцерил пальмітату – 0,5; динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти – 0,2;  $\alpha$ -ліпоева кислота – 0,5; октопірокс – 0,5; гідроксіетилсечовина – 5,0; трометамол – 1,0; натрій хлорид – 2,0-2,5; молочна кислота (рН 5,0-5,5); ніпагін – 0,1; феноксіетанол – 0,5; вода очищена до 100,0.

Опрацьовано раціональну технологію шампуню та визначено критичні параметри проведення технологічного процесу його виробництва. Розроблено методики контролю якості, відповідно до яких підтверджено стабільність шампуню «Ліпо-пірокс», що забезпечує незмінність складу ЛЗ.

Доведено термін його придатності, зазначений у проєкті МКЯ – протягом 2-х років у процесі зберігання у ПЕТ-флаконах з кришкою типу диск-топ за температури 15-25 °С. Методики визначення якісного складу та кількісного вмісту  $\alpha$ -ліпоевої кислоти, октопіроксу та гідроксіетилсечовини у складі шампуню «Ліпо-пірокс» методом ВЕРХ внесено до проєкту МКЯ. Задіяні сучасні методики відповідали вимогам ДФУ, проведено валідацію розроблених методик визначення октопіроксу,  $\alpha$ -ліпоевої кислоти та гідроксіетилсечовини методом ВЕРХ з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту  $\pm 10,0$  % та визначено специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність) і правильність запропонованої методики.

Результати дослідження свідчать про відсутність місцевоподразнювальної дії розробленого шампуню у разі контактування зі слизовою оболонкою ока. Доведено відсутність токсичного впливу ЛЗ, а проведений експеримент дозволяє зарахувати розроблений шампунь відповідно до загально-

прийнятої класифікації К. К. Сидорова до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

Отримані дані підтверджують безпечність комплексної дії розробленого ЛЗ, що дозволяє рекомендувати його для подальших досліджень та впровадження в дерматологічну практику, а саме, для лікування СД та догляду в період ремісії.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в такому: уперше для українського фармацевтичного ринку запропоновано шампунь для лікування СД та догляду в період ремісії на основі сучасних АФІ та ДР, орієнтований насамперед на вузький сегмент споживачів – на чоловіків. Завдяки теоретичним та експериментальним комплексним дослідженням обґрунтовано доцільність поєднання в розробці піномійної системи низки ПАР аніонного, амфотерного та нейногенного характеру. З метою створення лікувального шампуню опрацьовано технологію, яка передбачає введення октопіроксу безпосередньо у водний розчин аніонного детергенту, а також обґрунтовано введення високоефективного антиоксиданту з вираженою протизапальною дією, а саме,  $\alpha$ -ліполієвої кислоти.

Результати поданої дисертаційної роботи впроваджено в освітній процес кафедр закладів вищої освіти України та інших держав.

**Ключові слова:** шампунь, себореїчний дерматит, октопірокс,  $\alpha$ -ліпоева кислота, сечовина, склад, технологія, піноутворювальна здатність, стабільність, протигрибкова дія, нешкідливість.

### Список публікацій здобувача

#### *Статті у наукових фахових виданнях*

1. Baranova I. I., Petrovska L. S., Bepalaya Yu. O., Zaika S. V. The general methodological approach to development of modern foam washing agents. *Вісник фармації*. 2017. № 4 (92). С. 41–44. (*Особистий внесок: пошук патентно-літературних джерел, узагальнення даних, оформлення статті*).

2. Заїка С. В., Беспала Ю. О., Шмелькова Є. С., Шматенко О. П. Дослідження асортименту дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4, № 3. С. 69–79. (Особистий внесок: проведення маркетингового аналізу, узагальнення даних, участь оформлення статті).

3. Заїка С. В., Остапець М. О., Єрмоменко Р. Ф., Баранова І. І. Дослідження фармакологічної активності шампуню для лікування себореї. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 2 (62). С. 12–18. (Особистий внесок: підготовка експериментальних зразків, участь у проведенні досліджен та оформленні статті).

4. Заика С. В., Баранова И. И., Беспалая Ю. А., Мартынюк Т. В., Мусозода С. М. Изучение стабильности разработанного пеномощего средства для лечения себорейного дерматита. *Наука и инновация*. 2020. № 3. С. 143–147. (Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів).

5. Заика С. В., Баранова И. И., Стрелец О. П., Мусозода С. М., Беспалая Ю. А. Обоснование выбора консервантов в шампуне с октопироксом для лечения себореи. *Наука и инновация*. 2020. № 1. С. 60–66. (Особистий внесок: формулювання мети, приготування зразків, опрацювання джерел літератури, узагальнення одержаних результатів).

6. Baranova I., Zaika S., Bezpala Y., Roik O., Zaporozhska S., Shostak L. Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 2020. Vol 10, № 1. P. 143–149. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, підготовка публікації).

7. Zaika S. V., Strilets O. P., Baranova I. I., Bezpala Yu. O., Martyniuk T. V. Research of antimicrobial activity of foaming products samples with octopirox. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 1. P. 54–57. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

8. Заїка С. В., Баранова І. І., Безпала Ю. О., Мартинюк Т. В. Обґрунтування складу піномийного засобу за допомогою методу мікрофотографування. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 1 (53). С. 28–34. (*Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

#### *Тези доповідей*

9. Заїка С. В., Баранова І. І. Особливості вибору активних речовин для шампуню з протисеборейною дією. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар. наук.–практ. конф. : у 2-х т., м. Харків, 14–15 берез. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 99.

10. Заїка С. В., Баранова І. І., Безпала Ю. О. Перспектива використання альфа ліпоєвої кислоти у піномийних засобах. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.–практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевт. працівника України, м. Харків, 19–20 верес. 2019 р. Харків, 2019. С. 123–124.

11. Zaika, S. V., Baranova I. I., Martyniuk T. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base. *Science and Practice 2019* : materials of the 10th International pharmaceutical conference, Kaunas, Lithuania, November 15<sup>th</sup>. Kaunas, 2019. P. 120.

12. Заїка С. В., Баранова І. І. Обґрунтування вибору детергентів різного типу при розробці протисеборейного засобу. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали Міжнар. наук.–практ. конф., присвяч. пам'яті акад. УАН О. І. Тихонова, м. Харків, 25 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 249–250.

13. Заїка С. В., Безпала Ю. О., Баранова І. І. Фізико–хімічні дослідження піномийного засобу для чоловіків. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.–практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 8–10 квіт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 111.



14. Баранова І. І., Заїка С. В., Мартинюк Т. В. Особливості розробки чоловічих піномийних засобів для лікування себорейного дерматиту. *Медицина наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів* : зб. тез наук. робіт учасників Міжнар. наук.–практ. конф., м. Львів, 24–25 квіт. 2020 р. Львів : Львівська медична спільнота, 2020. С. 105–108.

15. Заїка С. В., Баранова І. І. Обґрунтування вибору консерванту при розробці протисеборейного піномийного засобу. *XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених* : матеріали конгр., м. Тернопіль, 13–15 квіт. 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 147.

16. Заїка С. В., Баранова І. І., Безпала Ю. О., Мартинюк Т. В. Реологічні та технологічні особливості виготовлення шампуню для лікування себорейного дерматиту. *New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine* : materials of the International scientific and practical conference, Lublin, Republic of Poland, September 25–26, 2020. Lublin, 2020. P. 86–90.

17. Заїка С. В., Баранова І. І., Безпала Ю. О., Мартинюк Т. В. Розробка методик стандартизації піномийного засобу. *Specialized and multidisciplinary scientific researches* : матеріали наук.–практ. конф., м. Амстердам, Нідерланди, 11 груд. 2020 р. Амстердам, 2020. С. 129–132.

## ANNOTATION

Zaika S. V. Development of composition and technology of foam means of antifungal action. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The dissertation for the Candidate degree in Pharmaceutical sciences in specialty 15.00.01 «Technology of medicines, the organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

In the given dissertation work the development of domestic medicine (DR), that is shampoo for local treatment of seborrheic dermatitis (SD) on the basis of a complex of active pharmaceutical ingredients (APhI), namely octopirox,  $\alpha$ -lipoic acid and hydroxyethylurea is offered.

The applicant has studied modern literature sources in terms of the general characteristics, classification, etiopathogenesis and features of the treatment of SD. It is noted that SD is characterized by localization in the areas of sebaceous glands - on the scalp, face, upper torso and so on.

It is noted that SD is more common among men than women, due to the specific structure of the skin, sebaceous glands, endocrine features, nervous regulation and other factors.

Analysis of data on the treatment of this disease revealed that, first of all, it is necessary to carry out local treatment with antifungal drugs. During the topical treatment the dermatological agents of mild release are in demand. Among a number of drugs, the most rational and convenient form of release, especially for long-term use, are shampoos that combine satisfactory consumer and high biological properties, including sebo-regulatory, due to a complex of surfactants.

In our opinion, it is rational to use drugs for the treatment of diabetes in the form of shampoos that have a complex therapeutic effect (antifungal, antibacterial, anti-inflammatory, reparative, moisturizing, etc.).

At the moment of filing the tribute to the State Registry of the Medicines of Ukraine, it is stated that the number of drugs in the D01A group "Anti-fungal drugs

for local administration" totaled 51 trade names. It is designated that, unfortunately, the main income from the sale will be ensured by the implementation of the import medicines. Correlation between the import medicines and domestic medicines are 68%: 32%.

For the providing of the combined effect, the choice of a number of APhI with anti-fungal, antimicrobial (octopirox), anti-alterative, reparative ( $\alpha$ -lipoic acid) and hypodermic (sechovina) properties is justified.

Based on the above, we studied and analyzed the structure of men's skin and the features of the development of foaming agents for the treatment of SD in men. The market of foaming agents was analyzed and it was found that mostly surfactants with high cleaning effect are used, which is unacceptable for daily use to treat and prevent of SD.

The principles of pharmaceutical development of medical shampoo, characteristics of APhI and pharmaceutical aids used for experimental research are given. The choice of methods used during the research, which allowed to select an effective and safe concentration of APhI and pharmaceutical aid (PhA), is substantiated. Comprehensive methods are described, by means of which an objective assessment of the quality of prototypes and developed medicines is performed.

The dissertation presents the results of theoretical and experimental studies to substantiate the choice and concentration of selected APhIs and PhA. The results of complex research on development of structure and technology of shampoo under the conditional name "Lipo-Pyrox" are presented and its physicochemical, microbiological, biological and toxic properties are studied.

As a result of a comparative analysis of dermatological shampoos for the treatment of SD, presented on the Ukrainian market, it was found that sodium lauryl sulfate and disodium laureth sulfosuccinate are most often used as anionic surfactants responsible for cleansing.

In order to select a set of detergents to create a stable foam system, a number of physicochemical and rheological studies of selected surfactants and their

combinations of different types of origin were carried out, namely anionic (sodium laureth sulfate, disodium laureth sulfosuccinate, sodium miresulfate, magnesium tert) and amphoteric (disodium of cocoamphodiacetate and cocamidopropylbetaine). The obtained results showed that the selected surfactants and their combinations have satisfactory indicators of foam number (mm) and foam stability (st.unit), which correspond to the regulated indicators of ND.

The expediency of introduction of nonionic surfactants: ethoxylated rapeseed amide and PEG-7 glyceryl cocoate / PEG-200 glyceryl palmitate, which had a positive effect on the foam stabilizing function, as well as contributed to the emollient and fattening system, was substantiated.

A rational introduction of APhI to the foam base is proposed. To the complex of anionic surfactants after their complete dissolution, at 20 rpm and a temperature of 35-40 °C, was added a suspension of octopyrox,  $\alpha$ -lipoic acid was introduced into the foam base as follows: pre-selected APhI was dissolved in trometamol solution in a ratio of 1: 2. An aqueous solution of hydroxyethylurea was added directly to the finished foam system.

Microphotography revealed that the samples with sodium laureth sulfate and magnesium laureth sulfate had an ordered foam structure and were characterized as pseudocrystalline systems.

Finally, the viscosity level of the developed agent was adjusted with sodium chloride (electrolytic thickening mechanism) to the optimum rheological values. The required pH range (5.0-6.0) was achieved with lactic acid.

Microbiological studies have substantiated the concentration of octopyrox (0.5%), which has antimicrobial and antifungal effects in the developed shampoo. Based on the obtained results, the need to add a preservative was proved and it was determined that the combination of nipagin 0.1% -phenoxyethanol 0.5% in the composition of the shampoo in terms of microbial contamination meets the requirements of SPhU for soft drugs for skin application.

Given the results of comprehensive studies, the composition of the shampoo under the conditional name "Lipo-Pyrox" was proposed,%: magnesium laureth

sulfate - 5.0; sodium laureth sulfate - 5.0; cocamidopropylbetaine - 2.5; disodium cocoamphodiacetate - 2.5; ethoxylated amide of rapeseed oil - 3.0; PEG-7 glyceryl cocoate / PEG-200 glyceryl palmitate - 0.5; disodium salt of ethylenediaminetetraacetic acid - 0.2;  $\alpha$ -lipoic acid - 0.5; octopyrox - 0.5; hydroxyethylurea - 5.0; trometamol - 1.0; sodium chloride - 2.0-2.5; lactic acid (pH 5.0-5.5); nipagin - 0.1; phenoxyethanol - 0.5; purified water up to 100.0.

The rational technology of shampoo is worked out and critical parameters of carrying out of technological process of its production are defined. Quality control methods have been developed, according to which the stability of Lipo-Pirox shampoo has been confirmed, which ensures the invariability of the drug composition.

The shelf life specified in the QCM project is proved - within 2 years in the process of storage in PET bottles with a lid of the disk-top type at a temperature of 15-25 °C. Methods for determining the qualitative composition and quantitative content of  $\alpha$ -lipoic acid, octopyrox and hydroxyethylurea in the composition of the shampoo "Lipo-Pyrox" by HPLC method were included in the project QCM. The involved modern methods met the requirements of HFC, validation of the developed methods for determination of octopyrox,  $\alpha$ -lipoic acid and hydroxyethylurea by HPLC method using the criteria of acceptability for tolerances of content + 10.0% and determined the specificity, linearity, precision (convergence) and correctness.

The results of the study indicate the absence of local irritant effect of the developed shampoo in case of contact with the mucous membrane of the eye. The absence of toxic effects of drugs is proved, and the conducted experiment allows to enroll the developed shampoo according to the generally accepted classification of K.K. Sidorov to the IV class of toxicity (low-toxic substances).

The obtained data confirm the safety of the complex action of the developed drug, which allows to recommend it for further research and implementation in dermatological practice, namely, for the treatment of SD and care in remission.

The scientific novelty of the obtained results is as follows: for the first time for the Ukrainian pharmaceutical market a shampoo for the treatment of SD and care in remission on the basis of modern APhI and PhA, focused primarily on a narrow segment of consumers - men. Due to theoretical and experimental complex studies, the expediency of combining a number of anionic, amphoteric and nonionic surfactants in the development of the pinomial system has been substantiated. In order to create a therapeutic shampoo, a technology has been developed that involves the introduction of octopyrox directly into an aqueous solution of anionic detergent, as well as the introduction of a highly effective antioxidant with pronounced anti-inflammatory action, namely  $\alpha$ -lipolic acid.

The results of the submitted dissertation are introduced into the educational process of the departments of higher education institutions of Ukraine and other countries.

**Key words:** shampoo, seborrheic dermatitis, octopyrox,  $\alpha$ -lipolic acid, hydroxyethylurea, composition, technology, foaming ability, stability, antifungal action, harmlessness.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	18
ВСТУП .....	20
<b>РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ ПІНОМІЙНИХ ЗАСОБІВ</b>	
<b>ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ .....</b>	<b>28</b>
1.1 Себорейний дерматит: загальна характеристика, етіопатогенез, клінічні прояви. Загальні принципи та особливості лікування себорейного дерматиту.....	28
1.2 Аналіз вітчизняного ринку піномійних дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту .....	39
1.3 Аспекти створення дерматологічних піномійних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту.....	49
1.4 Особливості розробки чоловічих піномійних засобів для лікування себорейного дерматиту.....	55
Резюме .....	58
<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....</b>	<b>61</b>
<b>РОЗДІЛ 2 ОБГОВОРЕННЯ НАПРЯМУ, МЕТОДІВ ТА ЗАГАЛЬНОЇ</b>	
<b>МЕТОДИКИ ДИСЕРТАЦІЙНОГО РОБОТИ.....</b>	<b>61</b>
2.1 Принципи розробки лікувального шампуню .....	61
2.2 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин як об'єктів досліджень .....	66
2.3 Методи дослідження.....	78
Висновки до розділу 2 .....	93
<b>РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ</b>	
<b>ПРОТИГРИБКОВОГО ШАМПУНЮ .....</b>	<b>94</b>
3.1 Особливості розробки піномійної системи .....	94
3.1.1 Дослідно-експериментальне обґрунтування аніонних ПАР.....	95
3.1.2 Обґрунтування концентрацій нейногенних детергентів .....	100

	16
3.1.3 Мікроскопічний аналіз розроблених піномийних систем.....	107
3.1.4 Вивчення впливу $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, октопіроксу та гідроксі-етилсечовини на фізико-хімічні показники піномийних систем .....	111
3.1.5. Вибір концентрації електроліту. ....	116
3.2 Мікробіологічне дослідження з вибору концентрації октопіроксу та консерванта .....	117
3.2.1 Обґрунтування вибору концентрації октопіроксу. ....	117
3.2.2 Обґрунтування концентрації консерванта .....	121
3.3 Визначення структурно-механічних властивостей шампуню .....	129
3.4 Опрацювання технології шампуню за промислового виробництва.....	132
Висновки до розділу 3 .....	138
<b>РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ, ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ .....</b>	
	141
4.1 Визначення органолептичних характеристик та рН шампуню.....	141
4.1.1 Розробка методик стандартизації шампуню .....	141
4.1.2 Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу .....	142
4.1.3 Досліджувані валідаційні характеристики для $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу .....	144
4.1.4 Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення гідроксіетилсечовини. ....	152
4.2 Вивчення стабільності шампуню під умовною назвою «Ліпо-пірокс» під час зберігання .....	158
4.3 Обговорення результатів фармакологічних досліджень нового піномийного засобу у вигляді шампуню .....	163
4.3.1 Вивчення параметрів гострої токсичності та місцевоподразнювальної дії піномийного засобу у вигляді шампуню .....	163



4.3.2 Дослідження антиальтеративної та репаративної дії розробленого шампуню на моделі асептичного запалення у щурів .....	165
Висновки до розділу 4 .....	168
ВИСНОВКИ.....	171
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ .....	173
ДОДАТКИ.....	191

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АФІ — активний фармацевтичний інгредієнт  
ВЕРХ — високоефективна рідинна хроматографія  
ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я  
ДР — допоміжні речовини  
ДСТУ – Державний стандарт України  
ДФУ — Державна фармакопея України  
ДФУ 2.0 — Державна фармакопея України, основний том;  
ДФУ 2.1 — Державна фармакопея України, Доповнення 1;  
ДФУ 2.2 — Державна фармакопея України, Доповнення 2;  
ЄФ — Європейська фармакопея  
ко-ПАР – супутні поверхнево-активні речовини  
КУО — колонієутворювальна одиниця  
ЛД<sub>50</sub> — летальна доза  
ЛЗ — лікарський засіб  
МКЯ — методи контролю якості  
М.м. — відносна молекулярна маса  
МОЗ України — Міністерство охорони здоров'я України  
МПА — м'ясо- пептонний агар  
НФаУ — Національний фармацевтичний університет  
НД — нормативна документація  
ПАР — поверхнево-активні речовини  
ЕДТА — динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти  
ПАТ — публічне акціонерне товариство  
РСЗ — робочий стандартний зразок  
РПА — роторно-пульсаційний апарат  
СД — себорейний дерматит  
СЗ — стандартний зразок  
ТЗ — тест-зразок

у. о. — умовні одиниці

УФМ — універсально-фасувальна машина

ФР — фармацевтичний ринок

Malassezia — дріжджеподібний грибок роду Малассезія

PhEur — European Pharmacopoeia (Європейська фармакопея)

USP — United States Pharmacopoeia (Фармакопея США).

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Згідно зі статистикою ВООЗ, себорейний дерматит (СД) належить до найпоширеніших дерматозів: його частка в структурі дерматологічної захворюваності становить 10 %, а легкий клінічний ступінь хвороби – лупу – спостерігають більш ніж у 20 % людей.

СД – запальне захворювання, що виникає на ділянках тіла, де розташовано багато сальних залоз: на волосистій частині голови, завушних областях, області носогубного трикутника тощо. Вищу схильність шкірних покривів до запальних процесів, зокрема й себореї волосистої частини голови, у чоловіків, ніж у жінок, пояснюють високим рівнем чоловічих статевих гормонів, особливістю будови (дерми) шкіри, яка виробляє більше шкірного сала.

Асортимент лікарських засобів (ЛЗ) для лікування СД місцевої дії представлено препаратами м'якої форми випуску. Нами звернуто увагу, що традиційно для лікування волосистої частини голови використовують місцеві засоби у формі мазей, кремів, гелів, лосьйонів, які мають протигрибкову, протизапальну, а в разі вторинного інфікування – антибактеріальну і антисептичну дію. Дерматологами-практиками та споживачами зазначено незручності у використанні цих форм випуску. На наш погляд, раціональним є використання саме шампунів, які не тільки виконують очищувальну функцію, але і володіють лікувальним ефектом – себорегулювальним, протизапальним, протигрибковим, антибактеріальним, репаративним, зволожувальним тощо. Важливим для розробки лікувального шампуню є створення піномийної системи з низкою поверхнево-активних речовин (ПАР), які можуть забезпечити відповідну очищувальну та піномийну здатність (утворювати стійку дрібнодисперсну піну), помірну знежирувальну дію тощо.

З огляду на відмінності будови шкіри та волосся чоловіків нами розроблено принципи створення сучасного шампуню лікувального засобу, а саме: склад піномийної системи повинен містити аніонні детергенти, володіти

високим очищувальним ефектом, містити компоненти протигрибкової та себорегулювальної дії, які зменшують виділення сальних залоз тощо.

Аналіз літературних джерел підтверджує доцільність комбінації перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ): октопірокс (протигрибкова, антимікробна дія),  $\alpha$ -ліпоева кислота (протизапальна, репаративна дія), гідроксіетилсечовина (зволожувальна дія) – з детергентами різного походження та іншими допоміжними речовинами (ДР) (ко-ПАР, консервантами, регуляторами в'язкості та рН), які виявляють найменшу алергізувальну дію, з метою створення сучасного високоефективного піномийного засобу.

Оскільки корекція СД волосистої частини голови – складний процес, який повинен мати комплексний характер (не тільки усувати симптоми, але і впливати на причини виникнення захворювання), актуальним є створення нового ЛЗ – шампуню для профілактики та терапії СД, який би виявляв комплексну дію щодо етіопатогенезу зазначеного захворювання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», номер державної реєстрації 0114U000945) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України; тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 4 від 21.12.2015 р.).

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи – обґрунтування складу та технології оригінального шампуню протигрибкової дії, призначеного для лікування СД та догляду за шкірою голови в період ремісії захворювання.

Для досягнення визначеної мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані джерел літератури з питань етіопатогенезу, сучасних методів лікування СД та догляду за шкірою голови в період ремісії захворювання;

- провести маркетинговий аналіз номенклатури дерматологічних ЛЗ на вітчизняному фармацевтичному ринку України з урахуванням форми випуску;
- сформулювати й обґрунтувати принципи розробки лікувального шампуню для застосування в разі СД та обрати низку високоефективних АФІ заданої направленості дії;
- провести фармакотехнологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та біологічні дослідження з метою вибору та обґрунтування раціонального складу піномийної системи та розробленого засобу;
- розробити технологію запропонованого шампуню та провести дослідження з визначення основних показників якості ЛЗ, а також методів їх контролю;
- вивчити мікробіологічну, специфічну фармакологічну активність та біологічну безпеку розробленого ЛЗ за місцевого застосування;
- визначити умови і термін зберігання шампуню в обраній тарі (у ПЕТ-флаконах з кришкою диск-топ);
- розробити та апробувати в промислових умовах проєкт нормативної документації на запропонований шампунь.

*Об'єкти дослідження.* Дані літературних джерел з питань етіопатогенезу, сучасних методів лікування СД; вітчизняна нормативно-правова база, що регулює організацію фармацевтичного забезпечення в Україні; дані державної реєстрації лікарських препаратів і вітчизняного ринку препаратів місцевої дії, що використовують для лікування СД; АФІ (октопірокс,  $\alpha$ -ліпоева кислота, гідроксіетилсечовина), ДР: ПАР, ко-ПАР, консерванти, регулятори в'язкості та рН, піномийні системи та дослідні зразки розробленого шампуню.

*Предметом дослідження* стала розробка складу та технології комбінованого ЛЗ у формі шампуню під умовною назвою «Ліпо-пірокс» для лікування СД і догляду за шкірою голови в період ремісії захворювання та його комплексне дослідження.

**Методи дослідження.** Для розв'язання визначених у роботі завдань було використано такі методи: ретроспективний, логічний, маркетинговий

аналіз для дослідження сегмента вітчизняного ринку ЛЗ для лікування СД; фізико-хімічні (визначення рН зразків, піноутворювальної здатності, реологічних параметрів, масової частки аніонних ПАР та натрій хлориду, ідентифікація та кількісний вміст АФІ методом ВЕРХ); мікробіологічні (дослідження антимікробної активності, визначення ефективності консервантів, вивчення мікробної чистоти). Дослідження специфічної активності та біологічної нешкідливості розроблених засобів проводили за методиками, рекомендованими Державним експертним центром МОЗ України.

Опрацювання експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики, згідно з вимогами ДФУ, з використанням прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 8.0 та MS EXCEL 13.0.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію нового комбінованого ЛЗ місцевої дії «Ліпо-пірокс».

Уперше вивчено фармакотехнологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та біологічні властивості розробленого шампуню. Досліджено вплив обраних АФІ на органолептичні, фізико-хімічні та структурно-механічні властивості нового піномийного засобу.

Розроблено проекти методів контролю якості (МКЯ) та технологічного регламенту на виробництво шампуню «Ліпо-пірокс», які апробовано в умовах виробництва ПАТ «Хімфармзавод “Червона зірка”» (акт апробації від 27.11.2020 р.).

Науково обґрунтовано та експериментально підтверджено критичні технологічні параметри, що забезпечують фізико-хімічну стабільність розробленого шампуню, експериментально обґрунтовано умови зберігання та визначено термін придатності.

Біологічними дослідженнями доведено специфічну активність розробленого шампуню та його біологічну нешкідливість.

За результатами проведених досліджень подано заявку на отримання патенту на винахід № а 201905173 від 15.05.2019 р. «Піномийний засіб для чоловіків проти себореї».

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі проведених досліджень створено та запропоновано для практичної дерматології сучасний лікарський шампунь для лікування СД та догляду за шкірою голови в період ремісії захворювання.

Розроблено проекти МКЯ та технологічного регламенту на виробництво комбінованого засобу «Ліпо-пірокс», які апробовано в умовах виробництва ПАТ «Хімфармзавод “Червона зірка”» (акт апробації від 27.11.2020 р.).

Фрагменти наукових досліджень упроваджено в освітній процес кафедр закладів вищої освіти, а саме: кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 18.05.2020 р.), управління і економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 20.05.2020 р.), технології лікарських форм Ташкентського фармацевтичного інституту (акт впровадження від 27.09.2020 р.), фармацевтичної технології Білоруського державного медичного університету (акт впровадження від 16.11.2020 р.), організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 19.11.2020 р.), промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації (акт впровадження від 25.11.2020 р.), фармації та фармакології Донецького національного медичного університету (м. Краматорськ) (акт впровадження від 30.11.2020 р.), фармацевтичної технології та фармакології Таджикицького національного університету (акт впровадження від 17.12.2020 р.); аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 24.02.2021 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Разом із науковим керівником визначено мету та завдання наукових досліджень, принципи розробки лікувального шампуню. Безпосередньо дисертантом здійснено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо ЛЗ у формі шампуню. Проведено аналіз вітчизняного ринку протигрибкових засобів зовнішнього



використання, лікувальних піномийних засобів, досліджено їх асортимент. Вивчено особливості розробки шампунів для лікування СД. Проведено експериментальну частину роботи, яка охоплювала фізико-хімічні, структурно-механічні, технологічні, мікробіологічні, фармакологічні дослідження. На підставі цих досліджень обґрунтовано склад піномийної системи, концентрацію АФІ та ДР, технологію шампуню під умовною назвою «Ліпопірокс», яку було апробовано в умовах виробництва. Відпрацьовано методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ, які враховували під час розроблення проєкту МКЯ, визначено термін придатності та умови зберігання шампуню. Розроблено проєкт технологічного регламенту на виробництво шампуню. Результати проведених досліджень узагальнено, статистично оброблено, систематизовано.

Співавторами опублікованих робіт є науковий керівник Баранова І. І. та науковці Безпала Ю. О., Мартинюк Т. В., Стрілець О. П., Шмелькова К. С., Мусозода С. М., Шматенко О. П., Петровська Л. С., Єрьоменко Р. Ф., Остапєць М. О., Запорожська С. М., Роїк О. М., Шостак Л. О.

Визначення мети, завдань, узагальнення результатів, формулювання висновків здійснено за участю наукового керівника. Особистий внесок автора наведено в тексті дисертаційної роботи, а також в авторефераті в списку фахових публікацій.

Співавторами наукових праць дисертанта захищено такі дисертації: Баранова І. І. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження в технології м'яких лікувально-косметичних засобів», Харків, 2011; Мартинюк Т. В. «Розробка складу й технології лікарської форми для ін'єкцій на основі сублімованого меду», Харків, 1992; Безпала Ю. О. «Розробка складу та технології комбінованого препарату для застосування в стоматології», Харків, 2014; Мусозода С. М. «Теоретические, судебные-фармацевтические и организационно-правовые основы совершенствования государственного контроля за оборотом наркотических средств в Республике Таджикистан», Харків,

2014; Стрілець О. П. «Наукове й експериментальне обґрунтування складу й технології комбінованих таблетованих лікарських форм антигіпертензивної дії», Харків, 2013; Шматенко О. П. «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення перев'язувальних засобів і нормування їх для потреб військових частин і лікувальних закладів за умов реформування медичної служби Збройних Сил України», Київ, 2012; Шмелькова К. С. «Комплексне лікування хворих на atopічний дерматит з урахуванням порушень перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи і ліпідного обміну», Харків, 2001; Петровська Л. С. «Вивчення листя горіху грецького для розробки складу та технології косметичного засобу», Харків, 1998; Запорожська С. М. «Розробка складу і технології вітамінного препарату для дітей у формі гелю», Київ, 2010; Роїк О. М. «Розробка складу та технології детоксикуючого гелю», Харків, 2012; Шостак Л. О. «Фармакогностичне вивчення первоцвіту весняного (*Primula veris* L.) та перспективи його використання у медичній практиці», Київ, 2018; Єрґоменко Р. Ф. «Фармакологічне обґрунтування доцільності створення нового коректора білкового обміну на основі екстракту з трави люцерни посівної», Одеса, 2016; Остапець М. О. «Експериментальне дослідження фармакологічної активності сухого екстракту з трави герані болотної», Одеса, 2016.

**Апробація результатів дисертації.** Основні теоретичні положення, практичні результати за темою дисертаційної роботи викладено та обговорено на: III Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку (Харків, 2019); 10<sup>th</sup> International Pharmaceutical Conference «Science and Practice 2019» (Kaunas, Lithuania, 2019); Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (Харків, 2020); науково-практичній конференції «Specialized and multidisciplinary scientific

researches (Амстердам, Нідерланди, 2020); Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова, «Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці», (Харків, 2020); Міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (Львів, 2020); XXIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2020); International scientifican practical conference Conference proceedings «New trend sandun resolved issues of preventive and clinical medicine» (Lublin, Poland, 2020).

**Публікації.** За матеріалами проведеного дослідження опубліковано 17 наукових робіт, серед яких 8 статей у наукових фахових виданнях (в тому числі 1 стаття у виданні, внесеному до міжнародної наукометричної бази Scopus), 9 тез доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 208 сторінках машинопису, складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 156 сторінок. Роботу ілюстровано 35 таблицями та 15 рисунками. Список використаних джерел містить 189 найменувань, серед яких 91 кирилицею та 98 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ ПІНОМІЙНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ

#### **1.1. Себорейний дерматит: загальна характеристика, етіопатогенез, клінічні прояви. Загальні принципи та особливості лікування себорейного дерматиту**

Себорейний дерматит (СД) – хронічне рецидивувальне захворювання шкіри, пов'язане з підвищеною секрецією шкірного сала, зміною його якісного складу, що характеризується локалізацією в областях скопчення сальних залоз – на волосистій частині голови, обличчі, верхній частині тулуба, складках [1 – 5].

Згідно зі статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я СД належить до найпоширеніших дерматозів, його частка в структурі дерматологічної захворюваності становить 10 %, а його легкий клінічний ступінь – лупу – спостерігають більш ніж у 20 % людей [2]. Поширеність серед дорослих становить 3 %, а серед дітей першого року життя – 70 %. З тим можна виокремити два вікових піки захворюваності СД: у дитячому віці (перші місяці життя) і в 40-70 років [1].

Етіопатогенетичні механізми розвитку СД до кінця не вивчено. Проте в сучасній медичній літературі розглядають такі механізми виникнення і розвитку СД, як генетичні, мікробні, імунні, ендокринні порушення, функційні й органічні порушення вегетативної нервової системи, патологію шлунково-кишкового тракту, порушення ліпідного обміну тощо.

Часто захворювання виникає в пубертатному і постпубертатному періоді, коли сальні залози збільшуються в розмірах, підвищується їхня секреторна активність, що досягає максимуму до 18-25 років, діяльність сальних залоз перебуває під контролем андрогенів. У чоловіків продукція кожного сала стимулюється тестостероном і андростендіоном, а у жінок на його продукцію впливає лише незначне підвищення рівня андрогенів, що циркулюють [4, 6].

Також загальновідомим є той факт, що це захворювання розвивається в пацієнтів, які страждають на вегетативні порушеннями, а також зазнали стресів. У пацієнтів із захворюваннями центральної нервової системи, хворобою Паркінсона, паралічем черепних нервів, паралічем тулуба СД розвивається частіше, перебігає важче й погано піддається лікуванню. Також на це захворювання часто страждають люди, які мають порушення з боку обмінних процесів в організмі (наприклад, метаболічний синдром та цукровий діабет). Інфекційна складова захворювання свідчить про порушення імунної системи. Відомо, що поширення СД у хворих з імунодефіцитними станами досягає 30-55 %, а у хворих на СНІД – 80 % [1, 5].

За результатами зарубіжних досліджень виявлено, що до розвитку СД може призводити вживання низки лікарських засобів: буспірону, хлорпромазину, циметидину, етіонаміду, препаратів золота, гризеофульвіну, галоперидолу, інтерферону- $\alpha$ , препаратів літію, метилдопу, фенотіазину, станозололу, псоралену, метоксалену, тіотиксену.

У патогенезі СД провідними механізмами вважають:

- активізацію ліпофільного дріжджового гриба *Malassezia furfur*;
- підвищену секрецію шкірного сала;
- зміну якісного складу себуму [7 – 12].

*Malassezia furfur* є постійним компонентом мікрофлори здорової шкіри більш ніж у 90 % населення. Уперше в 1874 році Malassez припустив, що збудником СД є *Pityrosporum*. На честь цього вченого мікроорганізми отримали назву *Malassezia*. У літературі вживають обидві назви: *Pityrosporum* і *Malassezia*. Ці гриби локалізуються в середніх і поверхневих відділах рогового шару епідермісу, всередині і між роговими лусочками, а також у волосяних фолікулах на ділянках шкіри, що характеризуються підвищеним сало виділенням (груди, спина, волосиста частина голови, завушна область, носогубні складки, надбрівні дуги, великі складки шкіри) [1, 6]. Це зумовлено тим, що для підтримки життєдіяльності зазначених мікроорганізмів необхідна наявність достатньої кількості ліпідів. Гриби концентруються навколо сальних залоз і використовують їх секрет для зростання і розвитку [13 – 15].

Також безконтрольному збільшенню колонізації шкіри грибами роду *Malassezia* сприяє низка негативних факторів: зрушення рН шкіри в лужний бік, зміна складу шкірного сала, підвищення його ліпофільності. Самі собою *Malassezia* за рахунок підвищення ліпазної активності зумовлюють розвиток запальної реакції. Якщо в нормі 30-50 % мікрофлори волосистої частини голови становить *M. furfur*, то за легкої форми СД їх частка зростає до 75 %, а за середньої і важкої форм – до 90 % [16 – 18].

Ще однією причиною розвитку СД є порушення салоутворення. В організмі процес вироблення шкірного сала регулюють два основних механізми: нейрогенний і гормональний. Нейрогенну регуляцію здійснює вегетативна нервова система. Ця обставина, наприклад, пояснює підвищену екскрецію шкірного сала й пітливість у разі різних вегетативних порушень, а клінічні прояви СД часто з'являються після перенесеного стресу [8]. Виражені порушення саловідділення спостерігають за наявності психічних захворювань, уражень кори головного мозку й підкіркових утворень. Також у розвитку СД важливу роль має гормональний дисбаланс. У гормональній регуляції салоутворення беруть участь гіпоталамус, гіпофіз, кора надниркових залоз і статеві залози, гормони яких впливають на рецептори, розташовані на себоцитах. СД, що розвивається в період новонародженості, розглядають як реакцію на стимуляцію материнськими гормонами [3, 6, 19 – 24].

Безпосередньо секрецію шкірного сала контролюють андрогени, оскільки на поверхні епідермоцитів і себоцитів розташовані їхні афінні рецептори [10]. Рівень загального тестостерону в крові в більшості хворих СД перебуває в межах норми, але конверсія тестостерону в 20-30 разів вища, ніж у здорових людей. На уражених ділянках шкіри у хворих на СД цей процес протікає найбільш активно [25 – 27].

Як характерні клінічні симптоми захворювання розглядають лущення і запалення шкіри, що супроводжуються свербіжем. Відповідно до клінічної картини виокремлюють такі типи СД: себорею жирну (густу та рідку форми); суху та змішану [2, 8, 10, 20].

**Густа форма жирної себореї** характеризується ущільненням, зниженням еластичності шкіри, бурувато-сіруватим кольором шкіри, значним розширенням устя сальних залоз. Нерідко вивідний протік залоз закупорюється відлученими клітинами епітелію, просотується шкірним салом – утворюються камедони. Волосся густе, грубе та жорстке.

За **рідкої форми жирної себореї** шкіра скидається на апельсинову шкурку (пори розширені та зіяють), лисніє, із розширених протоків сальних залоз у великій кількості виділяється шкірне сало. Волосся на голові блищить, наче змащене, склеюється в окремі пасма. На волоссі з'являється велика кількість жовтих лусочок. У результаті зміни хімічного складу шкірне сало втрачає властиву йому бактерицидну дію, унаслідок чого шкіра голови може зазнати вторинної інфекції [5, 12, 17].

**Суха себорея** може потенціювати дію різноманітних причин: неправильний догляд за шкірою обличчя, вікові особливості, вплив атмосферних факторів на шкіру тощо. За цього типу себореї спостерігають знижене виділення шкірного сала, рогові лусочки (лупа) вкривають всю поверхню шкіри голови та волосся.

За своєю природою лупа (лат. *Pityriasis capitis*) — це синдром, що характеризується високою швидкістю лускатого відшарування частинок шкіри протягом відносно тривалого часу [15 – 18].

Волосся зазвичай сухе, тонке, ламке, з розщепленими кінцями. За цієї форми себореї на шкірі розгинальних поверхонь кінцівок і бокових поверхонь тулуба може бути виражений фолікулярний кератоз, а також плями рожевого або червоного кольору, вкриті дрібними лусочками – себореїдами. Наявне відчуття стягненої шкіри, незначний свербіж, який підсилюється після вмивання (особливо холодною водою) [20, 26].

Нерідко виокремлюють **змішану форму себореї**, за якої шкіра, наприклад, в середній частині обличчя жирна, а на щоках – суха; у лобній та тім'яній областях саловиділення різко підвищене, а на інших ділянках голови воно помірно виражене або знижене [2, 10, 12, 20 – 23].

Згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям (відомою як МКХ-10) (англ. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), на сьогодні існує така класифікація СД:

L21.00 Себорея голови

L21.10 Себорейний дитячий дерматит

L21.80 Інший себорейний дерматит

L21.90 Себорейний дерматит, неуточнений

Своєю чергою, дерматологи відповідно до клінічних картин розглядають окремо СД дорослих і дитячих форм. СД дорослих прийнято поділяти залежно від локалізації процесу й поширеності на такі види: СД волосистої частини голови; СД обличчя; СД тулуба; генералізована форма СД.

СД дітей класифікують на:

- СД волосистої частини голови ( «чепчик новонародженого»);
- СД тулуба;
- хвороба Лейнера-Муссу (десквамативна еритродермія Leiner-Moussous) [27].

Клінічна картина СД досить типова, а висипання розташовуються на так званих себорейній ділянках: шкірі волосистої частини голови, обличчя, вушних раковин, верхній частині тулуба, переважно в області груднини й лопаток, а також у великих складках. Як характерні клінічні симптоми захворювання розглядають еритему, незначну інфільтрацію, плямисті і/або папульозні елементи, з досить чіткими межами, жовтувато-червоного кольору (іноді рожевого), покриті висівкоподібними лусочками сірого або жовтуватого кольору, що залежить від ступеня саловиділення. Лущення може мати крупнопластинчастий або борошноподібний характер. Висипання часто супроводжує свербіж, що посилюється під час потовиділення [23 – 25, 28 – 30].

У дорослих пацієнтів патологічний процес проявляється еритематозними вогнищами, десквамацією, за тривалого перебігу формуються чітко відмежовані бляшки, що часто зливаються і займають велику площу. Важкі



прояви СД характеризуються серозними луско-кірками, після зняття яких оголюється мокнуча поверхня, на гладкій шкірі можуть бути дрібновузликові елементи. У складках на тлі еритеми й набряку спостерігається мокра поверхня, утворюються хворобливі тріщини. Можливе вторинне інфікування вогнищ і поширення вторинних піодермітів за межі первинних осередків ураження. У дітей цей процес локалізується в області волосистої частини голови, лоба, завушних областях і в шкірних складках та представлений еритемою, інфільтрацією, бляшками, жирними лусочками і кірками. Еритематозно-сквамозні вогнища схильні до поширення на тулуб і кінцівки, а на здоровій шкірі з'являються плямисто-папульозні лупкі елементи. Злиття вогнищ може призводити до розвитку еритродермії (Хвороба Лейнера-Муссу), яка характеризується генералізованим висипом, діареєю і гіпохромною анемією.

Згідно з визначеними протоколами лікування СД у лікарів за головні цілі прийнято такі етапи: регрес висипань; елімінація грибкової інфекції; профілактика вторинної інфекції; усунення сверблячки [17 – 20, 31 – 43].

Вибір тактики лікування хворих на СД залежить від ступеня враженості клінічних проявів, тривалості захворювання, ефективності раніше проведеної терапії. Захворювання вимагає регулярного лікування з використанням системної і топічної терапії впродовж тривалого часу. Для зовнішнього лікування застосовують засоби, які чинять протизапальну, протисверб'яжну, протигрибкову, а в разі вторинного інфікування – антибактеріальну й антисептичну дію [1, 10 14, 26]. У гострій стадії процесу за вираженого сверб'яжу, порушень сну доцільно застосовувати антигістамінні препарати II і III поколінь та седативні засоби.

Для зовнішнього лікування СД, по-перше, найчастіше використовують топічні глюкокортикостероїдні препарати. У разі вираженого запалення з гіперемією рекомендовано застосування глюкокортикостероїдних препаратів із середнім або високим ступенем протизапальної активності. Відповідно до зменшення запальних процесів використовують глюкокортикостероїдні препарати зі слабким або середнім ступенем протизапальної активності (напри-

клад, бетаметазону валерат 0,1 %, крем, мазь, бетаметазону дипропіонат 0,025 %, крем, мазь, гідрокортизону бутират 0,1 %, крем, мазь, метилпреднізолону ацепонат 0,1 %, крем, мазь, мометазону фуроат 0,1 %, крем, мазь тощо) [16, 24, 38, 44].

Щоб уникнути ризику розвитку небажаних явищ, що виникають за тривалого використання кортикостероїдних препаратів, застосовують піритіон цинку або топічні інгібітори кальциневрину (наприклад, піритіон цинку 0,2 % аерозоль, крем, шампунь тощо).

Також для місцевого лікування використовують протизапальні засоби (у вигляді примочок): резорцинол, 1 % розчин або борну кислоту, 2 % розчин або калію перманганат, 0,01-0,1 %. Як антисептичні засоби зовнішньо використовують 1-2 % спиртові розчини анілінових барвників (діамантовий зелений, фукорцин) [7, 12, 18, 24, 34].

У разі приєднання вторинної інфекції використовують мазі або аерозолі, що містять антибактеріальні препарати (наприклад, окситетрацикліну гідрохлорид / гідрокортизону ацетат, аерозоль, окситетрацикліну гідрохлорид / гідрокортизону ацетат, мазь, гідрокортизон + неоміцин + натаміцин, крем / мазь, триамцинолону ацетонід / тетрацикліну гідрохлорид, гідрокортизон + фузидієва кислота, крем). Надалі використовують глюкокортикостероїдні препарати зі слабким і середнім ступенем протизапальної активності й пасти, що містять 2-3 % березового дьогтю, нафти нафталанської, 0,5-1 % сірки.

За вираженого свербіння використовують антигістамінні препарати, наприклад, акривастин, фексофенадин, терфенадин, цетиризин тощо. За наявності ексудації рекомендовано застосування кальцію глюконату, розчин для ін'єкцій або кальцію пантотенату, 100 мг [20, 36, 45 – 47].

Особливу увагу під час лікування СД приділяють вибору протигрибкових препаратів. З'ясовано, що на товстий шар лусочок протигрибкові препарати діють не повною мірою. Тому спочатку використовують аплікації з рослинними оліями або кератолітичними мазями й тільки потім починають терапію.

Традиційно для лікування СД волосистої частини голови використовують місцеві засоби у формі мазей або кремів, які є не зручними. Після нанесення їх на шкіру волосся робиться жирним і неохайним. Безумовно, у разі локалізації процесу на волосистій частині голови із засобів для зовнішнього використання краще обирати такі лікарські форми, що сприяють рівномірному розподілу препарату та мають гарні органолептичні властивості. З огляду на зазначене привабливими для користувача постають піномийні засоби, зокрема шампуні, до складу яких входять активні речовини, що мають певний терапевтичний потенціал щодо основних механізмів лікування СД, а також себорегулювальні, протизапальні, протигрибкові, антибактеріальні, репаративні, зволожувальні тощо властивості [2, 4, 15, 25, 48, 45].

Найчастіше до складу таких препаратів як активні речовини входять:

- цинку піритіон, що виявляє протизапальні та антибактеріальні властивості, зменшує кількість грибків;
- циклопіроксоламін – компонент з протигрибковою активністю, який проявляє виражену дію на грибок роду *Malassezia*;
- дьоготь – компонент протигрибкової дії, зменшує відлущування клітин, особливо ефективний у лікуванні псоріазу й себорейного дерматиту;
- саліцилова кислота, що ефективно видаляє вже відшаровані клітини (після застосування препарату з цим елементом потрібно нанести живильний бальзам на волосся і шкіру);
- сульфід селену, що сприяє зниженню кількості вироблюваного дріжджового грибка, але препарати, у яких міститься цей елемент, потрібно ретельно вимивати;
- кетоконазол – протигрибковий елемент, що володіє великим спектром впливу на збудників лупи;
- октопірокс – ефективний активний компонент, що перешкоджає утворенню частинок лупи; усуває лупу, очищає шкіру голови, виявляє фунгіцидну (протигрибкову) й антибактеріальну дію [1 – 10, 26, 37, 50 – 52].

Серед низки протигрибкових компонентів для місцевого застосування перевагу віддають тим, які здатні накопичуватися в епідермісі, а також водночас володіють протизапальною і кераторегулювальною властивостями. Нашу увагу привернув високоефективний протигрибковий інгредієнт – октопірокс (торгова назва піроктон оламіну) фірми Clariant. Попри те, що ця речовина відома з кінця минулого століття (уперше цю протигрибкову сполуку було синтезовано в 1979 році Шварцкопф-Хенкелем (Німеччина), її використовують для розробки протигрибкових засобів місцевої дії значно менше, ніж клімбазол або цинк піритіон [53 – 58]. Однак аналіз даних літератури дозволяє констатувати, що шампуні з піроктон оламіном не поступаються аналогічним засобам із клімбазолом та цинк піритіоном. Результати продемонстрували порівнянню протигрибкову ефективність у таких концентраціях: 0,5 % піроктон оламіну, 0,45 % клімбазолу та 1 % цинк піритіону. Причому шампунь з октопіроксом проти інших засобів продемонстрував значно більшу суттєвість антимікотиків, забезпечуючи переваги щодо кондиціонування волосся. Октопірокс також чинить помірну антибактеріальну та аціостатичну дію, що позитивно впливає та клітини епідермісу та, відповідно, стабілізує стан шкіри[55 – 57].

Механізм цієї дії складний і не до кінця зрозумілий. Відомо, що шампуні з октопіроксом мають здатність проникати крізь клітинну мембрану й утворювати комплекси з металами ( $Fe^{2+} + e + Fe^{3+}$ ), інгібуючи енергетичний обмін у мітохондріях патогенних грибів [58].

Однак, на наш погляд, до переваг октопіроксу належить не тільки висока активність проти грибів, дріжджів, а і високі технологічні характеристики. Ця речовина стабільна в засобах у широкому діапазоні рН (від 3,0 до 9,0) та за температури до 80 ° С. Необхідно пам'ятати, що розчинність октопіроксу залежить від значення рН. У водних розчинах його розчинність більша в нейтральному або слабкому лужному середовищі, ніж у кислому. Значення рН має суттєвий вплив також на розчинність цього продукту в ПАР. Розчинність у більшості ПАР зростає в інтервалі значень рН від 5,0 до 8,0.

Водний розчин октопіроксу можна безпосередньо вводити в комплекс ПАР аніонної та амфотерної природи, також він сумісний з катіонними детергентами (без додаткового нагрівання та введення солюбілізаторів). Необхідно зазначити сумісність октопіроксу з нейногенними ПАР, наприклад, з похідними бетаїну. Згідно з Регламентом ЄС 1223/2009 октопірокс дозволено до використання з обмеженнями: у незмивних засобах, наприклад, для лікування акне (0,05 – 0,5 %), у змивних піномийних засобах (від 0,3 до 1,0 %).

Найчастіше до складу лікувальних шампунів входить 1 або максимум 2 компоненти, які доповнюють один одного за фармакологічною активністю і сприяють швидкому лікуванню або слугують для профілактики захворювання. Тому наступним нашим завданням стало проведення аналізу ринку дерматологічних засобів для місцевого лікування СД.

Протягом останніх років ефективність  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти підтверджує велика кількість наукових публікацій, де, зокрема, зазначено, що ця речовина здатна покращувати обмін речовин у шкірі, сприяє відновленню колагену, виявляє протизапальний ефект [59 – 63].

$\alpha$ -ліпоєву кислоту широко використовують для розробки ЛЗ, які регулюють метаболічні процеси. В останніх публікаціях висвітлено ефективність  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в лікуванні цукрового діабету, а також її застосування як АФІ, що надає додаткового захисту проти інфекції COVID-19 [63 – 65].

Окрім того, нами з'ясовано, що цей АФІ використовують для виробництва КЗ у таких країнах, як США, Іспанія, Ізраїль, Росія тощо, як компонент, який позитивно впливає на антиоксидантні властивості шкіри та волосся. Саме тому у вигляді кремів, сироваток випускають лінійки антивікових КЗ, призначених насамперед для зрілої шкіри. Нами звернуто увагу на шампуні «Alpha Lipoic Acid Shampoo» («Newco Natural»), «Shampoo with Alpha Lipoic Acid and Fruits Extracts» («Rico Perez Products») виробництва США. Основною активною речовиною тут обрано  $\alpha$ -ліпоєву кислоту. Зазначені фірми роблять акцент на тому, що цей компонент виявляє високу проникальну дію як у ліпідний, так і у водний шар шкірних покривів, що допомагає зниженню запалень, за наявності сухості, стоншення, чутливості шкіри та волосся [66 – 69].

Розглядувана  $\alpha$ -ліпоева кислота проявляє високі захисні, протизапальні та репаративні властивості й навіть для чутливої та подразненої шкіри є ефективним антиоксидантом (також потенціює дію інших відомих антиоксидантів, а саме: вітамінів А, С, глутатіону, коензиму Q10) [63 – 67].

Вивчаючи етіопатогенез СД, дійшли висновку, що в препаратах для лікування цього захворювання з метою кращого терапевтичного ефекту, крім компонентів з протигрибковою та репаративною дією, необхідно використовувати речовини з репаративною та зволожувальною властивостями. Безумовно, до останніх речовин належить гідроксіетилсечовина – АФІ, що використовують протягом багатьох десятиліть у фармацевтичній та косметичній промисловості. Про існування цього АФІ відомо приблизно з XII століття, коли вперше виділили білі кристали без запаху, схожі на сіль. Відомо, що гідроксіетилсечовина міститься, наприклад, у тканинах шкіри й у кількості 7 % є складовою зволожувального фактора (Natural Moisturizing Factor, NMF), який відповідає за епідермальні вологоутримувальні структури шкіри. Роль сечовини в цьому зволожувальному факторі полягає в уловлюванні молекул води й утриманні їх у шкірі. Гідроксіетилсечовина здатна впливати на амінокислоти й поліпептиди шкіри з тим, щоб їх молекулярні ланцюжки пов'язували якомога більше води [70 – 73].

Ефективність цього АФІ залежить від концентрації. Зволожувальна дія гідроксіетилсечовини проявляється в концентрації до 10 % завдяки руйнуванню водневих зв'язків у роговому шарі. У концентрації 10-15 % гідроксіетилсечовину використовують у хірургії для оброблення ран, тому що вона розчиняє коагулянти і сприяє епітелізації шкірних покривів. Що вища концентрація гідроксіетилсечовини (30-40 %), то більший є кератолітичний ефект та збільшується поглинання води в роговому шарі шкіри. Цей процес відбувається за рахунок розщеплення білків, що дозволяє використовувати розглядуваний АФІ для лікування гіперкератозів, іхтіозу й грибкових уражень нігтів [73 – 75].

Окрім зазначених функцій, цей компонент також служить провідником інших АФІ та ДР у шарі шкіри – допомагає засвоєнню зволожувальних та регенерувальних інгредієнтів.

Не рекомендують використовувати засоби з гідроксіетилсечовиною, якщо шкіра подразнена, почервоніла, має рани, що кривавляться, чи запалений висип. У такому випадку подразнення шкіри від цього АФІ в рази посилюється. За наявності жирної шкіри, акне засоби з гідроксіетилсечовиною можуть спровокувати посилене виділення шкірного сала, що своєю чергою спричинює додаткове запалення [70 – 74].

На підставі проведеного літературного й патентного пошуку встановлено, що до складу сучасного шампуню для лікування СД рекомендовано використовувати АФІ, які комплексно можуть вирішити поставлену проблему. Тобто сучасний шампунь повинен одночасно мати полівалентні властивості, а саме від протигрибкової до репаративної активності.

## **1.2 Аналіз вітчизняного ринку піномийних дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту**

Вітчизняний фармацевтичний ринок стрімко зростає та становить собою складну систему, що зумовлює необхідність його дослідження Сучасний арсенал лікарських і парафармацевтичних засобів, що використовують у терапії себорейного дерматиту, зокрема волосистої частини голови, доволі різноманітний [76 – 84].

За результатами проведеного аналізу було з'ясовано, що для лікування ураженої волосистої частини голови найчастіше використовують однокомпонентні шампуні з протигрибковою / кератолітичною / протизапальною властивостями, а також комбінації з додаванням різних рослинних екстрактів, мінеральних компонентів, глини, сланців тощо. Проте більшість цих продуктів не впливають на функцію сальних залоз і вироблення шкірного сала, тому їхня дія симптоматична і нетривала [4, 10, 16, 85, 86].

Отже, для подальшого проведення досліджень зі створення нового вітчизняного піномийного засобу для місцевого лікування себорейного дерматиту необхідно зробити аналіз засобів, що знижують вироблення шкірного

сала й усувають лущення шкіри волосистої частини голови і які наявні на сучасному фармацевтичному ринку.

Головна мета наших досліджень полягала у проведенні аналізу асортименту лікарських засобів, зокрема дерматологічних препаратів для лікування себорейного дерматиту, що їх пропонує вітчизняний фармацевтичний ринок, з подальшим обґрунтуванням необхідності розробки нового піномийного засобу [88 – 90].

На першому етапі дослідження нами було застосовано класифікаційну систему АТС (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system), прийняту ВООЗ як міжнародний стандарт методології, призначеної для проведення статистичних досліджень у сфері споживання лікарських засобів у різних країнах. Аналіз зареєстрованих на українському ринку лікарських засобів, які належать до групи D01A «Протигрибкові препарати для місцевого застосування», проводили на підставі отриманих даних Державного реєстру лікарських засобів України. Перелік препаратів наведено в таблиці 1.1 [13 – 15].

*Таблиця 1.1*

**Перелік зареєстрованих протигрибкових препаратів  
для місцевого застосування**

№	№ РП	Термін дії з/до	Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
1	2	3	4	5	6
D01A C – «Похідні імідазолу й триазолу»					
1	UA/0404/01/01	18.03.2014 18.03.2019	КЛОТРИСАЛ® мазь по 15 г у тубі № 1 у пачці	1 г мазі містить клотримазолу – 10 мг, кислоти саліцилової – 10 мг	ПАТ «Київмед-препарат», Україна
2	UA/10142/01/01	24.10.2014 24.10.2019	КЕТО ПЛЮС шампунь по 60 мл або по 150 мл у флаконі	100 мл шампуню містить кетоконазолу 2 г, цинку піритіону 1 г (у вигляді 48 % суспензії)	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Індія
3	UA/3473/01/01	30.04.2015 30.04.2020	КЛОТРЕКС мазь по 25 г у тубах № 1 у пачці	1 г препарату містить: гентаміцину сульфат – 1 мг, клотримазол – 10 мг, нагідок екстракт густий – 50 мг, деревію екстракт густий – 20 мг	«Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна
4	UA/7632/01/01	необмежений з 24.06.2016	ДЕРМАЗОЛ® ПЛЮС шампунь по 50 мл або по 100 мл у флаконі	1 мл шампуню містить кетоконазолу 20 мг, 48 % суспензію цинку піритіону у воді в перерахуванні на цинку піритіон 10 мг	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія



## Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5	6
5	UA/1645/02/01	необмежений з 20.03.2017	КЛОТРИМАЗОЛ мазь 1 %, по 25 г у тубі	1 г мазі містить клотримазолу (у перерахуванні на 100 % суху речовину) 10 мг	«Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна
6	UA/1645/03/01	необмежений з 04.10.2017	КЛОТРИМАЗОЛ розчин для зовнішнього застосування 1 % по 25 мл у флаконах;	1 мл препарату містить клотримазолу (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 10 мг	«Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна
7	UA/2564/02/01	31.10.2014 31.10.2019	КЛОТРИМАЗОЛ крем 1 % по 20 г у тубах № 1	1 г крему містить 10 мг клотримазолу	ГлаксоСміт-Кляйн Фармасьютикалз С.А., Польща
8	UA/3588/01/01	08.07.2015 08.07.2020	КАНЕСТЕН® крем 1 % по 20 г у тубах № 1	1 г крему містить клотримазолу 0,01 г	Керн Фарма С.Л., Іспанія
9	UA/3967/01/01	11.01.2016 11.01.2021	КЛОТРИМАЗОЛ-ФІТОФАРМ мазь 1 % по 15 г або 25 г у тубі;	1 г мазі містить клотримазолу 10 мг	ПРАТ «ФІТОФАРМ», Україна
10	UA/8794/01/01	16.08.2013 16.08.2018	КЛОТРИМАЗОЛ мазь 1 % по 20 г у тубі	1 г мазі містить клотримазолу 10 мг	Енк`юб Етікалз Прайвіт Лімітед, Індія
11	UA/8794/01/01	необмежений з 04.06.2018	КЛОТРИМАЗОЛ мазь 1 % по 20 г у тубі	1 г мазі містить клотримазолу 10 мг	Енк`юб Етікалз Прайвіт Лімітед, Індія
12	UA/9754/01/01	27.06.2014 27.06.2019	КАНДІД розчин для зовнішнього застосування, 10 мг/1 мл по 20 мл у флаконі	100 мл розчину містить клотримазолу 1 г	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Індія
13	UA/9754/02/01	10.07.2014 10.07.2019	КАНДІД крем, 10 мг/1 г по 20 г у тубі	1 г крему містить клотримазолу 10 мг	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Індія
14	UA/9754/03/01	10.10.2014 10.10.2019	КАНДІД порошок наскірний, 10 мг/г по 30 г у флаконі	1 г порошку містить клотримазолу 10 мг	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Індія
15	UA/3891/01/01	21.09.2015 21.09.2020	ЕКОНАЗОЛ гель, 10 мг/г по 15 г у тубі № 1	1 г гелю містить еконазолу нітрат 10 мг	ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна
16	UA/3961/01/01	09.10.2015 09.10.2020	ЕКОДАКС® крем 1 % по 10 г у тубі	1 г крему містить еконазолу нітрату 10 мг	«Юнік Фармасьютикалз Лаботорізі», Індія
17	UA/3961/01/01	09.10.2015 09.10.2020	ЕКОДАКС® крем 1 % по 10 г у тубі	1 г крему містить еконазолу нітрату 10 мг	«Юнік Фармасьютикалз Лаботорізі», Індія
18	UA/3961/01/01	09.10.2015 09.10.2020	ЕКОДАКС® крем 1 % по 10 г у тубі	1 г крему містить еконазолу нітрату 10 мг	«Юнік Фармасьютикалз Лаботорізі», Індія

## Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5	6
19	UA/2753/02/01	03.03.2015 03.03.2020	НІЗОРАЛ® шампунь, 20 мг/г по 25 мл або по 60 мл у пляшці	1 г шампуню містить 20 мг кетоконазолу	Янссен Фарма- цевтика НВ, Бельгія
20	UA/4126/01/01	18.12.2015 18.12.2020	КЕТОКОНАЗОЛ- ФІТОФАРМ крем для зовніш- нього застосування 2 %, по 15 г або по 25 г у тубі	1 г крему містить кетокона- золу (у перерахуванні на 100 % речовину) 20 мг	ПРАТ «ФІТОФАРМ», Україна
21	UA/5825/02/01	необмежений з 17.01.2018	КЕТОДІН крем, 20 мг/г по 15 г у тубі	1 г крему містить кетокона- золу 20 мг	Спільне україн- сько-іспанське підприємство «Сперко Украї- на», Україна
22	UA/6725/01/01	необмежений з 14.07.2017	ДЕРМАЗОЛ® шампунь, 20 мг/мл по 8 мл у саше; по 20 саше в картонній пачці; по 50 мл або 100 мл у флаконі	1 мл шампуню містить ке- токоназолу 20 мг	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія
23	UA/6725/01/01	необмежений з 14.07.2017	ДЕРМАЗОЛ® шампунь, 20 мг/мл по 8 мл у саше; по 20 саше в картонній пачці; по 50 мл або 100 мл у флаконі	1 мл шампуню містить ке- токоназолу 20 мг	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія
24	UA/6725/02/01	необмежений з 09.08.2017	ДЕРМАЗОЛ® крем, 20 мг/г по 15 г або 30 г у тубі	1 г крему містить кетокона- золу 20 мг	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія
25	UA/6725/02/01	необмежений з 09.08.2017	ДЕРМАЗОЛ® крем, 20 мг/г по 15 г або 30 г у тубі	1 г крему містить кетокона- золу 20 мг	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія
26	UA/8226/02/01	необмежений з 11.01.2018	КЕТОЗОРАЛ®- ДАРНИЦЯ шампунь, 20 мг/г по 60 г або по 100 г у флаконі; по 1 фла- кону у пачці	1 г шампуню містить кето- коназолу 20 мг	ПРАТ «Фарма- цевтична фірма «Дарниця», Ук- раїна
27	UA/8755/01/01	08.05.2014 08.05.2019	КЕНАЗОЛ® шампунь, 20 мг/1 г, по 100 мл у флаконі	1 грам шампуню містить кетоконазолу 20 мг	Фарма Интерне- шенал Компані, Йорданія
28	UA/8776/01/01	30.05.2014 30.05.2019	ЕБЕРСЕПТ шампунь 2 % по 25 мл, 60 мл, 120 мл у флаконах № 1	1 мл шампуню містить 20 мг кетоконазолу	БРОС ЛТД, Гре- ція
29	UA/9849/01/01	30.04.2015 30.04.2020	НІЗОРАЛ® крем, 20 мг/г по 15 г у тубі	1 г крему містить 20 мг ке- токоназолу	Янссен Фарма- цевтика НВ, Бельгія

## Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5	6
30	UA/13616/01/01	08.05.2014 08.05.2019	БІФОН® СКІН розчин наскірний 1 % по 15 мл або 35 мл у флаконі- крапельниці	1 мл розчину наскірного містить 10 мг біфоназолу	мібе ГмБХ Ар- цнайміттель, Німеччина
31	UA/2391/01/01	10.10.2014 10.10.2019	БІФОНАЛ- ЗДОРОВ'Я гель, 10 мг/г по 15 г у тубі	1 г гелю містить біфоназолу 10 мг	ТОВ «Фармаце- втична компанія «Здоров'я», Ук- раїна
32	UA/3589/01/01	08.07.2015 08.07.2020	КАНЕСПОР® крем 1 % по 15 г в алюмінієвій тубі	1 г крему містить 0,01 г біфоназолу	Керн Фарма С.Л., Іспанія
33	UA/10907/01/01	24.07.2015 24.07.2020	ОНАБЕТ крем 20 мг/ г, по 20 г у тубі	1 г крему містить сертако- назолу нітрату 20 мг	Гленмарк Фар- масьютикалз Лтд., Індія
34	UA/16266/01/01	28.08.2017 28.08.2022	СЕРТОМАКС- ЗДОРОВ'Я крем, 20 мг/г, по 20 г у тубах № 1	1 г препарату містить сер- таконазолу нітрату 20 мг	ТОВ «Фармаце- втична компанія «Здоров'я», Ук- раїна
35	UA/1849/01/01	21.07.2014 21.07.2019	ЗАЛАЇН крем 2 % по 20 г у тубах № 1	1 туба (20 г) містить 0,4 г сертаконазолу нітрату	Феррер Интерна- ціональ, С.А., Іспанія
36	UA/8210/01/01	18.07.2013 18.07.2018	КАНДІД-Б крем по 15 г у ту- бах № 1	1 г крему містить клотри- мазолу 10 мг, беклометазо- ну дипропіонату 0,25 мг	Гленмарк Фар- масьютикалз Лтд., Індія
D01A E – «Інші протигрибкові засоби для місцевого застосування»					
37	UA/15259/01/01	24.06.2016 24.06.2021	ФУНГОТЕРБІН НЕО гель для зовнішньо- го застосування по 15 г у тубі № 1	1 г гелю містить тербінафі- ну гідрохлориду (у перера- хуванні на 100 % речовину) 0,01 г, сечовини 0,10 г	АТ «Нижфарм», Російська Феде- рація
38	UA/1005/03/01	19.06.2014 19.06.2019	ЛАМІЗИЛ® крем 1 %, по 15 г або 30 г в тубі	1 г крему містить тербі- нафіну гідрохлориду 10 мг, що відповідає 8,8 мг тербі- нафіну	Новартіс Кон- сьюмер Хелс СА, Швейцарія
39	UA/1005/04/01	30.03.2015 30.03.2020	ЛАМІЗИЛ® ДЕРМГЕЛЬ гель 1 % по 15 г у тубі	1 г гелю містить тербінафі- ну 10 мг	Новартіс Кон- сьюмер Хелс СА, Швейцарія
40	UA/1005/05/01	необмежений з 17.01.2018	ЛАМІЗИЛ® УНО розчин наскірний, плівкоутворюваль- ний 1 % по 4 г у тубі	1 г розчину містить тербі- нафіну гідрохлориду 11,25 мг, що відповідає тербінафіну 10 мг	Новартіс Кон- сьюмер Хелс СА (виробництво за повним циклом), Швейцарія
41	UA/13367/01/01	27.12.2013 27.12.2018	ТЕРБІНОРМ спрей наскірний, розчин, 10,08 мг/мл по 20 мл у флаконі з розпилювачем та ковпачком- кришкою	1 мл препарату містить тербінафіну гідрохлориду 10,08 мг	К.О. «Ромфарм Компані С.Р.Л.», Румунія

## Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5	6
42	UA/1679/01/01	29.12.2015 29.12.2020	ЛАМІДЕРМ крем, 10 мг/г по 10 г, 15 г у тубах № 1	1 г крему містить тербі- нафіну гідрохлориду 10 мг	Індоко Ремедіс Лімітед, Індія
43	UA/2714/02/01	30.03.2015 30.03.2020	ЛАМІКОН® крем 1 % по 15 г у тубах № 1	1 г крему містить тербі- нафіну гідрохлориду в пе- рерахуванні на 100 % без- водну речовину 0,01 г	ПАТ «Фармак», Україна
44	UA/2714/03/01	20.03.2015 20.03.2020	ЛАМІКОН® спрей нашкірний 1 % по 25 г у фла- коні № 1	1 г розчину містить тербі- нафіну гідрохлориду в пе- рерахуванні на 100 % без- водну речовину 10 мг	ПАТ «Фармак», Україна
45	UA/2714/04/01	18.07.2013 18.07.2018	ЛАМІКОН® ДЕРМГЕЛЬ гель 1 % по 15 г або 30 г у тубі	1 г гелю містить тербінафі- ну гідрохлориду 10 мг у перерахуванні на 100 % суху речовину тербінафіну	ПАТ «Фармак», Україна
46	UA/2714/04/01	необмеж. 11.05.2018	ЛАМІКОН® ДЕРМГЕЛЬ гель 1 % по 15 г або 30 г у тубі	1 г гелю містить тербінафі- ну гідрохлориду 10 мг у перерахуванні на 100 % суху речовину тербінафін	ПАТ «Фармак», Україна
47	UA/4558/01/01	16.03.2016 16.03.2021	ТЕРБІЗИЛ крем 1 % по 15 г у тубі № 1	1 г крему містить 10 мг тербінафіну гідрохлориду	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угор- щина
48	UA/4720/03/01	07.02.2018 07.02.2023	ЕКЗИФІН гель 1 % по 15 г, 30 г в тубах № 1	1 г гелю містить тербінафі- ну 10 мг	Д-р Редді'с Ла- бораторіс Лтд (Виробнича дільниця – VI), Індія
49	UA/5305/01/01	необмежений з 31.10.2016	МІКОФІН® крем, 10 мг/г, по 15 г у тубі	1 г крему містить тербі- нафіну гідрохлориду 10 мг	Нобел ілач санаї ве тіджарет а.ш., Туреччина
50	UA/5305/03/01	необмежений з 13.10.2017	МІКОФІН® спрей нашкірний, 10 мг/г по 30 мл у флаконі з розпилю- вачем	1 г спрею містить тербі- нафіну гідрохлориду 10 мг	Нобел ілач санаї ве тіджарет а.ш., Туреччина
51	UA/6136/02/01	10.07.2014 10.07.2019	ЛАМІФЕН гель 1 % по 15 г або по 30 г у тубі	1 г гелю містить тербінафі- ну гідрохлориду (у перера- хуванні на 100 % безводну речовину тербінафін) 10 мг	ПРАТ «ФІТОФАРМ», Україна

Отже, загальна кількість зареєстрованих препаратів цієї групи стано-  
вить 51 торгове найменування.

Вивчаючи отриманий перелік лікарських засобів, з'ясували, що до цієї  
групи належать такі підгрупи: D01A C «Похідні імідазолу й триазолу» та  
D01A E «Інші протигрибкові засоби для місцевого застосування» (рис. 1.1).

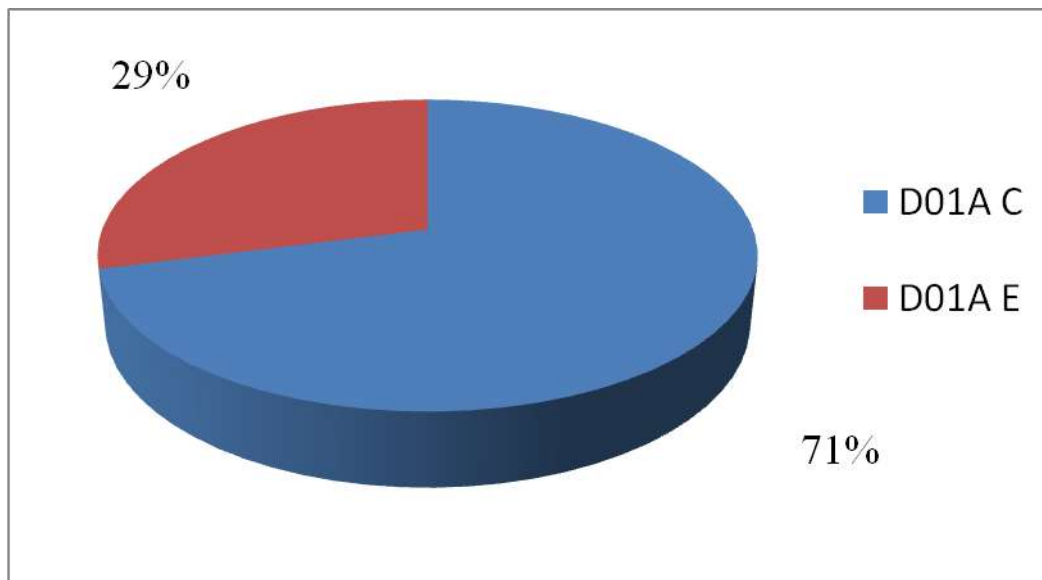


Рис. 1.1 Співвідношення зареєстрованих на українському ринку лікарських засобів за підгрупами класифікації АТС

Аналізуючи отримані дані (рис. 1.1), зазначимо, що провідні позиції посідають все ж таки препарати підгрупи D01A C «Похідні імідазолу й триазолу» (71 %), а група D01A E «Інші протигрибкові засоби для місцевого застосування» займають лише 29 %.

Як відомо, оптимальний склад будь-якої лікарської форми передбачає науково обґрунтований підбір активних фармакологічних інгредієнтів та допоміжних речовин у необхідних концентраціях. Варто зауважити, що завдяки правильному поєднанню можна досягти високого терапевтичного ефекту. Тому наступним етапом дослідження став аналіз складу активних компонентів, які входять до досліджуваного переліку лікарських препаратів (ЛП) (табл. 1.1).

Виявлено, що до складу досліджуваних препаратів входить 8 активних речовин синтетичного походження. Найбільш використовуваними є похідні імідазолу (клотримазол, кетоконазол, біфоназол, еконазолу нітрат, сертоканазолу нітрат) та піритіону (цинку піритіонат), аліламінів (тербінафіну гідрохлорид), а також як другу активну речовину використовують сечовину та кислоту саліцилову. Деякі виробники поєднують у складі синтетичні та природні компоненти (наприклад, густі екстракти нагідків та деревію густі), але такі препарати не перевищують 1 %.

Паралельно на цьому етапі аналізу ми звернули увагу на те, що серед розглянутих препаратів переважають монопрепарати, частка яких від загальної кількості торгових найменувань становить 88 %, тоді як комбінованих – лише 12 % (рис. 1.2).



Рис. 1.2 Співвідношення комбінованих препаратів та монопрепаратів у групі D01A

Нами було проаналізовано найпоширеніші комбінації речовин, які входять до складу препаратів. Виявлено, що найчастіше застосовують такі комбінації: клотримазол та саліцилова кислота («Клотрисал®», ПАТ «Київмед-препарат», Україна); кетоконазол та цинку піритіонат («Кето Плюс», Глен-марк Фармасьютикалз Лтд., Індія; «Дермазол® плюс», Кусум Хелтхкер ПБТ ЛТД, Індія); клотримазол та гентаміцину сульфат («Клотрекс», «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна). З огляду на зазначене можна стверджувати про раціональність та перспективність розробки саме комбінованих препаратів із застосуванням сучасних протигрибкових речовин, зокрема тих, що виявляють фунгіцидну дію проти дріжджеподібного грибка роду *Malassezia*.

Наступний етап дослідження передбачав аналіз виробників цієї низки препаратів. З'ясовано, що в асортименті досліджуваних препаратів для

зовнішнього застосування переважають препарати закордонного виробництва – 68 % , тоді як частка вітчизняного виробництва складає 32 % (рис. 1.3).

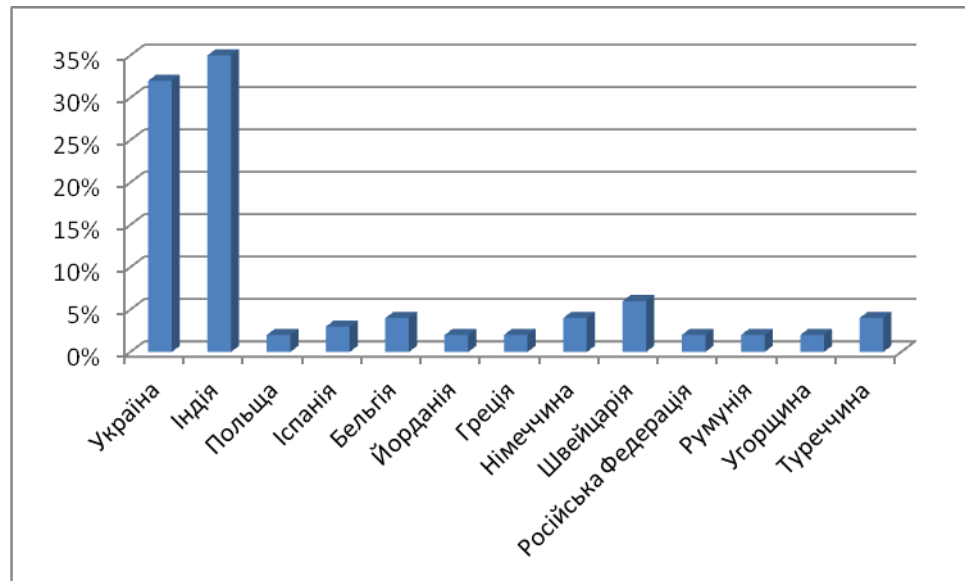


Рис. 1.3 Аналіз виробників протигрибкових препаратів для місцевого застосування, наявних на ринку України

Подальший аналіз асортименту зареєстрованих виробників протигрибкових препаратів для місцевого застосування за країнами засвідчив, що на українському ринку зареєстровано 13 країн: Індія (35 %), Україна (32 %), Швейцарія (6 %), Бельгія, Німеччина та Туреччина (по 4 %), Іспанія та Бельгія (по 3 %). Всі інші країни-виробники представлено по 2 %.

Основними вітчизняними виробниками дерматологічних препаратів є фармацевтичні підприємства: ПАТ «Київмедпрепарат», «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», ПрАТ «Фітофарм», «Хімфармзавод «Червона зірка», Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна», Україна ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», ПАТ «Фармак». На рис. 1.3 подано результати аналізу виробників протигрибкових препаратів для місцевого застосування, які представлені на ринку України.

Також нами було проаналізовано лікарські форми протигрибкових препаратів для місцевого застосування, що наявні на ринку України (рис. 1.4).

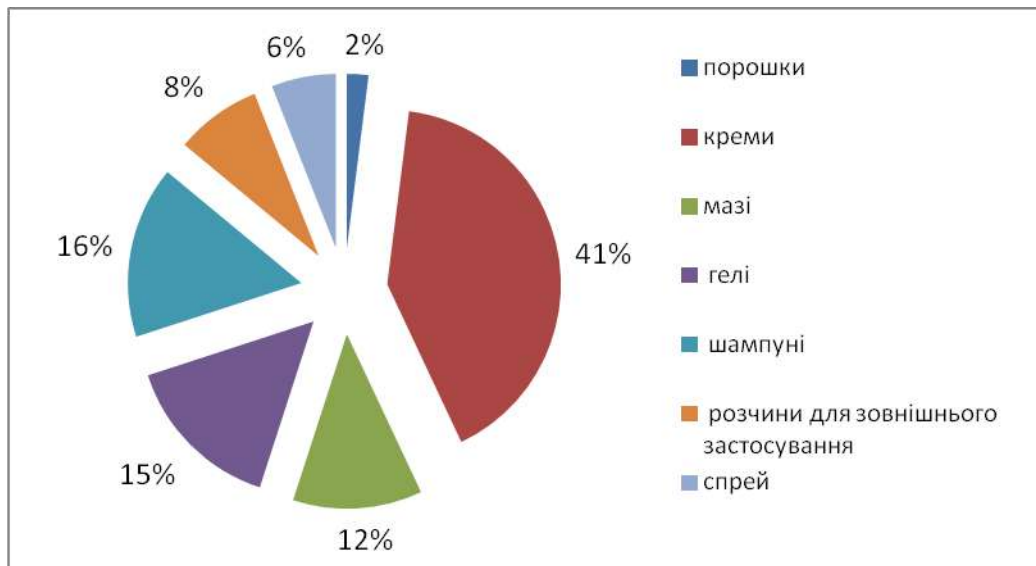


Рис. 1.4 Розподіл препаратів групи D01A, зареєстрованих на ринку України, залежно від форми випуску

Визначено, що в структурі досліджуваних препаратів переважає м'яка форма випуску, а саме: креми – 41 %, мазі – 12 %, гелі – 15 %; з-поміж рідких форм: шампуні – 16 %, розчини для зовнішнього застосування – 8 %, спреї – 6 %; а тверді становлять лише 2 %.

На підставі отриманих даних Державного реєстру лікарських засобів України з'ясовано, що загальна кількість препаратів групи D01A «Протигрибкові препарати для місцевого застосування» становила 51 торгове найменування. Виявлено, що до складу досліджуваних препаратів входить 8 активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) синтетичного походження, які представлені у вигляді монопрепаратів (88 %) або у комбінації (12 %). Сегмент вітчизняного фармацевтичного ринку, сформований із ЛП, що рекомендовано для місцевого лікування себорейного дерматиту, складається з препаратів імпортного виробництва (Індія (35 %), Швейцарія (6 %), Бельгія, Німеччина та Туреччина (по 4 %), Іспанія та Бельгія (по 3 %) та ін.). Співвідношення між препаратами імпортного та вітчизняного виробництва складає 68 % : 32 %.

Отже, проведений аналіз ЛП, зареєстрованих на території України, дозволяє констатувати, що розробка піномийних засобів у вигляді шампунів є актуальною та перспективною для лікування себорейного дерматиту.



### 1.3 Аспекти створення дерматологічних піномийних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту

Як відомо, склад будь-якого сучасного піномийного засобу має відповідати визначеним стандартам, тобто містити певні компоненти, зокрема мийну субстанцію – поверхнево-активні речовини (ПАР), інші типи ПАР – со-ПАР, що сприяють отриманню додаткових заданих властивостей шампуню (піноутворення, стабільність та ін.), модифікатори в'язкості та рН, консерванти, естетичні добавки, що надають засобам кращих споживчих характеристик (запахки, барвники, замутнювачі, перламутрові речовини тощо) [91 – 93].

Першою і найголовнішою складовою у будь-яких піномийних засобах були і залишаються ПАР. У рецептурах їх використовують для досягнення таких ефектів: зниження поверхневого натягу між водою і частинками шкірного сала, бруду з метою видалення цих частинок з поверхні шкіри голови і волосся; утворення піни; утворення суспензії частинок бруду в піні й перешкоджання повторному їх осіданню на волоссі та шкірі; стабілізація розчину; збільшення в'язкості шампунів та отримання точки помутніння згідно із заданими параметрами.

Переважна частина всіх сучасних шампунів містить аніонні ПАР як основний очищувальний компонент. Молекула аніоноактивної ПАР містить водорозчинну (гідрофільну) частинку, заряджену негативно, і жиророзчинну (гідрофобну), нейтральну. Жиророзчинна частинка молекули пов'язує і обволікає бруд і секрет сальних залоз. Водорозчинна частинка молекули орієнтується від волосини, несе негативний заряд, у результаті чого частинки бруду, з'єднані з ПАР, відриваються, розчиняються у воді і видаляються [94 – 99].

Найчастішим представником аніонних ПАР у сучасних піномийних засобах є натрій лауретсульфат [95 – 98]. І хоча сьогодні виробники віддають перевагу саме натрій лауретсульфату насамперед через технологічні та економічні причини, нами було звернуто увагу на більш м'які аніонні ПАР, що зумовлено безпосередньо призначенням нового піномийного засобу – лікува-

ти СД і доглядати за шкірою голови в період ремісії, для чого, на нашу думку, раціональніше використовувати такі ПАР, що будуть зменшувати подразнювальну дію на шкірні покриви [36, 47, 56, 95, 98].

З огляду на вищезазначене було розглянуто такі сучасні та безпечні аніонні ПАР, наявні на ринку, як магній лауретсульфат, натрій міретсульфат та натрій лаурилсаркозинат.

*Магній лауретсульфат* отримують з лауретсульфату, який є ефіром лаурету й сірчаної кислоти та становить собою магнієву сіль 2-додекоксіетилсульфату. Сьогодні цю ПАР здебільшого використовують для виробництва піномийних засобів із низькою подразнювальною дією: дитячих шампунів, шампунів для чутливої шкіри та засобів для інтимної гігієни жінок. Крім низької подразнювальної активності, магній лауретсульфат має ще одну перевагу – високі показники піноутворювальної здатності, гарну текстуровану піну навіть у жорсткій воді.

Крім шампунів, цю ПАР використовують у виробництві очищувальних засобів для обличчя і тіла, засобів для догляду за обличчям, рідкого дитячого мила, засобів для зняття макіяжу з очей та шкіри обличчя.

Тому дедалі більший попит на засоби особистої гігієни на основі м'яких ПАР імовірно буде стимулювати і світовий ринок виробників магній лауретсульфату. Наразі відомі такі світові компанії, що працюють на ринку магній лауретсульфату: «Akzo Nobel NV» (Нідерланди), «Alkim Alkali Kimya AS» (Туреччина), «Elementis plc» (Великобританія), «Lenzing AG і Sirocco Mining Inc» (Австрія) [100 – 103].

*Натрій міретсульфат* є аніонною ПАР, що міститься в багатьох засобах гігієнічного напрямку (милах, шампунях, зубних пастах тощо). Натрій міретсульфат є ефективним піноутворювачем і співемульгатором. Головна перевага цієї ПАР у тому, що вона має задовільні мийні властивості – ефективно розчиняє бруд і шкірне сало, утворює стійку піну під час розчинення у воді, легко змивається з поверхні шкіри та її додатків [101 – 105].

*Натрій лаурилсаркозинат* – це ПАР аніонного характеру, що володіє здатністю змочування, диспергування і піноутворення, що так необхідні для

сучасних та універсальних піномийних засобів очищувальної дії. Найбільша перевага цієї ПАР над іншими, зокрема натрій лаурилсульфатом та натрій лауретсульфатом, – це її «м'якість». Завдяки цій властивості натрій лаурилсаркозинат найчастіше застосовують у піномийних засобах для чутливої шкіри. Ця ПАР сумісна з нейонними, аніонними та катіонними ПАР, тому її можна використовувати для поліпшення характеристик мийних засобів на загальній основі. На відміну від більшості споживчих аніонних ПАР, солі натрій лаурилсаркозинату сумісні з багатьма сполуками четвертинного амонію і фенольними смолами, які використовують як бактерициди, наприклад, в антибактеріальних піномийних засобах для миття рук. Також проти багатьох інших аніонних ПАР натрій лаурилсаркозинат класифікують як речовину, що легко розкладається та є нешкідливою для навколишнього середовища [101, 105, 106].

Групу амфотерних (амфолітичних) ПАР складають алкіламідопропіл бетаїн та алкілзаміщені амінокислоти з довгим ланцюгом, які використовують у комбінації з аніонними ПАР для отримання м'якої мийної субстанції. Останнім часом все частіше в рецептурах застосовують амфотерні імідазолу похідні ПАР (кокоамфоацетати), що в поєднанні з аніонними ПАР покращують піноутворювальну здатність і підвищують нешкідливість рецептур, а в поєднанні з катіонними полімерами підсилюють позитивний вплив силіконів і полімерів на волосся і шкіру [99, 103, 107].

Проте проведений аналіз літератури дозволяє констатувати, що найчастіше виробники віддають перевагу саме кокамідопропілбетаїну. Це амфотерна ПАР, яку використовують для підвищення сумісності основних (аніонних) ПАР зі шкірою і волоссям, посилення піноутворювальних властивостей, регулювання в'язкості. Також вона зменшує подразнювальну дію інших ПАР. У поєднанні з аніонними ПАР стає загусником, виявляє задовільні піноформувальні характеристики. Кокамідопропілбетаїн використовують у засобах для волосся, оскільки він виявляє властивості кондиціонерів; у парафармацевтичних засобах лікувально-профілактичної спрямованості; як стабілізатор

піни; він сумісний з усіма типами ПАР, тому придатний для застосування як основна ПАР. Також його комбінація з аніонними ПАР призводить до значного поліпшення дерматологічних якостей кінцевого продукту [106 – 110].

Сьогодні нейоногенні ПАР за обсягом вироблення посідають друге місце після аніонних. У США на їх частку припадає 25 % від загального випуску ПАР. Пояснюється це насамперед їхніми перевагами, зокрема високими мийними властивостями й здатністю утримувати забруднення в розчині навіть без додаткових добавок; хімічною стійкістю в жорсткій воді; доброю сумісністю з допоміжними компонентами мийної суміші.

Поширення нейоногенних ПАР зумовлено ще й тим, що сировиною для їх виробництва можуть служити найрізноманітніші органічні сполуки, які мають довголанцюгові алкільні або алкіларильні радикали і функційні групи з рухомим атомом водню. Варіювання властивостей нейоногенних ПАР здійснюють модифікацією довжини гідрофобної або гідрофільної частини молекули без істотної зміни технології.

Розглядувані ПАР використовують у складі піномийних засобів для поліпшення консистенції, реологічних характеристик та створення оптимальних збалансованих рецептур. Асортимент нейоногенних ПАР представлено різними групами, з-поміж яких група аміноксидів, що їх використовують для створення і стабілізації густої піни; група етоксильованих спиртів, незамінних у видаленні забруднень, емульгуванні й диспергуванні; алкілполіглюкозидів з високими гідротропними характеристиками, а також група алканоламідів жирних кислот, що широко застосовують для стабілізації піни й згущення рецептур. Нейоногенні ПАР викликають менш виражений денатураційний ефект, ніж аніонні, однак володіють більшою проникальною здатністю в шкіру [86, 92, 96, 97, 108].

Також використовують ко-ПАР – допоміжні ПАР, які сприяють створенню оптимальних збалансованих рецептур. Такі со-ПАР, як кокоглікозиди, алкілефіркарбоксилати й інші, дозволяють отримати дерматологічні м'які піномийні засоби зі стійкою інтенсивною піною, які можна рекомендувати не тільки для миття волосся, але й тіла.

Інколи виробники віддають перевагу крипто-аніонним ПАР (наприклад, «Axel DTC» (Pacific Texchem Private Limited, Індія) «Акуро RLM 100», «Акуро RLM 45CA», «Акуро SOFT 100 BVC» (Kao Corporation, S.A, Іспанія). Молекули цих речовин несуть як позитивний (переважно на азоті), так і негативний заряд. Вони балансують між мийною речовиною і молекулою кондиціонувальної речовини, утворюючи з ними слабкі зв'язки, тому компоненти шампуню можуть діяти відносно незалежно. Найпоширеніший на сьогодні алкілефіркарбоксилат забезпечує підвищену ефективність катіонних кондиціонувальних агентів, знижує подразнювальну дію, збільшує піноутворення. Фосфати й ефіркарбоксилати використовують у піномийних засобах як диспергатори, емульгатори, солюбілізатори [93 – 98].

Також жоден піномийний засіб, навіть лікувально-профілактичної спрямованості, не обходиться без додавання функційних та естетичних добавок. До них належать такі групи:

➤ **Консерванти**, що їх застосовують для запобігання мікробної контамінації, оскільки саме піномийні засоби становлять собою сприятливе середовище для зростання і розмноження мікроорганізмів та дріжджеподібних грибів [105 – 111].

➤ **Регулятори в'язкості**, які водять до складу піномийних засобів для забезпечення необхідних структурних властивостей. Як регулятори в'язкості використовують водорозчинні синтетичні, природні (натрій альгінат, ксантан тощо) і модифіковані природні полімери. Особливо часто їх використовують у тих випадках, коли рецептура шампуню містить дерматологічно «м'які» типи аніонних й амфотерних ПАР і в'язкість шампуню не піддається регулюванню звичайними прийомами. Із синтетичних полімерів з цією метою широко застосовують: поліакрилову кислоту (ПАК), сополімери акрилової і метакрилової кислот, сополімери акрилової кислоти з акриламідом, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, блоксополімери окису етилену й окису бутилену тощо [101 – 105].

➤ **Солюбілізатори** – це спеціальні речовини, у присутності яких підвищується розчинність важкорозчинних інгредієнтів (ароматизаторів, консервантів, бактеріостатичних добавок).

➤ **Регулятори рН**, використовувані для корекції водневого показника. рН засобів повинен бути таким, щоб забезпечувати ефективність усіх компонентів, що входять до його складу. Сучасні піномийні засоби мають два діапазони значення рН: 3,5 – 4,5 та 5,0 – 6,5. За рахунок введення до складу піномийних засобів великої кількості аніоноактивних речовин рН основи має сильнолужне середовище, що чинить негативний вплив на шкіру та волосся. Для забезпечення оптимального значення рН у піномийних засобах використовують лимонну, молочну, оцтову, винну, ортофосфорну, аскорбінову, сорбінову та інші кислоти або їх солі (наприклад, натрій лактат). Також низка кислот виконує комплексоутворювальну функцію щодо катіонів полівалентних металів, через що покращується піноутворювальна здатність та очищувальна дія піномийних засобів у твердій воді.

➤ **Перламутрові добавки і замутнювачі**, що використовують для надання опалесценції («перламутру») прозорим піномийним засобам. Зазвичай вони становлять собою воскоподібні продукти, мало розчинні, але такі, що легко диспергують (наприклад, «Piroctone Olamin», «Pearlagent 2000/I» Zschimmer&Schwarz, Італія; «Saboparl 600», «Cosmacol P 50», Sasol Limited, Йоганнесбург, ПАР; «Indunal OP 258 AS», Eigenmann&Veronelli, Італія).

➤ **Барвники**, які вводять з метою створення привабливого вигляду або для маскування небажаних відтінків. Барвники повинні бути безпечними для споживачів, тому для піномийних виробів використовують речовини, дозволені директивою ЄС.

➤ **Запашки**, що надають продукту певного аромату. Вони повинні бути сумісні з ПАР та іншими активними речовинами, які входять до складу засобу [98, 107 – 111].

Будь-який сучасний виробник піномийних засобів приділяє особливу увагу саме воді. Вода може досягати до 80 % від загального вмісту в рецеп-

турах, тому її якість має велике значення для виробництва піномийних засобів. До води висуваються певні умови, найголовніша з яких полягає в тому, що вода повинна бути мікробіологічно чистою, в іншому випадку вона стане джерелом забруднення засобів. Необхідно, щоб у воді були відсутні солі заліза і жорсткості (кальцію, магнію). Солі жорсткості зменшують піноутворення, і залізо може руйнувати активну добавку та змінювати колір. Для зв'язування солей жорсткості в піномийних засобах додають хелатні сполуки, наприклад, ЕДТА. Вміст важких металів у воді не повинен перевищувати допускні норми, регламентовані чинними документами.

#### **1.4 Особливості розробки чоловічих піномийних засобів для лікування себорейного дерматиту**

Як відомо, будова шкіри та волосся чоловіків і жінок дещо відрізняється одна від одної. По-перше, варто звернути увагу на те, що через високий рівень чоловічих статевих гормонів епітеліальний шар шкіри чоловіків приблизно на 30 % товщий, на 20 % більше роговіє і має міцнішу фібрилярну мережу. Це робить шкіру стійкішою до впливу агресивних чинників – у чоловіків немає схильності до появи розтяжок і целюліту. Також дерма чоловіків багатіша на колаген на 22 %, ніж шкіра жінок. За рахунок цього шкіра чоловіків товща, проте значно еластичніша й краще утримує вологу всередині. У результаті ознаки старіння (наприклад, зморшки), гіперпігментація тощо проявляються значно пізніше, але бувають яскраво вираженими і складніше піддаються корекції [112 – 113].

Також за рахунок більшої кількості меланіну, гемоглобіну й кератину чоловіча шкіра має темніший колір, ніж у жінок. Велика кількість капілярів у шкірі чоловіків сприяє її кращому кровопостачанню, однак провокує розвиток проблем із судинами. А це своєю чергою певним чином впливає на колір обличчя – виникає нездоровий червоний або фіолетовий відтінок.

Ще одна відмінність між жіночою та чоловічою шкірою – це значення кислотно-лужного балансу. Рівень рН жіночої шкіри перебуває в межах 5,7, а

у чоловіків цей показник коливається біля позначки 5,4, що робить чоловічу шкіру більш чутливою до агресивного впливу зовнішнього середовища [112, 114, 115].

Крім того, чоловічі потові залози крупніші за жіночі. На один квадратний сантиметр їх більше, ніж у жінок. Сальні залози чоловіків і за кількістю, і за розміром теж більші. Рецептори сальних залоз дуже чутливі до чоловічих гормонів андрогенів. У силу таких серйозних причин чоловіча шкіра виробляє більше шкірного сала (понад 75 %) і має вигляд жирної, тому волосся робиться брудним дуже швидко. Це також пояснює велику схильність чоловічої шкіри до різних запальних процесів. Статистика стверджує, що чоловіки різних вікових категорій страждають на акне, себореїні дерматити значно частіше від жінок і хвороби протікають у них важче [12, 16, 26, 106, 112].

Як свідчать літературні дані, між чоловіками та жінками також існує різниця в будові волосся. Це пояснюється тим, що період спокою перед випаданням волосся в чоловіків довший. У середньому одна чоловіча волосина не випадає приблизно 2-3 роки. Також відрізняється глибиною залягання кореня волосся в шкіру: у жінок він у середньому міститься на 2 мм глибше, ніж у чоловіків [116, 117].

Завдяки чоловічим статевим гормонам (тестостерон – найвідоміший з цієї групи) чоловіки зазвичай мають більший волоссяний покрив по всьому тілі, на відміну від жінок. За відсутність волоссяного покриву в жінок відповідають жіночі статеві гормони, і зокрема естроген. Завдяки йому волосся на голові в жінок росте швидше, ніж у чоловіків. Як правило, волосся на тілі жінок світліше, ніж у чоловіків, і це теж зумовлено наявністю естрогену [118, 119].

Проте тестостерон для організму чоловіків має і негативне значення, наприклад, сприяє облісінню. Рано чи пізно він перетворюється на токсичну для волоссяних фолікулів речовину, і ті відмирають. Першими оголюються тім'яна частина голови і лоб. Терміни визначає генетика: деякі лисіють уже в 25. Жінок також не оминає цей процес, частину волосся вони втрачають безповоротно, але це відбувається більш-менш рівномірно, без виражених вог-



нищ облісіння (подібне іноді трапляється, і цими випадками займаються ендокринологи й трихологи).

Як зазначено вище, найчастіше СД реєструють саме в чоловіків, а також в осіб у період статевого дозрівання. В останньому випадку хвороба пов'язана зі змінами гормонального фону і носить тимчасовий характер. Що стосується переважного виявлення себореї у чоловіків, то тут найпоширеніша форма цього захворювання – це суха себорея волосистої частини голови. До основних чинників, що провокують у чоловіків активність сальних залоз, зростання грибів роду *Malassezia* і як наслідок виникнення лупи, а потім і СД, можна зарахувати:

- гормональний дисбаланс, спричинений захворюваннями ендокринної системи або віковими змінами (наприклад, пубертатний період);
- захворювання органів травної системи;
- порушення роботи імунної системи;
- часті стреси;
- спадкова схильність до порушення роботи сальних залоз;
- жорсткі дієти, недоїдання;
- нестача вітамінів і макро- та мікроелементів;
- порушення норм догляду за волоссям та шкірою голови [10, 21, 36, 120].

Тому з огляду на вищенаведене можна стверджувати про необхідність створення окремої ланки піномийних засобів саме для чоловіків. Під час розробки таких засобів потрібно звернути увагу на деякі особливості складу піномийної основи, а саме:

- він повинен містити «м'які» ПАР;
- володіти потужним очищувальним ефектом, тобто мати високі показники піноутворювальної здатності (пінне число та стійкість піни);
- мати густу, кремоподібну, дрібнодисперсну піну;
- містити компоненти протигрибкової активності або їх комбінацію;

- мати компоненти, що знижують виділення сальних залоз (себорегулювальна дія);
- виявляти додатково протизапальну, протигрибкову, антибактеріальну, репаративну, зволожувальну дії;
- не містити (або містити в малій концентрації) силіконів;
- містити «чоловічі» запашки або їх комбінації (ментол, лаванда, цитрус) [86 – 90, 93, 115].

Саме тому з метою розробки вітчизняного піномийного засобу для чоловіків, який би відповідав сучасним вимогам, потрібно підібрати низку сучасних детергентів та активних компонентів, комбінація яких буде забезпечувати необхідний комплексний терапевтичний ефект та високу очищувальну дію на шкіру та волосся чоловіків.

### Резюме

1. Вивчено та проаналізовано загальні характеристики, етіопатогенез, клінічні прояви, загальні та особливі принципи лікування себорейного дерматиту. Зазначено, що це захворювання належить до найпоширеніших хвороб шкіри та волосся, уражує людей різних верств населення та різного віку.

2. На підставі отриманих даних Державного реєстру лікарських засобів України визначено, що загальна кількість препаратів групи D01A «Протигрибкові препарати для місцевого застосування» становила 51 торгове найменування. Виявлено, що до складу досліджуваних препаратів входить 8 активних речовин синтетичного походження, представлених у вигляді монопрепаратів (88 %) або у комбінації (12 %) одна з одною.

3. З'ясовано, що в сегменті вітчизняного фармацевтичного ринку, сформованому з лікарських засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту, провідні позиції посідають препарати імпортного виробництва (Індія (35 %), Швейцарія (6 %), Бельгія, Німеччина та Туреччина (по 4 %), Іспанія, Бельгія (по 3 %) та ін.). Співвідношення між препаратами імпортного та вітчизняного виробництва складає 68 % : 32 %.

4. Визначено, що 41 % зареєстрованих препаратів виробляють у формі крему, 16 % – у формі шампуню, 15 % – у формі гелю, 12 % – у формі мазі, а незначну частку препаратів – у формі розчину, спрею та порошку.

5. Вивчено основні аспекти створення сучасних піномийних засобів для лікування себорейного дерматиту. Обґрунтовано вибір низки АФІ як сполук із широким спектром антимікробної, протигрибкової, протизапальної, репаративної, зволожувальної діями та з низькою подразнювальною дією.

6. Вивчено й проаналізовано будову шкіри чоловіків та особливості створення піномийних засобів для лікування себорейного дерматиту саме в чоловіків.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Заїка, С. В. Дослідження асортименту дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту / С. В. Заїка, Ю. О. Безпала, Є. С. Шмелькова, О. П. Шматенко // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 69-79.

2. Заїка, С. В. Перспектива використання альфа ліпоєвої кислоти у піномийних засобах / С. В. Заїка, І. І. Баранова, Ю. О. Безпала // Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. уч. присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 вер. 2019 р. – Харків, 2019. – С. 123-124.

3. Zaika, S. V., Baranova I. I., Martyniuk T. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base. „*Science and Practice 2019*”: materials of the 10th International Pharmaceutical Conference, Kaunas, Lithuania, November 15<sup>th</sup>, 2019. P. 120

4. Заїка С. В., Баранова І. І., Мартинюк Т. В. Особливості розробки чоловічих піномийних засобів для лікування себорейного дерматиту. *Медицина наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів* : збірник тез наукових робіт учасників між нар. наук.-практ. конф. Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 24–25 квітня, 2020. С. 105 – 108.

5. Заїка С. В., Баранова І. І. Особливості вибору активних речовин для шампуню з протисеборейною дією. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар. наук.–практ. конф. : у 2-х т., м. Харків, 14–15 берез. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 99.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### РОЗДІЛ 2

#### ОБГОВОРЕННЯ НАПРЯМУ, МЕТОДІВ ТА ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДИКИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

##### 2.1 Принципи розробки лікувального шампуню

Проведення прикладних наукових досліджень, спрямованих на використання досягнутих результатів, їх впровадження та отримання економічного ефекту, наприклад, у фармацевтичній галузі, можливо за умови застосування основних і загальноприйнятих методологічних принципів та підходів.

Використання *принципу об'єктивності аналізу* дозволило зрозуміти існуючу проблему факторів та причин, що впливають на виникнення СД, отримати достатній об'єм теоретично-інформаційних знань та досвіду з лікування захворювання, дотримуватись логіки у плануванні експериментальних досліджень та отримати достовірні результати [1 – 10, 26, 47 – 50, 76].

Застосування *принципу достатньої повноти обґрунтування* дозволило в нашій роботі наукове судження, яке виникло при постанові мети роботи, підтвердити теоретичними даними та експериментальними результатами досліджень.

Впровадження *принципу системності* дозволило визначити стратегію наукових досліджень, здійснити їх структурування та поетапність проведення пошуку, добір об'єктів та вибір методів досліджень.

Керування наведеними вище принципами дозволило сформулювати критерії добору, насамперед, ПАР як активнодіючих речовин різної природи походження та здатності до піноутворення та запропонувати нові підходи, яких слід дотримуватись при розробці складу шампунів антисеборейної дії [86, 91, 102, 115, 122].

Довгий час застосовуваний маркетинговий підхід «uni-sex» завдяки сучасним науковим дослідженням в біохімії, дерматології втрачає свою

актуальність та затребуваність. Все більшого значення набуває персоніфікація та індивідуальний підхід, які слід застосовувати при розробці саме дерма-відуальних засобів лікувальної дії.

Широкий сучасний асортиментний ряд ПАР дозволяє розширити пошук детергентів, які дозволяють не тільки забезпечувати високі споживні вимоги, але й виконувати функцію енхансерів для АФІ.

Проведення інформаційно-пошукового етапу досліджень передбачало вивчення нових наукових даних стосовно особливостей будови та функціонування шкіри чоловіків, що дозволило узагальнити фактори, які повинні бути враховані при розробці дерматологічних засобів, зокрема піномийних засобів для чоловіків.

Через високий рівень чоловічих статевих гормонів роговий шар епідермісу у чоловіків товщій та на 24 % щільніший на відміну від жінок, а у дермі синтезується на 22 % більше колагенових волокон. Це сприяє тому, що шкіра товще, проте набагато еластичніша, краще здатна утримувати вологу, маючи значно нижче значення ТЕВВ (трансепідермальна втрата вологи), що дозволяє при розробці піномийних засобів очищувальної дії вводити середню або високу концентрацію ПАР, не сприяючи пересушуванню шкіри. Тому у такі засоби необхідно додавати більше відсотків ПАР. Також шкіра у чоловіків, на відміну від шкіри у жінок має нижче значення і менш схильна до агресивного впливу зовнішнього середовища [91 – 96, 106, 108, 109].

Слід зазначити, що потові та сальні залози чоловіків крупніше і за кількістю їх більше ніж у жінок. Тому, рецептори сальних залоз дуже чутливі до чоловічих гормонів андрогенів. В силу таких серйозних причин чоловіча шкіра виробляє більше шкірного сала (себуму) і, зазвичай, має схильність до жирного типу. Це створює передумови до зміни нормальної фізіологічної мікрофлори, збільшенню патогенної складової та схильності організму до різних запальних процесів та появі найбільш поширенішої проблеми серед чоловіків, такої як лупа, а в подальшому і розвитку себореї (сухої/жирної) волосяної частини голови [6 – 12, 18, 26 – 30].

На сьогоднішній день ринок піномийних засобів здебільшого представлений саме групою засобів, які призначені для щоденного гігієнічного використання. Дані засоби виконують на сам перед високу очищувальну здатність. Проте, необхідно звернути увагу на те, що при наявності хронічних захворювань доцільним є застосування саме піномийних засобів лікувально-профілактичної дії, які здатні здійснювати заданий терапевтичний ефект/дію (себорегулюючий, протизапальний, протигрибковий, антибактеріальний, репаративний, зволожуючий тощо) для лікування волосся та шкіряної частини голови у чоловіків [86, 88 – 90].

Отримані данні літературного та інформаційно-патентного пошуку, дозволили узагальнити та сформувані методологічні підходи, якими необхідно керуватись при розробці шампуню лікувальної дії.

На наш погляд, вибір ПАР/ко-ПАР, допоміжних речовин та АФІ повинен ґрунтуватись на тому, що вони повинні:

- володіти відповідною очищувальною, піномийною, знежирувальною здатностями, що забезпечує очікувані споживчі властивості, а саме: утворення стійкої дрібнодисперсної піни, солубілізація секрету сальних залоз та механічних забруднень зі шкіри голови та волосся, легке розчесування;
- бути стабільними та ефективними у необхідному інтервалі значення рН, якого потрібно дотримуватись при гігієні та лікуванні СД від 5,0 до 5,5 ;
- проявляти заявлену фармакологічну активність (протигрибкову, себорегулюючу, протизапальну, репаративну, зволожуючу тощо) протягом встановленого терміну придатності готового засобу;
- бути безпечним (не проявляти подразнюючої, токсичної та алергизуючої дії) на сам перед для шкірних покривів, слизових оболонок та для організму в цілому;
- бути мікробіологічно стійкими та стабільними під час зберігання в обраному типі пакування за встановленими температурами зберігання;
- володіти необхідними екструзійними властивостями;
- мати зручне пакування;

➤ відповідати вимогам, які висувають сучасні споживачі, а саме: мати приємний колір і запах, добре розподілятися по шкірі та волоссю, легко змиватися, утворювати об'ємну, стійку, мілко дисперсну піну у воді будь-якої жорсткості;

➤ бути економічно доступними для споживачів [77, 79, 81, 93, 94, 121].

Метою роботи було наукове обґрунтування розробки складу і технології вітчизняного піномийного засобу з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою, октопіроксом та сечовиною для застосування чоловіками при СД [53, 64 – 66, 71 – 73, 120].

Окрему увагу слід пред'являти саме вибору основи для піномийного засобу. Перш за все необхідно врахувати призначення засобу, його ефективність та безпеку, сумісність усіх компонентів, його фізико-хімічні та структурно-механічні властивості, мікробіологічну стабільність протягом передбаченого терміну придатності (2 роки).

Важливим етапом наукових досліджень є вивчення взаємодії комплексу різних за природою ПАР (аніонних, амфотерних та нейонних) з раціонально обраною концентрацією АФІ, що було б свідченням досягнення поставленої мети.

Тому, наступний етап має бути присвячений саме розробці оптимальної піномийної системи, яка в свою чергу при оптимальних концентраціях АФІ та ДР забезпечить максимальну ефективність, безпеку та можливість тривалого використання шампуню, а також буде сприяти прояву передбачених дій октопіроксу,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та гідроксиетилсечовини (протигрибкову, антибактеріальну, протизапальну, репаративну, зволожувальну) [55 – 57, 67 – 69, 74].

Для надання відповідних споживчих характеристик піномийним засобам і реалізації вимог, що висуваються до їх якості, необхідно обрати детергенти, які б забезпечували одночасно знежирувальну, очищувальну дію, розчинність і високу біодоступність АФІ, а також стабільність ЛЗ в процесі його зберігання.

Проте не менш важливими на наш погляд є і технологічні вимоги, які повинні бути чітко враховані у виробництві піномийних засобів. Процес



виготовлення шампуню має бути найменш енергоємним, з використанням мінімальної кількості обладнання впродовж мінімальної кількості стадій виробництва. Технологія має бути відтворюваною та надійною, з виключенням факторів, що негативно впливають на загальний процес виробництва шампуню [108 – 111].

При проведенні аналізу регламентуючої НД, нами була обгрунтована. Методологія, яка передбачала виконання наступних етапів: інформаційно-пошукового, дослідно-технологічного та стандартизаційно-фармакологічного.

Сформульовано головні напрямки розробки лікувального шампуню:

- 1) експериментальне обґрунтування піномийної системи на основі сучасних ПАР аніонного та/або амфотерного та нейногенного характеру;
- 2) встановлення раціональних концентрацій ДР, регуляторів в'язкості та рН, консервантів;
- 3) вибір концентрації АФІ за допомогою мікробіологічних та фармакологічних досліджень;
- 4) обґрунтування послідовності та умов введення АФІ до складу шампуню;
- 5) розробка раціональної технології ЛЗ та НД на його виробництво;
- 6) вибір критеріїв контролю якості розробленого шампуню, розробка і валідація загальних методик проведення аналізу, розробка проекту МКЯ;
- 7) дослідження з метою обґрунтування терміну придатності та умов зберігання розробляемого шампуню в обраній тарі (ПЕТ флакони з кришкою типу диск-топ);
- 8) проведення доклінічного вивчення фармакологічної активності та токсичності шампуню [122 – 124].

Дотримання встановлених напрямків щодо розробки нового шампуню протигрибкової дії для лікування СД та догляду за шкірою голови в період ремісії захворювання є системним підходом, який дозволить отримати ефективний, безпечний та доступний ЛЗ.

Для розробки чоловічого піномийного засобу було обрано компоненти, які є доступними на сучасному ринку України. Безумовно, головними компонентами будь-якої піномийної основи є ПАР.

На підставі проаналізованих даних вітчизняних та закордонних літературних джерел для розробки чоловічого піномийного засобу нами було обрано низку сучасних ПАР аніонного, амфотерного і нейоногенного характеру: динатрій лауретсульфосукцинат 28 % (Disodium Laureth-3-Sulfosuccinate, «Euronaat LS 3», «ЕОС», Бельгія), натрій лауретсульфат (Sodium Laureth Sulfate 2EO, Emale 270 D (70 %), «KaoCorporationGmbH», Німеччина), магній лауретсульфат (Magnesium Laureth Sulfate 2EO, Emale 270 D (70 %), «KaoCorporationGmbH», Німеччина), натрій міретсульфат (Sodium Myreth Sulfate) («KaoCorporationGmbH», Німеччина), натрій лаурилсаркозинат (Sodium Lauroil Sarcosinate) «KaoCorporationGmbH», Німеччина), кокамідопропілбетаїн (Cocamidopropyl Betain, «КАО», Японія), кокамід ДЕА (Cocamide DEA, «ЕОС», Бельгія), динатрій кокоамфодіацетат 40 % (Disodium Cocoamphodiacetate), етоксильований амід рапсової олії (PEG-4 Rapeseedamide, «Amidet®N», «КАО», Японія), ПЕГ-7 гліцерил кокоат, ПЕГ-200 гліцерил пальмітат (PEG-7 Glyceryl Cocoate, PEG-200 Glyceryl Palmate, «Neopal LIS 80», «Industria Chimica Panzeri», Італія).

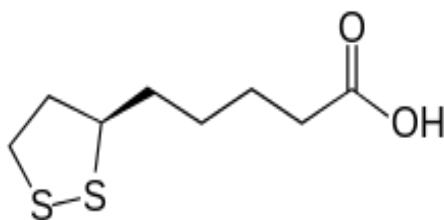
## **2.2 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин як об'єктів досліджень**

Об'єктами досліджень у роботі були ПАР, зразки піномийної основи, АФІ (кислота  $\alpha$ -ліпоєва та сечовина фірми «S.F.I.C», Німеччина, октопірокс фірми «Clariant», Німеччина) та низка ДР (ПАР, розчинники, ко-ПАР, консерванти, регулятори рН тощо).

### **Характеристика АФІ**

**Кислота  $\alpha$ -ліпоєва** (тіоктова, 5-[(3RS)-1,2-дитіолан-3-іл]пентанова кислота; фірми «S.F.I.C», Німеччина, ЄФ 6 вид, 2008 с. 3055-3056) – жовтий

кристалічний порошок, гіркуватого смаку; втрата в масі під час висушування не більше 0,2 %; сульфатна зола не більше 0,1 %; вміст тіоктової кислоти в субстанції в перерахунку на суху речовину від 97,0 % до 102,0 % [125].



М. м. 206,3

Особливості розчинності  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти наведено в таблиці 2.1 [130].

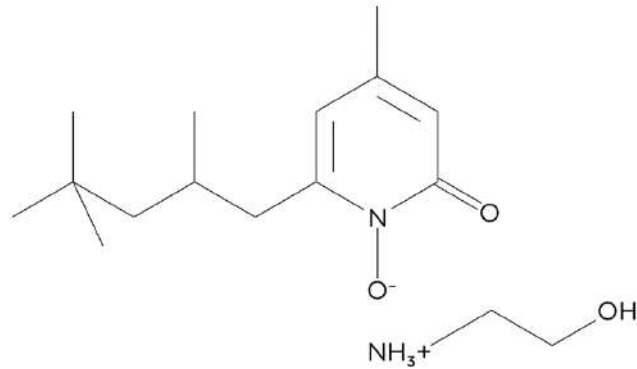
Таблиця 2.1

### Розчинність $\alpha$ -ліпоєвої кислоти [126]

Розчинник	Кількість розчинника на 1 г речовини (масо-об'ємне співвідношення)
Вода очищена	Практично не розчиняється
Спирт етиловий 96 %	1 : 5
Пропіленгліколь (ПГ)	1 : 15
Димексид	1 : 2
Гліцерин	Не розчиняється
Поліетиленгліколь – 400 (ПЕГ– 400)	1 : 30
Поліетиленгліколь – 600 (ПЕГ–600)	1 : 20
Вазелінове масло	Не розчиняється
Спирт етиловий 96 % : гліцерин (1 : 1)	1 : 10
Вода : етанол 96 % ( 1 : 1)	1 : 15
Спирт етиловий 96 % : ПГ	
1 : 1	1 : 50
2 : 1	1 : 30
3 : 2	1 : 10
Вода очищена : спирт етиловий 96 % : ПГ	
3 : 1 : 2	1 : 30
2 : 1 : 3	1 : 30
1 : 3 : 2	1 : 15

Кислота  $\alpha$ -ліпоєва виявляє протизапальну й регенерувальну дію, добре переноситься і не викликає подразнення чутливої шкіри [65, 66].

**Octopirox** (Октопірокс, Piroctone Olamine, 1-гідрокси-4-метил-6-(2,4,4-триметилпентил)-2(1H)-піридон; у комбінації з 2-аміноетанолом (1:1), «Clariant», Німеччина). Володіє фунгіцидною (протигрибковою) і антибактеріальною властивостями [57, 58].

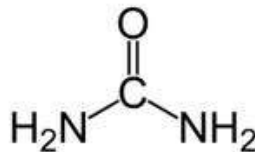


**Брутто-формула**  $C_{16}H_{30}N_2O_3$

М. м. 298.421

Octopirox виявляє широкий спектр активності не тільки проти грибів і дріжджів, а й проти бактерій. рН: (1 % водна суспензія, 200С) 8,5–10,0. Розчинність: вільно розчиняється в спирті (10 %), розчинний у водних розчинах ПАР і водо-спиртових розчинах (1–10 %), слабо розчинний у воді (близько 0,05 %) і оліях (0,05 – 0,1 %). Рекомендовано концентрацію: від 0,3 % до 1 % [53, 55].

**Сечовина** (Ureum) (ДФУ I вид., доповнення 1, 2004, с. 449-450) – карбамід, діамід вугільної кислоти, фірми «S.F.I.C», Німеччина.



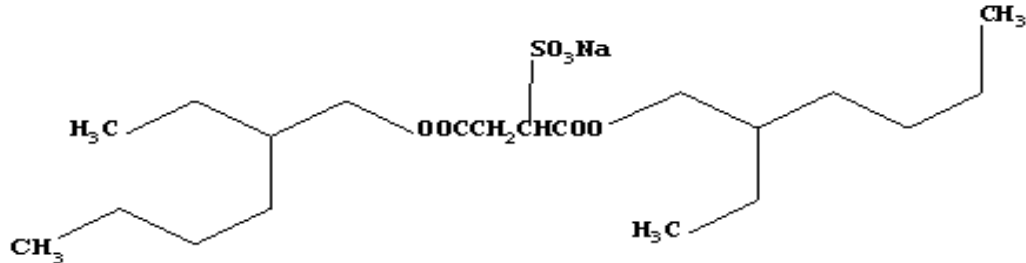
$CH_4N_2O$

М. м. 60.1

Кристалічний порошок білого кольору або прозорі кристали. Слабко гігроскопічна. Дуже легко розчинна у воді, розчинна у 96 % спирті. Температура плавлення 132,7 °С. Розчинність (г в 100 г розчинника): у воді – 51,8 (20°С), 71,7 (60°С), 95,0 (120°С); у метанолі – 22 (20 °С); в етанолі – 5,4 (20 °С); в ізопропанолі – 2,6 (20 °С) [127].

### Допоміжні речовини

**Динатрій лауретсульфосукцинат 28 %** (Disodium Laureth-3-Sulfosuccinate, «Euronaat LS 3», «ЕОС», Бельгія) – ПАР аніонного характеру.



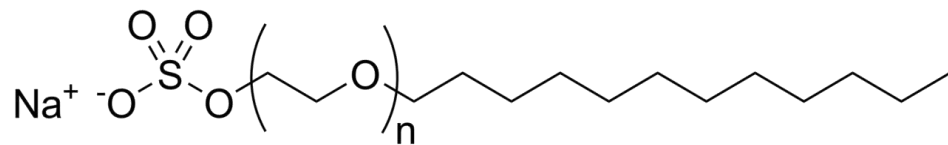
Хімічна формула:  $R\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{NaOOC}-\text{CH}-\text{SO}_3\text{Na}$

Безбарвна рідина, рН 5,0–7,0; вміст сухої речовини – 39,0–41,0 %; аніонно-активної речовини – 32 %; вільних сульфатів – макс. 1 %. ККМ =  $10^{-1,28}$ .

Застосовують у дитячих піномийних засобах (шампунях і пінах для ванн) [101 – 105]. Рекомендовано концентрацію 3,0–15,0 %.

**Натрій лауретсульфат** (Sodium Laureth Sulfate, SLES 70 %, «KaoCorporationGmbH», Німеччина) – аніонна ПАР.

Гелеподібна маса світлого кольору, з характерним запахом, містить у своєму складі 70 % діючих речовин. рН 7,0 – 9,0. Розчиняється в гарячій воді на паровій бані за 70 °С. Є хімічно сумісним з іншими групами ПАР. Має високі показники стійкості в жорсткій воді. ККМ =  $10^{-1,26}$



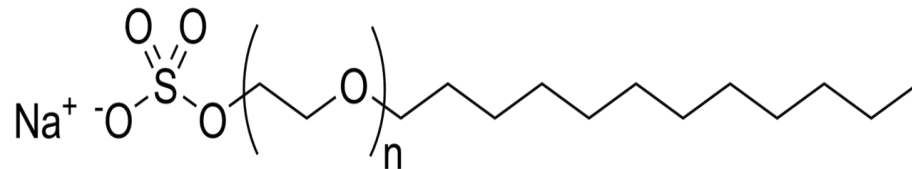
**Брутто-формула:**  $\text{C}_{12+2n}\text{H}_{25+4n}\text{NaO}_{4+n}\text{S}$

М.м. 420 г/моль

Натрій лауретсульфат є класичною основою для піномийних засобів. Має кращі проти лаурилсульфату дерматологічні властивості. Ця речовина є безпечною у засобах, розроблених для короткотривалого використання, з подальшим змиванням з поверхні шкіри. У виробках, призначених для тривалого контакту зі шкірою, концентрація не повинна перевищувати 1,0 %.

Здатен проявляти незначну подразнювальну дію на слизові оболонки й шкіру. У косметичних засобах концентрація складає від 7,0 до 15,0 % [93, 96, 102, 106].

**Магній лауретсульфат** (Magnesium Laureth Sulfate 2EO, Emale 270 D (70 %), «KaoCorporationGmbH», Німеччина) – аніонна ПАР.

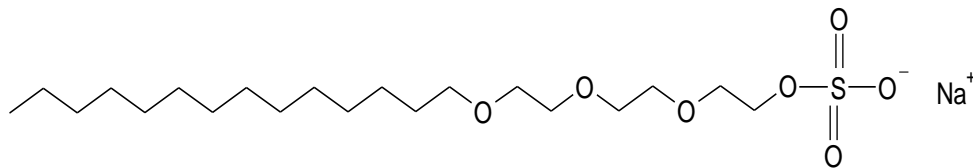


**Брутто-формула:**  $C_{12}H_{26}SO_4(C_2H_4O)_n_2Mg$       М.м. 819,399 г/моль

В'язка прозора, безбарвна або блідо-жовта маса з вмістом аніоноактивних речовин не менш 25 %, вільних спиртів – не більше 2 %, магній сульфату – не більше 2,5 %, магній хлориду – не більше 2 %, рН 1 % водного розчину – 6,5–7,5; густина за 20 °С дорівнює 1,0 – 1,1. ККМ = 10<sup>-1,755</sup>.

Використовують у дитячих піномийних засобах, здатна до помірного піноутворення. Рекомендована концентрація складає до 5,0 % [93, 100, 102].

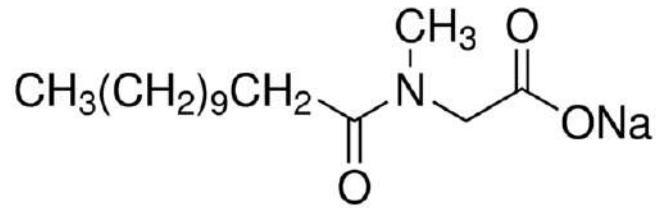
**Натрій міретсульфат** (Sodium Myreth Sulfate) («KaoCorporationGmbH», Німеччина) – аніонна ПАР.



М.м. 448,591г/моль

Рідина світло-жовтого кольору. Становить собою високоактивний етоксильований детергент для використання у всіх видах засобів особистої гігієни. ККМ = 10<sup>-2,73</sup>.

**Натрій лаурилсаркозинат** (Sodium Lauroil Sarcosinate) «Kao Corporation GmbH», Німеччина) – аніонна ПАР.



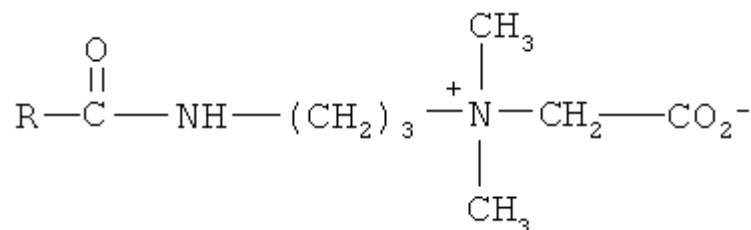
**Брутто-формула:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_3$

М.м. 347,12 г/моль

Прозора рідина зі специфічним запахом, гіркого смаку. Вміст основної речовини складає 30 %.  $\text{KKM} = 10^{-2,775}$ .

Здатен проявляти низьку піноутворювальну властивість. Для досягнення високого ефекту натрій лаурилсаркозинат поєднують з натрій лаурилсульфатом. Застосовують у складі піномийних засобів та для догляду за ротовою порожниною. Додатково проявляє протикарієсну та антимікробну дії [93, 96, 105].

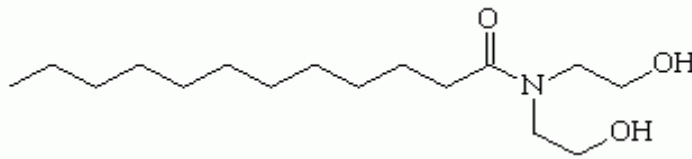
**Кокамідопропілбетаїн** (Cocamidopropyl Betain, «КАО», Японія) – амфотерна ПАР. Високоактивний компонент, не містить консервантів. Виробляють із жирних кислот кокосової олії і речовин – є похідною кокамиду (аміду жирних кислот кокосової олії) і гліцинового бетаїну. Чиста, прозора або блідо-жовта рідина амфотерного типу, вміст сухої речовини становить 45,0–47,0 %, вміст активної речовини – 30,0–36,0 %, рН 4,5–5,0. М'яка ПАР у суміші з аніонними ПАР і діетаноламидами. Гарний стабілізатор піни, здатний контролювати її в'язкість. Має добрі піноутворювальні й очищувальні властивості; властивості кондиціонера й антистатика. Використовують у біо-косметиці.



**Брутто-формула:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$ .

Дуже добре переноситься шкірою і слизовими оболонками, позитивно впливає на дерматологічні властивості всієї кінцевої композиції. Концентрація в піномийних засобах – від 2,0 до 12,0 %. Для приготування рецептури досить розмішати ПАР у воді й додати активні компоненти [103, 107, 109].

**Кокамід ДЕА (Cocamide DEA, «ЕОС», Бельгія)** – ПАР нейногенного типу, виготовляють під час взаємодії суміші жирних кислот з коксової олії та діетаноламіну.

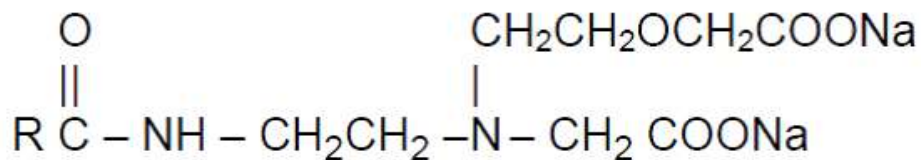


**Брутто-формула:**  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ .

Становить собою в'язку прозору або блідо-жовту рідину. Використовують як піноутворювач у засобах особистої гігієни [103, 106, 110].

**Динатрій кокоамфодіацетат 40 % (Disodium Cocoamphodiacetate )** – амфотерна ПАР.

Прозора рідина жовтого кольору. Масова частка основної речовини – не менше 37,0 %, масова частка хлоридів у перерахунку на NaCl – 8,0–11,5 %; масова частка вільних амінів – не більше 0,5 %; масова частка сухого залишку – не менше 44,0 %; показник рН 5 % водневого розчину – 8,0–10,0.

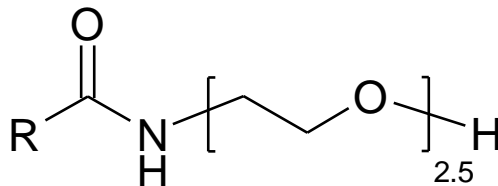


Амфоацетати застосовують у косметичній промисловості для засобів гігієни щоденного використання. Оскільки вони здатні виявляти м'яку дію на шкіру та слизові оболонки, то їх застосовують у дитячих шампунях, гелях, засобах для гоління. Здатні проявляти синергічний ефект з кондиціонувальними полімерами. Є стійкий за широкого діапазону рН – від 2 до 13.



У піномийних засобах виконує функцію загусника та піноутворювача, активний у жорсткій воді та в розчинах електролітів. Сумісний зі всіма видами ПАР [101 – 104, 111].

**Етоксильований амід рапсової олії** (PEG-4 Rapeseedamide, «Amidet<sup>®</sup>N», «КАО», Японія) становить собою прозору гелеподібну суміш світло-жовтого кольору. «Amidet<sup>®</sup> N» – це нейногенна багатофункційна ПАР. рН перебуває в інтервалах від 9,2 до 10,2. У розробках піномийних засобів різного призначення застосовують як загусник, підсилювач піноутворювальної здатності, як детергент, що зменшує подразнювальну дію аніонних детергентів, як диспергатор, солубілізатор та емульгатор.

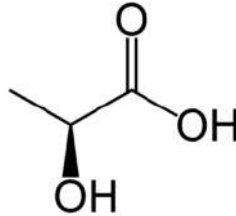


**Брутто-формула:** C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>

Рекомендована концентрація для засобів особистої гігієни складає 0,5–3,0 % [101 – 106].

**ПЕГ-7 гліцерил кокоат, ПЕГ-200 гліцерил пальмітат** (PEG-7 Glyceryl Cocoate, PEG-200 Glyceryl Palmate, «Neopal LIS 80», «Industria Chimica Panzeri», Італія) – нейногенні ПАР, використовують як загусник та стабілізатор системи ПАР. Склад: PEG-7 Glyceryl Cocoate – 30,0–40,0 %, PEG-200 Glyceryl Palmate – 40,0–45,0 %, вода – 25,0–35,0 %. Походження: рослинне, синтетичне. Розчинний у воді, етиленгліколі, пропіленгліколі та їх ефірах. Диспергується в мінеральних і рослинних оліях. Зовнішній вигляд: гелеподібний, рН (5,0 % розчин) 6,0–8,0. Сухий залишок (105 °С 3 год) – 69,0–71,0 %. Оптимальна концентрація становить до 5,0 % [94, 97, 99].

**Молочна кислота** (Lactic Acid, «Galactic», Бельгія). Безбарвна або трохи жовтувата сироподібна прозора рідина з кислим смаком і слабким специфічним запахом. Належить до  $\alpha$ -гідроксикислот, не є токсична [89].



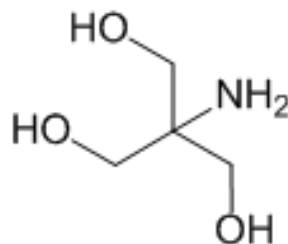
**Брутто-формула:**  $C_3H_6O_3$

М.м. 90,08 г/моль

Отримують шляхом зброджування цукровмісної і лактозовмісної сировини молочнокислими бактеріями. Густина 1,2 г / мл. Розчиняється у воді, етанолі, гліцерині. Зволожує, покращує стан і товщину епідермісу. Молочна кислота діє переважно проти бактерій, особливо анаеробних, але малоефективна щодо дріжджів і цвілевих грибків. Регулює рівень рН шкіри, володіє себорегулювальними, бактерицидними й протизапальними властивостями [92 – 96].

**Трометамол** (Trometamol) (ДФУ 2.0, Том 2, с. 638-639), 2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол. Органічний амін, який повинен містити не менше 99 % амінометилдинітрометанолу.

Біла кристалічна речовина або безбарвні кристали, що легко розчиняються у воді, але важко в спирті та нерозчинні в етилацетаті. Водний розчин має лужну реакцію (рН 10,0-11,5) [128].



**Брутто-формула:**  $C_4H_{11}NO_3$

М.м. 121,1 г/моль

Легко розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі, малорозчинний в етилацетаті.  $T_{пл.}$  – 168-172 $^{\circ}$ C;  $pK_a$  – 8,2;  $pH$  5 % розчину 10,0-11,5; ІЧ-спектр,  $cm^{-1}$ : 1031, 1018, 1076, 975, 1582, 1279 (у KBr). Зберігають у щільно закоркованому контейнері.

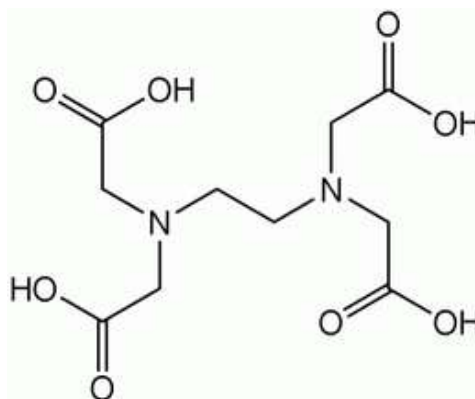
Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначенням  $T_{пл.}$ ; методом ТШХ у системі розчинників: амоніак – 2-пропанол (10 : 90); визначають реакцію середовища водного розчину субстанції, яка має бути слабколужною. Кількісно визначають ацидиметрично (індикатор – метиловий червоний).

Застосовують як нейтралізувальну речовину для виробництва гелів, а також як солюбілізатор для розчинення важко розчинних речовин.

**Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти** (комплексон III, хелатон III, ЕДТА, трилон Б) – чотирьохосновна карбонова кислота.

Речовина становить собою білі кристали або кристалічний білий порошок. Добре розчиняється в лугах і воді, погано розчинна в спирті.  $pH$  1 % -го розчину 4,0–5,0. Значення температури плавлення 110  $^{\circ}$  C. Значення температури розкладання 255  $^{\circ}$  C. Значення розчинності у воді за температури 20  $^{\circ}$  C 100 г / л.

Практично не взаємодіє з органікою і водними розчинами ПАР, що дозволяє зробити її найважливішою добавкою в піномийних засобах, яка дозволяє регулювати утворення піни в разі використання води різної жорсткості [93, 101 – 103].



**Брутто-формула:**  $C_{10}H_{14}O_8N_2Na_2 \cdot 2H_2O$

М.м. 336,21 г/моль

**Натрій хлорид** (ДФУ 1.1, с. 422-424, ЄФ 4 вид, 2002 р, с. 1187-1188, монографія Sodium chloride) [127, 129].

Білий кристалічний порошок або безбарвні кристали, добре розчинний у воді, практично не розчинний у спирті [62, 209].

**Етанол (96 %)** Ethanolum (96 per centum), спирт етиловий 96 % (ДФУ 1.1, с. 339-343) [127].

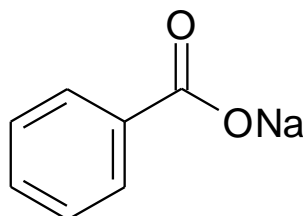


**Брутто- формула:**  $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

М. м. 46,07

Прозора безбарвна рухлива, летка, легкозаймиста рідина з характерним спиртовим запахом та пекучим смаком, що змішується з водою у будь-яких співвідношеннях. Відносна густина від 0,805 до 0,812. Етанол (96 %) містить за температури 20°C не менше 95,1 % об/об (92,6 % м/м) і не більше 96,9 % (95,2 % м/м), розрахованого з відносних густин із використанням алкоголь-метричних таблиць, а також воду [151]. Використовують у фармацевтичній промисловості як розчинник.

**Натрій бензоат** (ДФУ, с. 404-409). Білі кристали або гранули без запаху або з трохи специфічним запахом. Гігроскопічний. рН 10 % р-ну близько 8. Легко розчинний за 24 °С у воді, середньо в 96 % етанолі, не розчинний в органічних розчинниках. Густина 1,497-1,527 г/см за 24°C. Температура плавлення від 122 °С.



**Брутто-формула:**  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$

М. м. 144,11

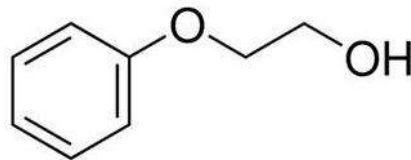
Рекомендовано концентрацію для пероральних лікарських препаратів від 0,2 до 0,5 %, для парантеральних лікарських препаратів від 0,02 до 0,05 %.

Широко використовують у фармацевтичній промисловості як ефективний та безпечний антимікробний консервант [127].

**Ніпагін (Nipaginum)** (метилпарабен, метил-4 гідроксибензоат) (ДФУ, 2-ге вид.) [130].

Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Дуже мало розчиняється у воді, легко розчиняється у 96 % етанолі та метанолі. Активний за рН 4,0-8,0. Температура плавлення – від 125 до 128 °С.

**Феноксіетанол** (Phenoxyethanol (BP, PhEur, USP-NF), 2-Phenoxyethanol (CAS 122-99-6); син.: Arosol; Dowanol EPh; Emeressence 1160; ethyleneglycol monophenyl ether; b-hydroxyethyl phenyl ether; 1-hydroxy-2-phenoxyethane; Pheno xen; Pheno xetol; phenoxyethanolum; b-phenoxyethyl alcohol; Phenyl Cellosolve) — безбарвна, ледь в'язка рідина зі слабким приємним запахом і пекучим смаком.



**Брутто-формула**  $C_8H_{10}O_2$

М. м. 138,16

Має такі властивості: рН 6,0 для 1 % водного розчину; змішується з ацетоном, етанолом (95 %), гліцерином, розчинний в ізопропіловому пальмітаті 1:26, мінеральній олії 1:143, оливковій олії 1:50, арахісовій олії 1:50, воді 1:43.

Феноксіетанол використовують у фармації та косметичі як антимікробний консервант (у концентрації 0,5–1,0 %), ефективний у широкому діапазоні рН проти штамів: *Aspergillus niger* ATCC 16404 – 3300 мг/мл, *Candida albicans* ATCC 10231 – 5400 мг/мл, *Escherichia coli* ATCC 8739 – 3600 мг/мл, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 – 3200 мг/мл, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 – 8500 мг/мл [131, 132].

**Вода очищена** (Aqua purificata) – ДФУ, с. 308 [127].

Використані у роботі розчинники, реактиви та розчини відповідають вимогам ДФУ та інших нормативних документів.

### 2.3 Методи дослідження

Під час проведення досліджень було використано загальноприйняті методи, що дозволили оцінити якість готового засобу. У ДФУ 2.0 (С. 1118) є таке визначення: «Шампуні – рідкі або іноді м'які лікарські засоби, призначені для застосування на шкірі голови і подальшого змивання водою. Під час розтирання з водою вони звичайно утворюють піну». Розроблений нами шампунь становить собою колоїдний розчин завдяки низки ПАР та електроліт-ному загущенню. Тому для визначення показників стандартизації зразків розробленого лікарського засобу дотримувалися рекомендацій і методик, наведених у ДФУ 2.0, с. 1098-110 у розділі «М'які лікарські засоби для наскір-ного застосування» [130].

**Методи маркетингових досліджень.** У процесі досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів, що застосовують для лікування та профілактики себорейного дерматиту, використали методи аналізу електронних і паперових джерел інформації. Предметом дослідження стало забезпечення вітчизняного фармацевтичного ринку препаратами для лікування та профілактики себорейного дерматиту. Для дослідження доцільності виведення на вітчизняний ринок нового засобу використано системний і структурно-логічний аналіз, порівняльний аналіз та графічні методи узагальнення даних. Аналіз асортименту лікарських засобів, які застосовують у терапії СД, виконано з використанням методів маркетингових досліджень на підставі матеріалів Державного реєстру ЛЗ України.

**Визначення зовнішнього вигляду** проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0, с. 1098-1100 «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». Отримані засоби не повинні мати ознак фізичної нестабільності (агрегація

частинок, коалесценція, коагуляція, розшарування), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Зразки повинні бути однорідною масою (можлива наявність пухирців повітря). Запах та колір повинен відповідати виробу певної назви [130].

**Визначення однорідності.** Дослідження проводили згідно з методикою ДФУ вид. 2, Т.1, п. 2.9.40 [130].

**Визначення концентрації водневих іонів (рН).** Рівень значення рН зразків визначали потенціометрично (ДФУ 1.2, 2.2.3 ) за допомогою приладу «рН Meter Metrohm 744» (Німеччина). Зразок (близько 2,5 г) поміщали в хімічну склянку місткістю 100 мл, потім електроди каліброваного приладу занурювали у склянку зі зразком і визначали значення рН. Тест проводили 5-6 разів з новими порціями досліджуваних зразків шампунів [127].

Для проведення тесту використовували іономер «рН – 301» (фірми «ДЕСКК», м. Київ, Україна).

**Визначення піноутворювальної здатності.** Піноутворювальну здатність визначали за методикою, наведеною в ДСТУ ISO 696:2005 «Визначення піноутворювальної здатності модифікованим методом Росс-Майлса». Норма пінного числа має бути не менш 145,0 мм, а стійкість піни – 0,8-1,0 ум. од [133].

Для проведення тесту використовували прилад Росс–Майлса за температури  $(37 \pm 2)$  °С, ультратермостат УТ-15, секундомір, гумову грушу, терези лабораторні загального призначення 3-го класу точності, піпетки 1-2-50, піпетки 1-2-1-2(10), колби 1-1000-2, склянки В-1-100(500)(1000) ТС. Водяну оболонку з'єднували з ультратермостатом, вмикали ультратермостат і доводили температуру рідини в оболонці до заданої. Одночасно 300 см<sup>3</sup> розчину досліджуваного засобу доводили до температури випробування. З цієї кількості відбирали 50 см<sup>3</sup> випробовуваного розчину, наливали в мірний циліндр по стінці так, щоб не утворилась піна.

Через 10 хв за допомогою гумової груші вводили в піпетку приладу 200 см<sup>3</sup> випробовуваного розчину так, щоб не утворилась піна. Далі відкри-

вали кран піпетки. Після витікання розчину з піпетки вмикали секундомір і вимірювали висоту утвореного стовпчика піни в мм ( $H_0$  вим) через 30 с. Після цього через 5 хв вимірювали висоту утвореного стовпчика піни в мм ( $H_5$  вим). Перед кожним новим визначенням трубку промивали дистильованою водою. Поправковий коефіцієнт знаходили за таблицею, доданою до протоколу первинної атестації приладу Росс-Майлса.

Піноутворювальну здатність ( $H_0$  і  $H_5$ ) у міліметрах обчислювали за формулами (2.1), (2.2):

$$H_0 = H_{0\text{вим}} \cdot K, \quad (2.1)$$

де:  $H_0$  вим – початкова висота стовпчика піни, виміряна цим приладом, мм;  
 $K$  – поправковий коефіцієнт.

$$H_5 = H_{5\text{вим}} \cdot K, \quad (2.2)$$

де:  $H_5$  вим – висота стовпчика піни після витікання через 5 хв, виміряна цим приладом, мм;  
 $K$  – поправковий коефіцієнт.

Стійкість піни ( $Y$ ) обчислювали за формулою (2.3):

$$Y = H_5 / H_0, \quad (2.3)$$

де:  $H_0$  і  $H_5$  – скоректовані висоти стовпчика піни (до і після витікання через 5 хв), мм.

За кінцевий результат випробування приймали середнє арифметичне трьох паралельних визначень, допускна розбіжність між якими для початкової висоти стовпчика піни не повинна перевищувати 10 мм.



Абсолютну розбіжність  $d_K$  у мм результатів трьох паралельних визначень обчислювали за формулою (2.4):

$$d_K = X_1 - X_2, \quad (2.4)$$

де:  $X_1$  – більший за абсолютним значенням результат із трьох паралельних визначень;

$X_2$  – менший за абсолютним значенням результат із трьох паралельних визначень.

**Визначення масової частки ПАР.** Масову частку ПАР визначали за методикою, наведеною в ДСТУ ISO 2271:2007 Речовини поверхнево-активні. Засоби мийні. Визначення аніонної поверхнево-активної речовини методом двофазного титрування вручну або механічним способом (ISO 2271:1989, IDT) [134].

Для проведення тесту використовували терези лабораторні загального призначення 2-го класу точності з найбільшою межею зважування 200 г, набір гир Г-2-210, набір еталонних гир ГО-11-1110 № 37 другого порядку класу F, бюретку 1-3-2-25-0,1, піпетки 1-2-10 (20) (25), колби 1-50 (100) (250) (500) (1000), циліндри 1-25 (100) (250), колби КН-1-250-29/32 ТХС, склянки Н-1-50 (150) (250) (500) ТС.

У хімічну склянку місткістю 150 см<sup>3</sup> вносили таку кількість лабораторного зразка, яка містить (0,003–0,005) моля аніоноактивної речовини. Результат зважування записували з точністю до третього десяткового знака. Пробу для випробування розчиняли у воді. Додавали декілька крапель фенолфталеїну та нейтралізували розчином натрій гідроксиду молярної концентрації  $C(\text{NaOH}) = 1,0$  моль/дм<sup>3</sup> до отримання блідо-рожевого забарвлення або розчином сірчаної кислоти молярної концентрації  $C(1/2\text{H}_2\text{SO}_4) = 1,0$  моль/дм<sup>3</sup> залежно від обставин. Кількісно переносили розчин у мірну колбу місткістю 1000 см<sup>3</sup>, доливали водою до мітки та ретельно перемішували. 25 см<sup>3</sup> цього розчину переносили в колбу для титрування, додавали 10 см<sup>3</sup> дистильованої

води, 15 см<sup>3</sup> хлороформу та 10 см<sup>3</sup> змішаного індикатора. Титрували розчином бензотоніум хлориду до переходу рожевого забарвлення хлороформного шару в бліде сіро-голубе.

Масову частку аніоноактивної речовини ( $X$ ) у відсотках обчислювали за формулою (2.5):

$$X = \frac{V_3 \cdot C_1 \cdot M \cdot 1000 \cdot 100}{m_0 \cdot 25 \cdot 1000} = \frac{4 \cdot V_3 \cdot C_1 \cdot M}{m_0}, \quad (2.5)$$

де:  $V_3$  – об'єм розчину бензотоніум хлориду, витраченого на титрування 25 см<sup>3</sup> аліквотної частини розчину аніоноактивної речовини, см<sup>3</sup>;

$M$  – відносна молекулярна маса аніоноактивної речовини;

$m_0$  – маса наважки, г;

$C_1$  – точна концентрація бензотоніум хлориду.

За результат випробування приймали середнє арифметичне результатів двох паралельних визначень, допускна розбіжність між якими не повинна перевершувати 1,5 %.

Відносну розбіжність  $d_K$  у відсотках результатів трьох паралельних визначень обчислювали за формулою (2.6):

$$d_K = \frac{2 \cdot (X_1 - X_2)}{X_1 + X_2} \times 100, \quad (2.6)$$

де  $X_1$  – більший за абсолютним значенням результат із трьох паралельних визначень;

$X_2$  – менший за абсолютним значенням результат із трьох паралельних визначень [98].

**Визначення масової частки хлоридів.** Масову частку хлоридів визначали за допомогою методики, наведеної у ГОСТ 26878 -96 «Шампуні для ухода за волосами и для ванн. Метод определения содержания хлоридов» [135].

Для проведення тесту використовували терези лабораторні загального призначення 2-го класу точності з найбільшою межею зважування 200 г, набір гир Г-2-210, набір еталонних гир ГО-11-1110 № 37 другого порядку

класу F 1, плитку електричну закритого типу, колби К<sub>H</sub>-1-250-29/32 ТХС, колби 1-100 (1000)-2, бюретку 1-3-2-25(50)-0,1, циліндри 1-100 (250) (500)-2, склянки В-1-250 (500) ТС, піпетки 1-2-1-5, стандарт – титри срібла азотнокислого за ТУ 6-09-2540-87.

У конічній колбі місткістю 250 см<sup>3</sup> зважували від 2 до 5 г засобу, розчинювали в 50 см<sup>3</sup> дистильованої води, додавали 2 краплі розчину метилового червоного. Якщо розчин має жовте забарвлення, то його нейтралізують розчином розведеної азотної кислоти до появи рожевого забарвлення. Далі додавали 2,5 см<sup>3</sup> розчину калію хромовокислого з масовою часткою 10 % і титрували розчином азотнокислого срібла до появи червоно-коричневого забарвлення.

Масову частку хлоридів у засобі в розрахунку на молекулярну масу хлористого натрію ( $X$ ) у відсотках обчислювали за формулою (2.7):

$$X = \frac{V \cdot K \cdot 0,584}{m}, \quad (2.7)$$

де:  $V$  – об'єм розчину азотнокислого срібла молярної концентрації  $C(\text{AgNO}_3) = 0,1$  моль/дм<sup>3</sup>, витрачений на титрування, см<sup>3</sup>;

$K$  – коефіцієнт поправки розчину азотнокислого срібла;

0,584 – коефіцієнт перерахунку на хлористий натрій;

$m$  – маса проби засобу, г.

За результат випробування приймали середнє арифметичне трьох паралельних визначень, розбіжність між якими не має перевищувати 0,1 %.

Відносну розбіжність  $d_K$  у відсотках результатів трьох паралельних визначень обчислювали за формулою (2.8):

$$d_K = \frac{2 \cdot (X_1 - X_2)}{X_1 + X_2} \cdot 100, \quad (2.8)$$

де:  $X_1$  – більший за абсолютним значенням результат із трьох паралельних визначень;

$X_2$  – менший за абсолютним значенням результат із трьох паралельних визначень [99].

**Структурно-механічні властивості** визначали за допомогою віскозиметра Brookfield DV-II + PRO (США) з ротаційним адаптером із системою коаксіальних циліндрів. Коаксіальну геометрію віскозиметра складає циліндричний шпindel та циліндрична камера, завдяки яким забезпечується точний контроль виміру реологічних параметрів неньютонівських рідин. За допомогою цього приладу вимірювали такі параметри:

- напругу зсуву (Па) ( $\text{H}/\text{m}^2$ );
- швидкість зсуву  $D\dot{\gamma}$  або  $\dot{\gamma}$  ( $\text{c}^{-1}$ );
- структурну в'язкість  $\eta$  ( $\text{мПа}\cdot\text{с}$ ).

Принцип роботи віскозиметра Brookfield DV-II + PRO полягає в такому: у досліджуваній зразок занурюють шпindel, якому надають обертів. В'язкий опір рідини обертанню шпинделя визначається за зміною швидкості повода.

Перевага цього віскозиметра – більш швидкий метод вимірювання структурної в'язкості за допомогою спеціального адаптера за мінімальної кількості зразка піномийного засобу ( $25,0 \pm 0,5$  г). У досліджуваному діапазоні структурної в'язкості експериментальних зразків використовували шпindel марки SC 4-21.

Структурно-механічні дослідження виконували за необхідних температур, які фіксували датчики, приєднані до камери зі зразком. Сучасна циркуляційна баня, приєднана до приладу, дозволяє провести дослідження за високих і низьких температур (від 5 до 100 °C). Усі показники автоматично було виведено на дисплей приладу.

Методика визначення структурної в'язкості полягала в такому: наважку зразка поміщали до камери й опускали туди шпindel SC 4-21. Після цього надавали шпинделю руху, починаючи з малих швидкостей деформації, і фіксували показники віскозиметра [136 – 138].

**Визначення герметичності контейнера** виконували згідно з вимогами ДФУ 1.2, додаток 1, с. 315 [127].

**Визначення маси вмісту контейнера** (ДФУ 1.1, п. 2.9.28, с. 86). Маса вмісту зразку повинна бути від 198 мл до 201 мл ( $\pm 4,5$  %,  $\pm$  граничні межі). [127].

**Мікроскопічні дослідження** проводили з урахуванням наявних сьогодні методів визначення дисперсності порошків. Відповідно до прийнятої класифікації всі методи можна розділити на групи:

- механічне розділення частинок, зокрема ситовий і фільтраційний аналізи;
- седиментаційний аналіз, що передбачає фракційне осадження, відмулювання, накопичення осаду, відбір вагових проб;
- динамічні методи, засновані на сепарації в потоці у вертикальних судинах і відцентрових апаратах;
- індивідуальне вивчення частинок, що охоплює мікроскопічний і ультрамікроскопічний аналізи;
- визначення питомої поверхні, що передбачає адсорбційний метод, за швидкістю розчинення тощо.

Найбільш поширеними методами експрес-аналізу дисперсного складу порошків у діапазоні вимірюваних розмірів  $> 0,5$  мкм є ситовий і мікроскопічний.

Кожен із цих методів має свої переваги й недоліки, що й зумовлює їх рівноправне застосування на практиці. На жаль, ситовий аналіз не дає достатньо надійних даних про розміри частинок порошків унаслідок агломерації, неминучої за сухого розсіву. Мікроскопічний аналіз дозволяє визначити більш точні параметри дрібнодисперсного порошку.

Мікроскопічний аналіз проводили за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus-Akademy» з окуляром-камерою ScoreTek DCM510. Для візуалізації отриманих зображень використовували програмне забезпечення ScorePhoto™, що дозволило здійснювати вимірювання лінійних розмірів у режимі реального часу й на статичному зображенні.

Розміри частинок вимірювали за спостереження окремих полів зору. Окремі поля зору вибирають на пробі досліджуваного порошку, переміщуючи його на величину, більшу від діагоналі прямокутника або діаметра кола, що обмежує поле зору. Площа, на якій проводили вимірювання, і кількість

частинок дорівнює під час спостереження окремих полів зору сумі їх площ. Визначення частинок на окремих полях зору здійснюють за допомогою отриманих зображень, вимірюючи максимальну хорду в горизонтальному або вертикальному напрямках.

Частинку вважають як таку, що належить до розглянутого поля, якщо вона розташована на одній з половинок меж поля. Наприклад, у разі прямокутника враховують частинки, що містяться всередині його, на лівій вертикальній і верхній горизонтальній сторонах, па перетині цих сторін і на іншому кінці однієї з них. Частинки, розташовані на інших сторонах і в кутах, не враховують [139 – 141].

**Токсикологічні дослідження** та вивчення фармакологічної активності нового піномийного засобу у вигляді шампуню проводили на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом доктора біол. наук, проф. Єрмоєнко Р.Ф.

Експериментальні дослідження щодо вивчення гострої токсичності проводили на двох видах лабораторних тварин: білих нелінійних мишах масою 18,0-20,0 г обох статей та білих нелінійних щурах обох статей масою 180,0-230,0 г, застосовуючи внутрішньошлункове введення та нашкірне нанесення, передбачене для клінічного використання [142].

До початку експерименту всі дослідні тварини проходили акліматизацію в умовах експериментальної кімнати протягом 5 днів. Дози для внутрішньошлункового та нашкірного введення обирали з урахуванням максимального токсичного дозування для конкретного шляху введення за методичними рекомендаціями О. В. Стефанова [142]. Кожну дозу досліджували на 6 тваринах, тривалість спостереження за станом тварин проводили протягом 14 днів, враховуючи зовнішній вигляд, особливості поведінки, інтенсивність та характер рухової активності, стан шерсті та інші показники. Оцінку токсичності проводили за класифікацією К. К. Сидорова.

Вивчення місцевоподразнювальної дії проводили на 6 кролях масою 2,5-3,0 кг з використання методу нашкірних аплікацій. З цією метою за дві

доби до початку дослідження ретельно відстригали ножицями на спині симетричні ділянки розміром 7×8 см. На правий бік наносили досліджуваний лікарський засіб у вигляді шампуню рівномірним шаром на всю ділянку за допомогою скляної палички, лівий бік слугував контролем. Оцінку вираженості еритеми проводили через 4 години. Крім того, метод нашкірних аплікацій дозволяє виявити небезпечність розвитку неалергічного контактного дерматиту [143].

Вивчення подразнювальної дії на слизову оболонку ока проводили за допомогою «кон'юнктивальної проби» на 6 кролях масою 2,5-3,0 кг: з цією метою стерильною скляною паличкою лікарський засіб закладали під верхню повіку правого ока, ліве око слугувало контролем. Реакцію враховували через 15 хв (швидка реакція), через 24-48 год (гіперчутливість сповільненого типу), оцінюючи її за такою шкалою (в балах): 1 – легке почервоніння слізного протоку; 2 – почервоніння слізного протоку та склери в напрямку до рогівки; 3 – почервоніння всієї кон'юнктиви та склери. Спостереження за станом слизової проводили через 1, 2 та 24 год та на 7-у добу, враховуючи такі показники стану очей, як: гіперемію (почервоніння), набряклість кон'юнктиви, слезотечу, реакцію зіниць на світло, стан щілини ока [144].

**Мікробіологічні дослідження** проводили на базі лабораторії кафедри біотехнології НФаУ під керівництвом доктора фарм. наук, проф. Стрілець О. П. Результати цих досліджень наведено в розділі 4.

**Визначення протимікробної активності зразків піномийного засобу.** Протимікробну активність дослідних зразків піномийних засобів вивчали *in vitro* методом дифузії в агар (метод «колодязів») [145]. Цей метод ґрунтується на здатності активно діючих речовин дифундувати в агарове середовище, яке попередньо інокульовано культурами мікроорганізмів. Результати досліджень дозволяють характеризувати як антимікробну активність препарату, так і вивільнення антимікробних речовин з основи, оскільки зони затримки зростання мікроорганізмів утворюються внаслідок дифузії цих речовин у щільне живильне середовище.

Як тест-культури використовували чисті культури: грам-позитивні мікроорганізми *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, спорову культуру *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грам-негативні культури *Escherichia coli* ATCC 25922 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Антифунгальну дію з'ясовували відносно дріжджеподібного гриба роду *Candida* – *Candida albicans* ATCC 885-653 і *Aspergillus niger* ATCC 16404 [130, 145]. Під час проведення дослідів використовували однодобові суспензії бактеріальних мікроорганізмів у фізіологічному розчині та дводобову культуру дріжджеподібного гриба й культуру *Aspergillus niger* – 5 діб. Мікробне завантаження складало  $10^7$  колонієутворювальних одиниць мікроорганізмів в 1 мл поживного середовища (КУО/мл).

До чашок Петрі, встановлених на горизонтальній поверхні, вносили по 10 мл розтопленого «голодного» агару. Після застигання цього нижнього шару агару на його поверхні на рівній відстані один від одного та від краю чашки розміщали стерильні сталеві тонкостінні циліндри (внутрішній діаметр –  $6,0 \pm 0,1$  мм, висота –  $10,0 \pm 0,1$  мм). Навколо циліндрів заливали верхній шар, що складався з 14 мл розтопленого та охолодженого до 45–48 °С агару, змішаного з посівною дозою тест-мікроорганізму. У роботі з бактеріальними культурами для другого шару використовували м'ясо-пептонний агар (МПА), з культурами грибів – агар Сабуро. Після охолодження верхнього шару циліндри виймали стерильним пінцетом і в отримані лунки вносили досліджувані зразки до повного їх заповнення. Чашки Петрі витримували 30-40 хвилин за кімнатної температури та поміщали в термостат – бактеріальні культури за температури  $32,5 \pm 2,5$  °С на 18-24 години, культури грибів за  $22,5 \pm 2,5$  °С на 48 годин.

Облік результатів проводили шляхом вимірювання зони пригнічення зростання мікроорганізмів, урахуваючи діаметр лунок. Вимірювання проводили з точністю до 1 мм, орієнтуючись на повну відсутність видного зростання.

Діаметр зони затримки зростання мікроорганізмів характеризував антимікробну активність експериментальних зразків:

– відсутність зон затримки зростання мікроорганізмів навколо лунки, а також зону затримки діаметром до 10 мм оцінювали як нечутливість мікроорганізмів до внесеного в лунку зразка;



– зони затримки зростання діаметром 11-15 мм оцінювали як слабку чутливість культури до концентрації діючої протимікробної речовини, що досліджувалась;

– зони затримки зростання діаметром 16-25 мм характеризували як показник помірної чутливості штаму мікроорганізму до досліджуваного зразка;

– зони затримки зростання, діаметр яких перевищував 25 мм, свідчать про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваного зразка.

**Дослідження на мікробіологічну чистоту.** Визначення мікробіологічної чистоти шампуню проводили згідно з методикою ДФУ вид. 2, Т. 1., п. 5.1.4. Результати представлено у розділі 4 [130].

### **Ідентифікація та кількісне визначення діючих речовин у піномийному засобі**

Дослідження проводили на базі ПАТ «Хімфармзавод “Червона зірка”», (м. Харків) у відділі фармацевтичних розробок під керівництвом кандидата хім. наук Мирного А. В. Результати наведено в розділі 4.

### **Ідентифікація та кількісне визначення $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу.**

Ідентифікацію та кількісне визначення  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу в складі розробленого засобу проводили методом ВЕРХ з УФ-детектором згідно з вимогами ДФУ, вид. 2 (п. 2.2.29) [130].

**Ідентифікація.** На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти має відповідати часу утримування піку  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку октопіроксу має відповідати часу утримування піку октопіроксу на хроматограмі розчину порівняння.

**Кількісне визначення.** Приготування випробовуваного розчину: Близько 1,00 г (точна наважка) препарату поміщають у мірну колбу ємністю 100 мл, додають 40 мл суміші ацетонітрил для хроматографії Р / вода для хроматографії Р (50/50, об/об), ретельно перемішують до отримання однорідної суміші, доводять об'єм розчину ацетонітрилом до позначки та перемішують.

Фільтрують отриманий розчин крізь тefлоновий мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм.

Приготування розчину порівняння. 0,050 г (точна наважка) *СЗ α-ліпоєвої кислоти* та 0,050 г (точна наважка) *СЗ октопіроксу* поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у суміші *ацетонітрил для хроматографії Р / вода для хроматографії Р (50/50, об/об)*, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та перемішують. 2,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до позначки та перемішують.

50 мкл *випробовуваного розчину* та *розчину порівняння* хроматографують за допомогою рідинного хроматографа з УФ-детектором, отримуючи не менше 3 хроматограм, у таких умовах:

- колонка з неіржавкої сталі розміром 150×4,6 мм, яка заповнена сорбентом октадецилсилільним для хроматографії, з розміром частинок 5 мкм;
- рухома фаза: *ацетонітрил для хроматографії Р : 0,025 М розчин калій дигідрофосфату*, доведений до значення рН 3,5 ( ± 0,05) *фосфорною кислотою Р* потенціометрично (45:55), дегазована будь-яким зручним способом;
- швидкість рухомої фази 1,0 мл/хв;
- температура колонки 30 °С;
- детектування за довжини хвилі 230 нм.

Вміст α-ліпоєвої кислоти ( $X_1$ ) та октопіроксу ( $X_2$ ), у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_{(1,2)} = \frac{S \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot P \cdot 1000}{S_0 \cdot m \cdot 100 \cdot 10 \cdot 100} = \frac{S \cdot m_0 \cdot P \cdot 2}{S_0 \cdot m}, \quad (2.9)$$

де:  $S$  – середнє значення площі піків α-ліпоєвої кислоти та октопіроксу, обчислене з хроматограм *випробовуваного розчину*;

$S_0$  – середнє значення площі піків α-ліпоєвої кислоти та октопіроксу, обчислене з хроматограм *розчину порівняння*;

$m_0$  – маса наважки *СЗ α-ліпоєвої кислоти та СЗ октопіроксу* відповідно, у грамах;

$m$  – маса наважки препарату, у грамах;

$P$  – вміст *α-ліпоєвої кислоти та октопіроксу* у відповідних стандартних зразках, у відсотках.

Вміст *α-ліпоєвої кислоти* в 1 г шампуню має становити 0,005 г +/- 0,0005 г.

Вміст *октопіроксу* в 1 г шампуню має становити 0,005 г +/- 0,0005 г.

### ***Ідентифікація та кількісне визначення сечовини***

Ідентифікацію сечовини проводять за характерною для сечовини аналітичною реакцією утворення осаду з нітратною кислотою. Кількісне визначення сечовини в складі розробленого шампуню проводили методом титрування.

#### ***Ідентифікація.***

Для цього близько 1 г мийного засобу повільно розчиняють у 20 мл дистильованої води очищеної в хімічній склянці об'ємом 50 мл, додають 0,5 г калій броміду, перемішують до повного розчинення та по чергово двічі екстрагують 20 мл дихлорметану (нижній шар) та двічі — 20 мл гексану (верхній шар) з використанням ділильної лійки на 50 мл. 10,0 мл отриманого водного розчину переносять до пробірки об'ємом близько 20 мл та додають 0,5 мл концентрованої нітратної кислоти. Спостерігають виділення кристалічного осаду нітрату сечовини, що важко розчинюється у воді.

#### ***Кількісне визначення.***

2,0 г (точна наважка) препарату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 70 мл дистильованої води, перемішують та доводять до позначки дистильованою водою. За допомогою піпетки відбирають 10 мл розчину, переносять у конічну колбу з притертим корком на 100 мл, приливають 20,00 мл 0,0167 моль/л (0,1 н.) розчину  $KBrO_3$ , додають 2 г  $KBr$  та 2,5 мл 1 моль/л  $H_2SO_4$ , перемішують, колбу закорковують і витримують 20 хв за 40°C. Потім розчин охолоджують, швидко приливають 8 мл 1 моль/л  $NaOH$  і знову за частого перемішування витримують протягом 20 хв за 40°C.

Охолоджують, додають 2 г KI та 25 мл 1 моль/л  $H_2SO_4$ , колбу закорковуюють, ретельно перемішують і через 15 хв титрують 0,1 моль/л стандартним розчином  $Na_2S_2O_3$  з додаванням крохмалю наприкінці титрування.

Паралельно проводять контрольний дослід (за відсутності досліджуваного розчину сечовини). За різницею результатів титрувань (кількістю вільного броду, необхідного для окиснення аналіту) розраховують вміст сечовини. 1,00 мл 0,0167 моль/л (0,1 н.) розчину  $KBrO_3$  відповідає 0,002002 г  $CO(NH_2)_2$ .

Вміст сечовини (г) в 1 г препарату розраховують за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot 0,002002 \cdot 100,00 \cdot 1}{m_n \cdot 10,00}, \quad (2.10)$$

де:  $V_0$  – об'єм 0,1 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений у контрольному досліді, мл;

$V$  – об'єм 0,1 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений у робочому досліді, мл;

$m_n$  – наважка препарату, г;

10,00 – об'єм досліджуваного водного розчину сечовини, взятий на аналіз, мл;

100 – об'єм мірної колби;

0,002002 – титр 0,1н. розчину  $KBrO_3$  за визначуваною речовиною, г/мл.

Вміст сечовини в 1 г шампуню має бути 0,05 г +/- 0,005 г.

## Висновки до розділу 2

1. Теоретично обґрунтовано загальну концепцію досліджень зі створення вітчизняного піномийного засобу для лікування СД волосистої частини голови у чоловіків.
2. Подано номенклатуру та коротку характеристику речовин, використаних для розробки й дослідження нового піномийного засобу.
3. Опрацьовано та наведено методики технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних, мікробіологічних та біологічних досліджень, які дали змогу запропонувати раціональний склад, технологію та показники якості розробленого піномийного засобу.

*Матеріали, що викладені в даному розділі, опубліковані у наступних працях автора:*

1. Baranova I. I., Petrovskaya L. S., Besspalaya Yu. A., Zaika S. V. General methodological approach to the development of modern foam washing agents. *Вісник фармації*. 2017, № 4 (92). С. 41—44.

## РОЗДІЛ 3

### РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПРОТИГРИБКОВОГО ШАМПУНЮ

#### 3.1 Особливості розробки піномийної системи

Розроблюваний нами шампунь призначений для лікування СД та догляду за шкірою голови в період ремісії захворювання. Планується, що пропонувані ЛЗ буде виявляти комплексну дію, а саме, протигрибкову, проти-запальну, репаративну та зволожувальну. З огляду на те, що цей засіб призначено для жирного типу волосся, першочергове завдання полягало саме у виборі та обґрунтуванні комбінації ПАР аніонного та амфотерного характеру. Це пов'язано з тим, що використання ПАР тільки аніонного характеру, незважаючи на їхню високу очищувальну здатність, може призвести до подразнення шкіри голови. Проте, на наш погляд, піномийний засіб зазначеної направленості повинен містити більш м'які ПАР, які дозволять знизити концентрацію аніонних ПАР та зберегти необхідну очищувальну дію. У класичних піномийних рецептурах додатково вводять нейонні детергенти, які покращують сенсорні властивості готового засобу [13, 26, 106, 117 – 125].

Після проведеного аналізу складів шампунів для лікування СД, представлених на ринку України (див. розд. 1), було з'ясовано, що найчастіше як аніонні ПАР використовують натрій лаурилсульфат та динатрій лауретсульфосукцинат. До переваг цих детергентів належить висока піноутворювальна та очищувальна дії [101 – 105].

Зважаючи на загальновідомі літературні дані, як досліджувані аніонні ПАР, крім вищенаведених детергентів, ми обрали такі речовини з аналогічними властивостями: натрій міретсульфат, натрій лауроїлсаркозинат, магній лауретсульфат [100, 105, 107].

Також у результаті аналізу складів дерматологічних піномийних засобів нами було зазначено, що в комбінації з аніонними ПАР використовують

такі амфотерні детергенти, як динатрій кокоамфодіацетат та кокамідопропілбетаїн.

З метою розробки безпечного засобу для стабілізації піноутворювальної здатності та пом'якшення дії аніонних та амфотерних ПАР досліджували такі нейоногенні детергенти: ПЕГ-7 гліцерил кокоат / ПЕГ-200 гліцерил пальмітат та етоксильований амід рапсової олії. На відміну від широко розповсюджених МЕА та ДЕА коксової олії, вони є менш токсичними [96 – 98, 101, 104].

### **3.1.1 Дослідно-експериментальне обґрунтування аніонних ПАР**

Перший етап нашого дослідження передбачав обґрунтування вибору раціональної комбінації аніонних та амфотерних ПАР і вивчення їхньої піноутворювальної здатності. Усі зразки з обраними ПАР готували в перерахунку на 100 % речовину.

Як відомо з літературних джерел, первинні ПАР (піноутворювачі) мають складати від 10,0 до 30,0 % у рецептурі, а концентрація вторинних ПАР має становити 20,0-30,0 % від концентрації первинного ПАР, тобто перебувати у співвідношенні 1:3 – 1:4 [94, 98, 102].

Для визначення оптимального співвідношення обраних аніонних ПАР з амфотерною речовиною (кокамідопропілбетаїн) було проведено вивчення піноутворювальної здатності. Максимальна рекомендована концентрація для неї складає до 10 %, проте враховуючи, що після введення інших ко-ПАР спостерігатиметься синергічний ефект, нами було обрано середню концентрацію кокамідопропілбетаїну – 5,0 % [99, 102].

У табл. 3.1 наведено результати вивчення піноутворювальної здатності експериментальних зразків з кокамідопропілбетаїном.

Усі експериментальні зразки готували за загальноприйнятою технологією за кімнатної температури й низьких обертів змішувача (20 об/хв) для запобігання утворення повітря. Необхідну кількість обраних аніонних ПАР розчиняли у воді очищеній за температури 35-40 °С. Після повного їх розчи-

нення, яке відбувалося в інтервалі від 45 хв до 1 год, за тих же обертів змішувача додавали кокамідопропілбетаїн, який повністю розчиняється протягом 5-10 хв. У результаті було отримано прозорі, однорідні розчини. Значення рН досліджуваних зразків коливалось у межах від 6,0 до 7,2. Рекомендоване значення рН для цієї групи піномийних засобів становить 5,0-6,0 [94, 98, 102]. Тому на цьому етапі та в подальших дослідженнях необхідне значення рН корегували за допомогою молочної кислоти.

Таблиця 3.1

**Вивчення піноутворювальної здатності  
експериментальних зразків з кокамідопропілбетаїном**

№	Досліджувані зразки	Піноутворювальна здатність		Значення рН
		пінне число, мм	стійкість піни, ум. од	
1	динатрій лауретсульфосукцинат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 5,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	216,0 ± 1	0,87 ± 0,02	5,5 ± 0,2
2	натрій лауретсульфат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 5,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	239,0 ± 1	0,89 ± 0,01	5,7 ± 0,1
3	натрій міретсульфат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 5,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	214,0 ± 1	0,92 ± 0,01	5,4 ± 0,2
4	натрій лауроїлсаркозинат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 5,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	220,0 ± 1	0,93 ± 0,02	5,6 ± 0,1
5	магній лауретсульфат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 5,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	225,0 ± 1	0,88 ± 0,03	5,7 ± 0,1

Примітка. n = 3, P = 95 %



З отриманих результатів табл. 3.1 можна зробити висновок про те, що всі експериментальні зразки мали відповідні показники піноутворювальної здатності, які регламентовано чинним нормативним документом – ДСТУ4315:2004 «Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся»: пінне число не менше ніж – 145,0, стійкість піни 0,8 – 1,0 [146]. Визначений інтервал піноутворювальної здатності було закладено в проєкт МКЯ на розроблюваний засіб.

Однак нами було звергнуто увагу на те, що зразки №№ 2 (239,0 мм), 4 (220,0 мм) та 5 (225,0 мм) мали вищі показники пінного числа проти зразків №№ 1 (216,0 мм) та 3 (214,0). Аналізуючи показники стійкості піни, виявили, що зразки №№ 3 (0,92 ум.од) та 4 (0,93 ум.од) мали дещо вищі значення проти зразків №№ 1 (0,87 ум.од), 2 (0,89 ум.од) та 5 (0,88 ум.од). Але, попри ці розбіжності, всі експериментальні зразки відповідали визначеним показникам чинної НД.

На наступному етапі було вивчено піноутворювальну здатність досліджуваних аніонних ПАР у комбінації з іншим детергентом амфотерного характеру, а саме, динатрій кокоамфодіацетатом. За вищезазначеною технологією готували 10,0 % розчини обраних аніонних ПАР за кімнатної температури та низьких обертів змішувача (20 об/хв), а після повного розчинення останніх додавали 5,0 % динатрій кокоамфодіацетату. За постійної роботи змішувача впродовж 5-7 хв обрана ПАР цілком розчинялась, утворюючи прозорі, однорідні розчини. Отримані дані наведено в табл. 3.2.

Отримані дані (табл. 3.2) свідчили про те, що проти кокамідопропілбетаїну додавання динатрій кокоамфодіацетату до основ з обраними аніонними ПАР не сприяло значному підвищенню показників пінного числа. Отже, можна стверджувати про підвищення показників стійкості піни в усіх досліджуваних зразках за рахунок створення змішаних міцел первинного та вторинного ПАР.

**Вивчення піноутворювальної здатності  
експериментальних зразків з динатрій кокоамфодіацетатом**

№	Зразок та концентрація ПАР, %	Піноутворювальна здатність		Значення рН
		пінне число, мм	стійкість піни, ум. од	
1	динатрій лауретсульфосукцинат – 10,0 динатрій кокоамфодіацетат – 5,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	199,0 ± 1	0,91 ± 0,01	5,2 ± 0,1
2	натрій лауретсульфат – 10,0 динатрій кокоамфодіацетат – 5,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	201,0 ± 1	0,92 ± 0,02	5,5 ± 0,3
3	натрій міретсульфат – 10,0 динатрій кокоамфодіацетат – 5,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	203,0 ± 1	0,94 ± 0,01	5,7 ± 0,1
4	натрій лауроілсаркозинат – 10,0 динатрій кокоамфодіацетат – 5,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	196,0 ± 1	0,91 ± 0,02	5,3 ± 0,2
5	магній лауретсульфат – 10,0 динатрій кокоамфодіацетат – 5,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	222,0 ± 1	0,94 ± 0,02	5,5 ± 0,2

Примітка. n = 3, P = 95 %

Зважаючи на літературно-патентні джерела, аналіз складу піномийних засобів окресленої групи, дослідили комбінацію динатрій кокоамфодіацетату та кокамідопропілбетаїну в розроблюваній піномийній основі. Як свідчать отримані результати, по-перше, за поєднання двох обраних амфотерних ПАР проявляється потенціувальний вплив однієї речовини на іншу (обидві збільшують показники піноутворювальної здатності); по-друге, можливе зменшення їх концентрації, що є економічно вигідним у разі промислового виробництва цього засобу [96, 98, 100]. Оскільки нами було вивчено обрані ПАР у концентрації 5,0 % й отримані дані відповідали вимогам НД, то було вирішено

дослідити обрану комбінацію амфотерних ПАР у загальній концентрації 5,0 % (динатрій кокоамфодіацетату – 2,5 % та кокамідопропілбетаїну – 2,5 %).

За аналогічною технологією готували 10,0 % розчини обраних аніонних ПАР за кімнатної температури та розчиняли їх за низьких обертів змішувача (20 об/хв). До отриманого розчину додавали поетапно кокамідопропілбетаїн, а після його повного розчинення – динатрій кокоамфодіацетат. Отримали однорідні розчини. Результати експерименту наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Вивчення піноутворювальної здатності експериментальних зразків з кокамідопропілбетаїном та динатрій кокоамфодіацетатом**

№	Зразок та концентрація ПАР, %	Піноутворювальна здатність		Значення рН
		пінне число, мм	стійкість піни, ум. од	
1	динатрій лауретсульфосукцинат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	215,0 ± 1	0,91 ± 0,02	5,3 ± 0,2
2	натрій лауретсульфат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	243,0 ± 1	0,92 ± 0,02	5,5 ± 0,1
3	натрій міретсульфат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	273,0 ± 1	0,91 ± 0,01	5,7 ± 0,1
4	натрій лауроїлсаркозинат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	231,0 ± 1	0,91 ± 0,02	5,4 ± 0,2
5	магній лауретсульфат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	201,0 ± 1	0,89 ± 0,04	5,5 ± 0,1

Примітка. n = 3, P = 95 %

Отримані дані засвідчили, що комбінація кокамідопропілбетаїну та динатрій кокоамфодіацетату впливає на піноутворювальну здатність досліджуваних зразків. Так, значення пінного числа та стійкості піни зросли, окрім зразка № 5. Проти попереднього дослідження показник пінного числа становить 201,0, а стійкості піни – 0,89, що є дещо нижчими значеннями, ніж за введення до основи амфотерних ПАР окремо. Проте отримані дані піноутворювальної здатності зразка № 5 все ж відповідають вимогам ДСТУ4315:2004. Тому цей зразок з подальших досліджень не було вилучено.

### **3.1.2 Обґрунтування концентрацій нейоногенних детергентів**

Як відомо, до складу будь-яких піномийних засобів з метою зниження подразнювальної дії аніонних ПАР вводять додатково нейоногенні ПАР. Ця група речовин налічує приблизно 20 % від загальної номенклатури ПАР та є багатофункційною групою, а саме, забезпечує солюбілізувальну та піностабілізувальну функції (підвищує час життя піни), а також сприяє пом'якшувальному та пережирювальному ефектам. Також нейоногенні ПАР у піномийних засобах постають у ролі загусників та замутнювачів [91 – 93, 100 – 103, 124]. Тому наступний етап роботи було спрямовано саме на обґрунтування концентрацій нейоногенних ПАР.

Для мінімізації насичення складу розроблюваного піномийного засобу різними нейоногенними ПАР (похідні вищих жирних кислот, естери вищих кислот, оксіетилові спирти, алкіламіди, оксиди амінів тощо), які виконують різні функції у піномийній основі (наприклад, стабілізували піну, підвищували значення піноутворювальної дії, поставали в ролі загущувача тощо), нами було вирішено вводити до складу мультифункційні ПАР нейоногенного характеру.

Для проведення дослідження нами було обрано дві нейоногенні ПАР, а саме, етоксильований амід рапсової олії та кокамід ДЕА, які найчастіше використовують українські підприємства у виробництві піномийних засобів очищувальної дії. Рекомендовані концентрації обраних ко-ПАР для піномий-

них засобів становлять: етоксильований амід рапсової олії від 3,0 до 5,0 % та кокамід ДЕА від 1,0 до 3,0 % [94 – 97, 103, 147 – 149].

Експериментальні зразки готували за такою технологією: необхідну концентрацію обраних аніонних ПАР розчиняли у воді очищеній (за температури 35-40 °С) за низьких обертів змішувача (20 об/хв). До отриманого розчину додавали кокамідопропілбетаїн, а після його повного розчинення (приблизно 5-10 хв) – динатрій кокоамфодіацетат. За тих же обертів змішувача та температури додавали етоксильований амід рапсової олії. За аналогічною схемою паралельно готували зразки піномийної основи з кокамідом ДЕА.

Було приготовлено декілька зразків у таких концентраціях: етоксильований амід рапсової олії 3,0, 4,0 та 5,0 % ; кокамід ДЕА 1,0, 2,0, 3,0 %.

У результаті було отримано однорідні розчини зі специфічним запахом сировини. Отримані результати з вивчення показників піноутворювальної здатності подано в табл. 3.4.

Аналізуючи отримані дані, з'ясували, що додавання до розробленої піномийної основи етоксильованого аміду рапсової олії та кокамиду ДЕА вплинуло на всі показники піноутворювальної здатності. Привертає увагу, що в експериментальних зразках спостерігається підвищення показників як пінного числа, так і стійкості піни (табл. 3.4).

Однак за підвищення концентрацій обраних нейногенних ПАР (етоксильованого аміду рапсової олії до 4,0 % та кокамиду ДЕА до 3,0 %) спостерігалось незначне, проте все-таки зниження піноутворювальної здатності. Це пов'язано саме зі зміною у структурі піни, вона стала крупнозернистою та втратила свій об'єм (зменшився показник «життя піни»). У зв'язку з тим, що нейногенні ПАР сприяють підвищенню структурної в'язкості продукту, нами було вивчено вплив концентрації нейногенних ПАР на структурну в'язкість піномийних систем (табл. 3.5).

Таблиця 3.4

**Піноутворювальна здатність експериментальних зразків  
з етоксильованим амідом рапсової олії та кокамідом ДЕА**

№	Зразок та концентрація ПАР, %	Концентрація етоксильованого аміду рапсової олії	Піноутворювальна здатність		Концентрація кокаміду ДЕА	Піноутворювальна здатність	
			пінне число, мм	стійкість піни, ум. од		пінне число, мм	стійкість піни, ум. од
1	2	3	4	5	6	7	8
1	динатрій лауретсульфосукцинат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	3,0	224,0 ± 1	0,94 ± 0,01	1,0	220,0 ± 1	0,92 ± 0,02
		4,0	228,0 ± 1	0,92 ± 0,02	2,0	225,0 ± 1	0,90 ± 0,03
		5,0	220,0 ± 1	0,90 ± 0,04	3,0	119,0 ± 1	0,91 ± 0,01
2	натрій лауретсульфат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	3,0	250,0 ± 1	0,92 ± 0,02	1,0	247,0 ± 1	0,90 ± 0,01
		4,0	253,0 ± 1	0,90 ± 0,01	2,0	251,0 ± 1	0,89 ± 0,04
		5,0	246,0 ± 1	0,87 ± 0,03	3,0	253,0 ± 1	0,92 ± 0,02
3	натрій міретсульфат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	3,0	270,0 ± 1	0,93 ± 0,02	1,0	263,0 ± 1	0,91 ± 0,02
		4,0	275,0 ± 1	0,90 ± 0,04	2,0	265,0 ± 1	0,93 ± 0,01
		5,0	268,0 ± 1	0,90 ± 0,02	3,0	262,0 ± 1	0,90 ± 0,02
4	натрій лауроїлсаркозинат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	3,0	240,0 ± 1	0,93 ± 0,01	1,0	236,0 ± 1	0,93 ± 0,01
		4,0	248,0 ± 1	0,95 ± 0,01	2,0	241,0 ± 1	0,91 ± 0,02
		5,0	243,0 ± 1	0,91 ± 0,02	3,0	244,0 ± 1	0,91 ± 0,02

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8
5	магній лауретсульфат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	3,0	218,0 ± 1	0,92 ± 0,02	1,0	210,0 ± 1	0,90 ± 0,03
		4,0	224,0 ± 1	0,94 ± 0,01	2,0	216,0 ± 1	0,89 ± 0,04
		5,0	220,0 ± 1	0,90 ± 0,03	3,0	213,0 ± 1	0,87 ± 0,03

Примітка. n = 3, P = 95 %

Таблиця 3.5

**Структурна в'язкість експериментальних зразків з етоксильованим амідом  
рапсової олії та кокамідом ДЕА**

№	Зразок та концентрація ПАР, %	Концентрація етоксильованого аміду рапсової олії	Структурна в'язкість, мПа·с (20 об/хв)	Концентрація кокаміду ДЕА	Структурна в'язкість, мПа·с (20 об/хв)
1	2	3	4	5	6
1	динатрій лауретсульфосукцинат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	3,0	119	1,0	130
		4,0	126	2,0	138
		5,0	134	3,0	142
2	натрій лауретсульфат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	3,0	123	1,0	136
		4,0	129	2,0	140
		5,0	136	3,0	148

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5	6
3	натрій міретсульфат – 10,0	3,0	120	1,0	129
	кокамідопропілбетаїн – 2,5				
	динатрій кокоамфодіацетат – 2,5	4,0	125	2,0	133
	молочна кислота (до рН 5,0-6,0)				
	вода очищена до 100,0	5,0	133	3,0	144
4	натрій лауроілсаркозинат – 10,0	3,0	115	1,0	120
	кокамідопропілбетаїн – 2,5				
	динатрій кокоамфодіацетат – 2,5	4,0	123	2,0	127
	молочна кислота (до рН 5,0-6,0)				
	вода очищена до 100,0	5,0	130	3,0	134
5	магній лауретсульфат – 10,0	3,0	119	1,0	129
	кокамідопропілбетаїн – 2,5				
	динатрій кокоамфодіацетат – 2,5	4,0	128	2,0	138
	молочна кислота (до рН 5,0-6,0)				
	вода очищена до 100,0	5,0	137	3,0	145

Примітка. n = 3, P = 95 %



З табличних даних виявлено, що за додавання до піномийних основ етоксильованого аміду рапсової олії та кокаміду ДЕА у двох випадках спостерігалось підвищення в'язкості. Проте з таблиці 3.5 видно, що саме додавання кокаміду ДЕА сприяло більшому загущенню всіх зразків за нижчих концентрацій проти етоксильованого аміду рапсової олії.

Проте на підставі отриманих значень з попереднього дослідження (піноутворювальної здатності) нами було вирішено на цьому етапі розробки піномийної основи вилучити з подальшого дослідження зразки з кокамідом ДЕА. Це пов'язано з нижчими показниками пінного числа та стійкості піни за рахунок вищих показників структурної в'язкості (утворювалась густа маса, яка втрачала здатність до плинності).

З огляду на вищезазначене для подальшого дослідження нами було обрано зразки із концентрацією етоксильованого аміду рапсової олії – 3,0 %, бо в концентрації 4,0 % показники мали невелику різницю, тому збільшення концентрації, на наш погляд, було не раціональним.

Для подальшої стабілізації показників піноутворювальної здатності та пом'якшення аніонних ПАР нами було додатково уведено суміш нейногенних ПАР – ПЕГ- 7 гліцерил кокоат / ПЕГ- 200 гліцерил пальмітат. Доцільно додавати цей детергент до рецептур, що містять сульфосукцинати, саркозинати й ацилглютамати, які важко загущуються за рахунок електролітного механізму загущення, тобто натрій хлоридом. Рекомендована концентрація обраного детергенту ПЕГ-7 гліцерил кокоат / ПЕГ-200 гліцерил пальмітат від виробника для розробки піномийних засобів для очищення шкіри голови та волосся складає 0,5 – 5,0 %.

ПЕГ-7 гліцерил кокоат / ПЕГ-200 гліцерил пальмітат додавали до досліджуваних піномийних основ за температури від 35 до 45 °С за низьких обертів змішувача. В експерименті було виявлено, що за додавання обраної ПАР у концентраціях від 2,5 до 5,0 % підвищувалась структурна в'язкість піномийних основ, а отримані основи мали незадовільні споживчі характеристики (вони були липкими та після відстоювання стали мутними).

Тому для подальшого дослідження нами було обрано такі концентрації ПЕГ-7 гліцерил кокоату / ПЕГ-200 гліцерил пальмітату – 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 % %. Результати експерименту наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Піноутворювальна здатність та структурна в'язкість досліджуваних зразків**

№	Зразок та концентрація ПАР, %	Концентрація ПЕГ-7 гліцерил кокоату та ПЕГ-200 гліцерил пальмітату	Структурна в'язкість, мПа·с (20 об/хв)	Пінне число, мм	Стійкість піни, ум. од
1	динатрій лауретсульфосукцинат – 10,0 кокамідпропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 етоксильований амід рапсової олії – 3,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	0,5	124	237,0 ± 1	0,93 ± 0,02
		1,0	136	241,0 ± 1	0,90 ± 0,03
		1,5	144	259,0 ± 1	0,92 ± 0,01
		2,0	150	257,0 ± 1	0,90 ± 0,02
2	натрій лауретсульфат – 10,0 кокамідпропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 етоксильований амід рапсової олії – 3,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	0,5	133	257,0 ± 1	0,92 ± 0,02
		1,0	139	260,0 ± 1	0,90 ± 0,02
		1,5	147	273,0 ± 1	0,91 ± 0,01
		2,0	156	279,0 ± 1	0,90 ± 0,03
3	натрій міретсульфат – 10,0 кокамідпропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 етоксильований амід рапсової олії – 3,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	0,5	130	273,0 ± 1	0,93 ± 0,01
		1,0	135	275,0 ± 1	0,91 ± 0,02
		1,5	140	282,0 ± 1	0,90 ± 0,03
		2,0	143	289,0 ± 1	0,90 ± 0,02
4	натрій лауроілсаркозинат – 10,0 кокамідпропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 етоксильований амід рапсової олії – 3,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	0,5	125	246,0 ± 1	0,93 ± 0,01
		1,0	133	251,0 ± 1	0,90 ± 0,02
		1,5	146	254,0 ± 1	0,91 ± 0,02
		2,0	150	260,0 ± 1	0,92 ± 0,02
5	магній лауретсульфат – 10,0 кокамідпропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 етоксильований амід рапсової олії – 3,0 молочна кислота (до рН 5,0-6,0) вода очищена до 100,0	0,5	129	230,0 ± 1	0,92 ± 0,01
		1,0	128	246,0 ± 1	0,90 ± 0,03
		1,5	135	243,0 ± 1	0,89 ± 0,03
		2,0	147	251,0 ± 1	0,91 ± 0,01

Примітка. n = 3, P = 95 %

За даними експерименту визначено, що додавання цього компонента практично не вплинуло на властивості структурної в'язкості досліджуваних основ, проте позначилось на піноутворювальній здатності зразків.

В усіх експериментальних зразків підвищилось значення піноутворювальної здатності, а саме, пінного числа. Однак нами було звернуто увагу на те, що за додавання до піномийної основи ПЕГ-7 гліцерил кокоату / ПЕГ-200 гліцерил пальмітату в концентрації 2,0 % майже у всіх експериментальних зразках спостерігалось зменшення показників як пінного числа, так і стійкості піни. На нашу думку, це пов'язано саме з процесом сольобілізації та впливу на розміщення, форми структури міцел, що утворились у системі.

За концентрації ПЕГ-7 гліцерил кокоату / ПЕГ-200 гліцерил пальмітату 1,0-1,5 % навпаки виявили підвищення пінного числа, проте одночасно з цим і зниження значення стійкості піни. Тому нами було вирішено обрати концентрацію ПЕГ-7 гліцерил кокоату / ПЕГ- 200 гліцерил пальмітату – 0,5 %, бо за такої концентрації досліджувані зразки мали найвищі показники стійкості піни, а значення пінного числа не надто відрізнялись від зразків із концентрацією ПЕГ-7 гліцерил кокоату / ПЕГ-200 гліцерил пальмітату 1,0-1,5 %.

Також на підставі літературних даних та рекомендації сучасних виробників піномийних засобів у склад розроблюваних піномийних основ нами було введено динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА, трилон Б). Ця речовина сприяє підвищенню стабільності системи. Крім того, вона практично не взаємодіє з органічними речовинами та водними розчинами ПАВ. Її часто додають до складу піномийних засобів, бо вона дозволяє регулювати утворення піни під час використання вод різної жорсткості. Рекомендована концентрація ЕДТА в піномийних засобах для очищення шкіри та волосся голови складає 0,2 % [146].

### **3.1.3 Мікроскопічний аналіз розроблених піномийних систем**

Сьогодні ринок пропонує широкий вибір шампунів як вітчизняних, так і закордонних виробників. Однак першочерговий вибір споживача засобів цієї групи базується на зовнішньому вигляді та органолептичних показниках

(колір, запах). Уже потім, під час наступних закупів уже враховують очищувальну та піноутворювальну здатності, схильність до утворення масиву піни, вплив на шкіру тощо [147, 148].

Наразі головна вимога споживачів піномийних засобів – це отримання густої та стійкої піни, тобто вона повинна бути щільною, дрібнодисперсною, кремоподібною, приємною на дотик, легко змиватися з поверхні шкіри та волосся, мати певну будову.

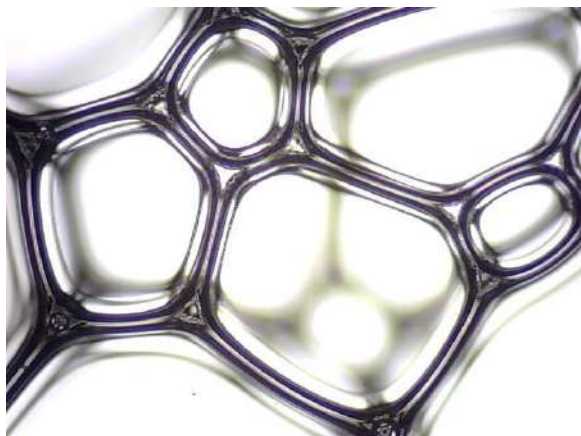
Тому наступним етапом нашого дослідження стало вивчення структури піни в розроблених піномийних основах. Це дослідження проводили за допомогою методу мікрофотографування, методику якого наведено в розділі 2.

Досліджувані зразки піномийних основ готували за вищенаведеною технологією. Головною умовою під час проведення дослідження є свіжоприготований масив піни, тому безпосередньо перед дослідженням утворювали його за допомогою ручного міксеру «Deluxe Cordless Mini Mixer» (Китай). Піну, яка утворилася, накладали на предметне скло та проводили її вивчення під мікроскопом.

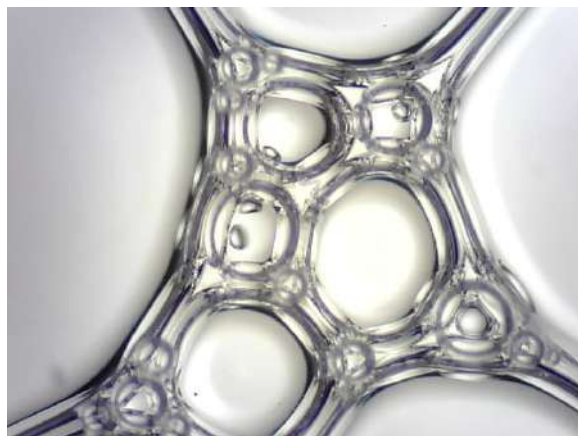
Піни – це грубодисперсні висококонцентровані системи, у яких дисперсною фазою є бульбашки газу, а дисперсійним середовищем – рідина у вигляді тонких плівок. Піни як дисперсні системи мають свої особливості, зумовлені властивостями дисперсної фази, дисперсійного середовища і межі розділу фаз між ними. Йдеться, зокрема, про зміну енергії Гіббса, міжфазний поверхневий натяг, форму бульбашок (сферична, поліедрична) [150 – 153].

Як відомо, структуру пін зумовлено співвідношенням об'ємів газової і рідкої фаз, залежно від якого комірки піни можуть мати сферичну або багатогранну (поліедричну) форму.

Аналізуючи отримані результати досліджень (рис. 3.1) масиву пін експериментальних зразків, виявили, що в зразках № 1 (динатрій лауретсульфосукцинат), № 2 (натрій лауретсульфат) та № 5 (магній лауретсульфат) до структури пін входять впорядковано розташовані газові бульбашки, з'єднані між собою в єдину структуру в об'ємі піни (псевдокристалічну систему).



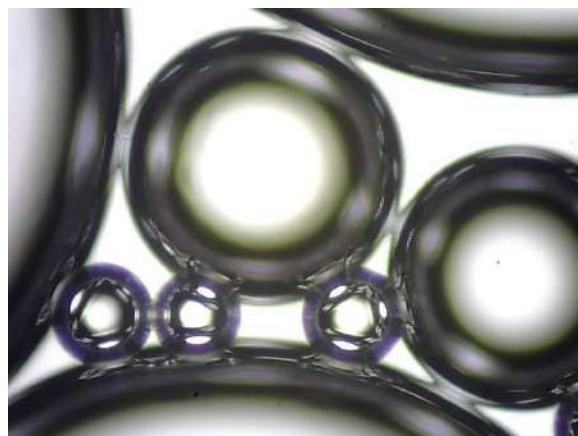
Зразок № 1 з динатрій  
лауретсульфосукцинатом



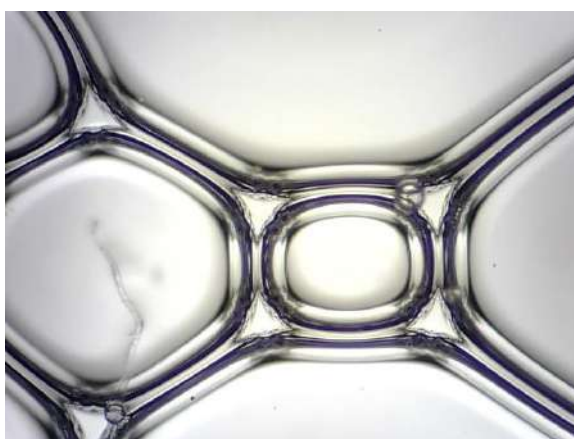
Зразок № 2 з натрій лауретсульфатом



Зразок № 3 з натрій міретсульфатом



Зразок № 4 з натрій  
лауроїлсаркозинатом

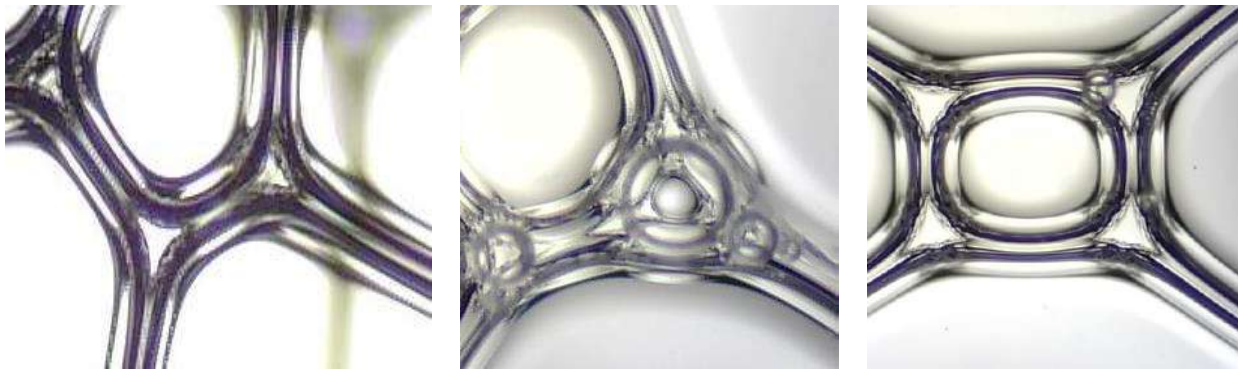


Зразок № 5 з магній лауретсульфатом

Рис. 3.1 Мікрофотографії пін експериментальних піномийних основ

Також нами виявлено, що бульбашки у цих зразках мають багатогранну (поліедричну) форму, а плівки бульбашок характеризуються відносно великою товщиною. Стан піни з багатограними комірками близький до рівноважного, тому такі піни володіють більшою стійкістю, ніж піни з кулястими комірками.

В одному каналі можуть сходитися тільки три плівки, розташовані під кутами  $120^\circ$ . Місця стику плівок (ребра багатогранника) характеризуються потовщеннями. У зоні зіткнення трьох плівок утворюється канал Плато-Гіббса (трикутник Плато, рис. 3.2).



Зразок № 1 з натрій лауретсульфосукцинатом

Зразок № 2 з натрій лауретсульфатом

Зразок № 5 з магній лауретсульфатом

Рис. 3.2 Канал Плато-Гіббса (трикутник Плато) в експериментальних піномийних зразках

У високократних пінах (це високостабільні піни, які утворюються за рахунок синтетичних ПАР, а також можуть існувати протягом певного часу – хвилин і навіть годин) поверхня каналу Гіббса-Плато близька до циліндричної, тобто має постійний перетин у вигляді трикутника з увігнутими сторонами, і тиск у ньому знижений проти тиску в осередках піни.

Спостерігали хаотичне положення бульбашок піни різного розміру, обсяг газової фази був невеликий, і плівки між бульбашками мали товсті стінки в досліджувальних зразках № 3 (натрій міретсульфат) та № 4 (натрій лауроїлсаркозинат). Бульбашки мали сферичну будову та відрізнялися високим вміс-

том рідини. У результаті цього масив піни, який утворився, був не стабільний, час життя піни дуже малий. Таку піну покваліфікують як метастабільну. Проте через швидке витікання рідини через канали Плато-Гіббса ми спостерігали майже миттєву коалесценцію (злиття кількох бульбашок в одну велику).

Розроблені піномийні основи з натрій міретсульфатом та натрій лауроїлсаркозинатом мали задовільні показники піноутворювальної здатності, але утворювали нестабільну піну, яка руйнувалася протягом короткого часу. Отже, на підставі отриманих даних для подальшого дослідження нами було обрано піномийні основи з динатрій лауретсульфосукцинатом, натрій лауретсульфатом та магній лауретсульфатом [154].

#### **3.1.4. Вивчення впливу $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, октопіроксу та гідроксіетилсечовини на фізико-хімічні показники піномийних систем**

Найчастіше в піномийних засобах поєднують компоненти, які необхідні для досягнення того чи іншого ефекту. Під час аналізу складів сучасних піномийних засобів, представлених на ринку України, нами було звернуто увагу на раціональне поєднання декількох аніонних ПАР в одній рецептурі. Це, на нашу думку, пов'язано саме зі зниженням подразнювальної дії аніонної ПАР за рахунок зниження їх загальної концентрації. Цей механізм здійснюється за рахунок утворення змішаних міцел, у результаті чого знижується критична концентрація міцелоутворення. Як результат – відбувається зменшення вмісту в розчині індивідуальних молекул аніонної ПАР, здатних викликати за використання подразнення шкіри [96, 101, 104].

Саме тому нами було вирішено зробити комбінацію деяких ПАР аніонного характеру та дослідити їх фізико-хімічні показники в поєднанні з іншими обраними ПАР (амфотерного та нейногенного характеру) (табл. 3.7).

До розроблених зразків вводили АФІ –  $\alpha$ -ліпоєву кислоту, октопірокс та гідроксіетилсечовину. Дослідження з обґрунтування оптимальних концентрацій обраних АФІ на підставі проведених біологічних та мікробіологічних досліджень наведено в підрозділах 3.3 та 4.3.

## Експериментальні зразки піномийних основ

№	Зразок та концентрація ПАР, %	Пінне число, мм	Стійкість піни, ум. од
1	2	3	4
1	динатрій лауретсульфосукцинат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 етоксильований амід рапсової олії – 3,0 ПЕГ-7 гліцерил кокоат та ПЕГ-200 гліцерил пальмітат – 0,5 Трилон Б – 0,2 Молочна кислота до рН 5,0-6,0 Вода очищена до 100,0	-	-
2	магній лауретсульфат – 10,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 етоксильований амід рапсової олії – 3,0 ПЕГ-7 гліцерил кокоат/ПЕГ-200 гліцерил пальмітат – 0,5 Трилон Б – 0,2 Молочна кислота до рН 5,0-6,0 Вода очищена до 100,0	<b>158,0</b>	<b>0,82</b>
3	натрій лауретсульфат – 5,0 магній лауретсульфат – 5,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 етоксильований амід рапсової олії – 3,0 ПЕГ-7 гліцерил кокоат / ПЕГ-200 гліцерил пальмітат – 0,5 Трилон Б – 0,2 Молочна кислота до рН 5,0-6,0 Вода очищена до 100,0	<b>173,0</b>	<b>0,84</b>
4	динатрій лауретсульфосукцинат – 5,0 магній лауретсульфат – 5,0 кокамідопропілбетаїн – 2,5 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 етоксильований амід рапсової олії – 3,0 ПЕГ-7 гліцерил кокоат / ПЕГ-200 гліцерил пальмітат – 0,5 Трилон Б – 0,2 Молочна кислота до рН 5,0-6,0 Вода очищена до 100,0	<b>132,0</b>	<b>0,85</b>



1	2	3	4
5	натрій лауретсульфат – 5,0 динатрій лауретсульфосукцинат – 5,0 динатрій кокоамфодіацетат – 2,5 етоксильований амід рапсової олії – 3,0 ПЕГ-7 гліцерил кокоат / ПЕГ-200 гліцерил пальмітат – 0,5 Трилон Б – 0,2 Молочна кислота до рН 5,0-6,0 Вода очищена до 100,0	<b>172,0</b>	<b>0,87</b>

Обрані АФІ потребували певної технології уведення до піномийної основи. У результаті вивчення розчинності октопіроксу та рекомендацій виробника цієї субстанції було зроблено висновок, що необхідно октопірокс змішати з невеликою кількістю води (70-80 °С). Отриману суспензію октопіроксу охолоджували до 35-40 °С та вводили безпосередньо до водного розчину аніонної ПАР.

Для прискорення розчинення  $\alpha$ -ліпоевої кислоти використовували водний розчин трометамолу у співвідношенні 1:2 [126, 155].

Гідроксіетилсечовину попередньо розчиняли в невеликій кількості води очищеної. Отриманий розчин додавали до піномийної основи.

Експериментальні зразки піномийних основ, наведені в табл. 3.7, готували за такою технологією: обрані аніонні ПАР у необхідній кількості розчиняли за низьких обертів змішувача (20 об/хв) за температури 35-40 °С. Після повного розчинення додавали суспензію октопіроксу та перемішували за тих же умов до повного розчинення АФІ. Потім поетапно за вищезазначеними умовами вводили кокамідопропілбетаїн, динатрій кокоамфодіацетат, етоксильований амід рапсової олії, ПЕГ-7 гліцерил кокоат / ПЕГ-200 гліцерил пальмітат та трилон Б. На останньому етапі вводили розчин  $\alpha$ -ліпоевої кислоти. Наприкінці коригували рівень рН за допомогою молочної кислоти до визначеного інтервалу 5,0-6,0. У результаті було отримано прозорі розчини жовтого кольору (за рахунок  $\alpha$ -ліпоевої кислоти). Результати вивчення впливу АФІ на піноутворювальну здатність експериментальних зразків подано в табл. 3.7.

Під час проведення експерименту було з'ясовано, що за додавання до розчину з динатрій лауретсульфосукцинатом розчину октопіроксу (зразок № 1) він не розчинився, а випав у білий осад. Тому з подальшого дослідження зразок № 1 було тут же вилучено.

Аналізуючи всі інші експериментальні зразки, виявили, що з уведенням до складу піномийних основ АФІ значення піноутворювальної здатності знизилось у всіх досліджуваних зразках. Проте найвищі показники піноутворення мали: зразок № 2 з магній лауретсульфатом (піне число 158,0 мм, стійкість піни – 0,82 ум.од), зразок № 3, а саме комбінація аніонних ПАВ натрій лауретсульфат /магній лауретсульфат (піне число 173,0 мм, стійкість піни – 0,84 ум.од) та зразок № 5 – натрій лауретсульфат /динатрій лауретсульфосукцинат (піне число 172,0 мм, стійкість піни – 0,87 ум.од).

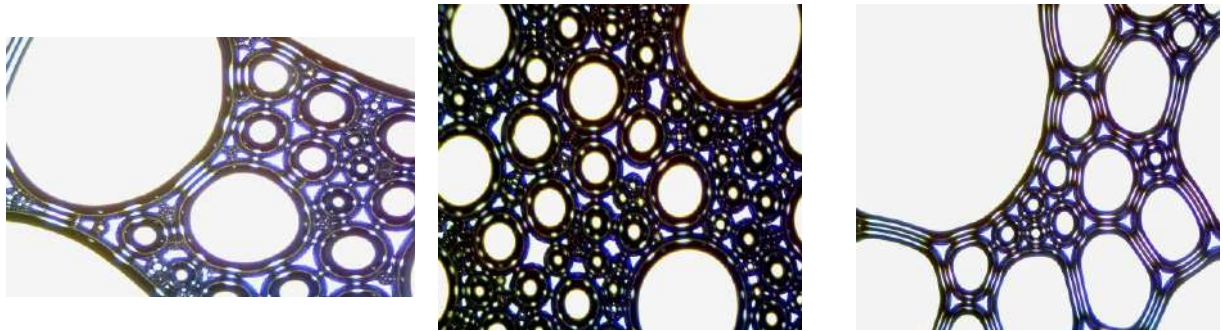
Зразок № 4 мав показник пінного числа (132,0) нижчий, ніж регламентовано чинною нормативною документацією (ДСТУ4315:2004 «Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся» – пінне число не менше 145,0, стійкість піни 0,8-1,0). Тому цей зразок також було вилучено з подальшого дослідження.

Наступним етапом нашої роботи стало вивчення структури піни в експериментальних зразках №№ 2, 3, 5. Це дослідження проводили за допомогою методу мікрофотографування.

Досліджувані зразки піномийних основ готували за наведеною технологією та безпосередньо перед дослідженням утворювали свіжоприготовлений масив піни, який поміщали на предметне скло, та проводили дослідження піни під мікроскопом.

З огляду на отримані дані можна стверджувати про те, що всі зразки пін мали впорядковано розташовані газові бульбашки, з'єднані між собою в єдину рівноважну структуру в обсязі піни (псевдокристалічну систему). Бульбашки мали багатогранну форму, а їхні плівки були відносно товстими. У місцях зіткнення плівок ми спостерігали канали Плато-Гіббса (рис. 3.3), поверхня яких була близькою до циліндричної, мала постійний перетин у ви-

гляді трикутника з увігнутими сторонами. Ця будова піни свідчила про її стабільну структуру та стійкість в усіх експериментальних зразках.



Зразок № 2 з магній  
лауретсульфатом

Зразок № 3 з натрій  
лауретсульфатом та  
магній лауретсульфатом

Зразок № 5 з натрій  
лауретсульфатом та динатрій  
лауретсульфосукцинатом

Рис. 3.3 Мікрофотографії пін експериментальних піномийних зразків

Проте нами було вилучено з подальших досліджень зразок № 5 (натрій лауретсульфат / динатрій лауретсульфосукцинат), попри його задовільні показники піноутворювальної здатності та будову піни. Це пов'язано з тим, що через тиждень зберігання у цього зразка з'явилося помутніння, яке спричинило його розшарування.

Зважаючи на отримані дані експерименту, для подальшого дослідження обрали зразки № 2 та № 3.

Особливість зразка № 2 полягала в тому, що до його складу входила більш м'яка ПАР аніонного характеру – магній лауретсульфат. Безумовно, у цьому випадку необхідно було б надати перевагу складу, до якого входить тільки магній лауретсульфат. Однак враховуючи, що ця сировина має високу собівартість, а також що ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка»» уперше впроваджує шампунь як ЛЗ, вирішили обрати для подальших досліджень зразок № 3, який має нижчу собівартість. Зразок № 3 мав задовільні досліджувані властивості, зокрема біологічну активність та небезпечність.

### 3.1.5. Вибір концентрації електроліту

Електроліти є класичними, доступними та ефективними згущувачами для розробки піномийних засобів, до складу яких входять аніонні ПАВ. Електроліти (натрій хлорид, амоній хлорид) застосовують не тільки для згущення піномийної системи, але й для контролю та забезпечення структурно-механічних властивостей готового продукту протягом передбачуваного терміну придатності. Зазвичай, раціонально використовувати сіль, яка має той же іон, що й основний аніонний детергент. Тому для стабілізації, покращення структурно-механічних властивостей шампуню було введено розчин натрій хлориду, концентрація якого варіювалась у межах, дозволених НД [97, 103, 146].

Регулювання в'язкості проводили класично на останньому етапі після регулювання рН. У деяких випадках коригування в'язкості проводять у два етапи до та після відстоювання готового продукту з повторним вимірюванням рівня рН.

З метою обґрунтування раціональної концентрації натрій хлориду було вивчено залежність структурної в'язкості зразків від концентрації натрій хлориду. Оптимальне значення структурної в'язкості класичних шампунів перебуває в інтервалі 4000-5000 мПа · с [45, 78, 102]. Розчин електроліту вводили після охолодження шампуню за кімнатної температури. Досліджувану концентрацію натрій хлориду та отримані значення в'язкості наведено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

#### Вивчення залежності структурної в'язкості зразків від концентрації натрій хлориду

№	Концентрація натрій хлориду, %	Структурна в'язкість, мПа · с (за 20 об/хв)
1	0,5	960
2	1,0	2540
3	1,5	3760
4	<b>2,0</b>	4690
5	2,5	5360
6	3,0	3680
7	3,5	1980

Як бачимо за даними табл. 3.8, зразки №№ 1 та 2 мали незадовільні значення структурної в'язкості. Це пов'язано з тим, що міцели мали сферичну структуру та не було досягнуто рівноваги. Оптимальне значення в'язкості ми спостерігали за концентрації натрій хлориду 2,0 та 2,5 % %. У цьому випадку було досягнуто рівноваги, а саме міцели сферичної форми перетворювались на міцели циліндричної форми. Після утворення циліндричні міцели не здатні до вільного переміщення, як сферичні, тому значення в'язкості різко збільшувалось.

Зразки №№ 3 та 6 мали граничне значення структурної в'язкості, тому їх було вилучено з нашого експерименту. У зразка № 7 спостерігали різке зниження структурної в'язкості, що пов'язано з перенасиченням системи електролітом, яке зазвичай спричинює розрідження системи та її помутніння. Під час виготовлення шампуню визначення в'язкості проводять двічі. Перше – одразу після приготування шампуню, друге – після відстоювання шампуню протягом доби. За потреби коригують значення в'язкості.

Отже, експериментально доведено, що оптимальною концентрацією натрій хлориду є діапазон від 2,0 до 2,5 %.

Необхідно пам'ятати, що під час виробництва шампуню в промислових умовах рекомендовано введення електроліту частинами, бо повне досягнення рівноваги компонентів піномийної системи потребує певного часу.

## **3.2 Мікробіологічне дослідження з вибору концентрації октопіроксу та консерванта**

### **3.2.1. Обґрунтування вибору концентрації октопіроксу**

Предметом вивчення була антимікробна активність зразків шампунів із різною концентрацією октопіроксу. Мікробіологічні дослідження проводили під керівництвом проф. Стрілець О. П. на базі лабораторії кафедри біотехнології НФаУ.

Одним із головних факторів розвитку СД є дріжджоподібний грибок роду *Malassézia fúrfur* (також *Pityrosporum ovale*), який є на шкірі в кожній

людини. Ці гриби локалізуються в середніх і поверхневих відділах рогового шару епідермісу, усередині і між роговими лусочками, а також у волосяних фолікулах на ділянках шкіри, що характеризуються підвищеним салолиденням (груди, спина, волосиста частина голови, завушна область, носогубні складки, надбрівні дуги, великі складки шкіри) [156]. Високоєфективною та протилупною субстанцією, яка добре себе зарекомендувала, особливо в розробках шампунів ще з 1977 року, є октопірокс. Октопірокс – це речовина з протигрибковою активністю, що чинить виражену дію на гриби роду *Malassezia* за рахунок регулювання зростання мікроорганізмів. Цей АФІ має позитивні технологічні властивості: добру розчинність у детергентах, синергізм з амфотерними ПАР.

Додатково вивчали антимікробну активність зразка з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою. Для цього дослідження було виготовлено низку експериментальних зразків піномийних систем з октопіроксом та  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою, концентрацію якої обґрунтовано в розділі 4. Також вивчали антимікробну активність піномийної основи без АФІ.

Для вивчення антимікробної активності отримано зразки піномийних засобів:

- ✓ зразок № 1 – піномийна основа;
- ✓ зразок № 2 – піномийна основа +  $\alpha$ -ліпоєва кислота (0,5 %);
- ✓ зразок № 3 – піномийна основа + октопірокс (0,25 %);
- ✓ зразок № 4 – піномийна основа + октопірокс (0,5 %);
- ✓ зразок № 5 – піномийна основа + октопірокс (0,75 %);
- ✓ зразок № 6 – піномийна основа + октопірокс (1,0 %).

Результати проведених досліджень з вивчення протимікробних властивостей піномийних засобів щодо різних культур мікроорганізмів наведено в табл. 3.9.

Дані таблиці 3.9 свідчать про те, що досліджувані зразки №3, 4, 5 і 6, які у складі мають октопірокс у різних концентраціях, виявляють широкий спектр протимікробної дії щодо використаних тест-штамів, а саме, до бакте-

рійних грам-позитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25293 і спорової культури *Bacillus subtilis* ATCC 6633), грам-негативних (*Escherichia coli* ATCC 25922 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) культур. А також чинять фунгіцидну дію щодо дріжджеподібного гриба роду Кандида – *Candida albicans* ATCC 885-653 і гриба *Aspergillus niger* ATCC 16404.

Таблиця 3.9

### Результати антимікробної активності зразків (n=5)

Зразок	Культури мікроорганізмів					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25293	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aerug.</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404
	Діаметри зони затримки зростання мікроорганізмів, мм					
№1	–	–	–	–	–	–
№ 2	–	–	–	–	–	–
№ 3	21,4 ± 0,5	19,6 ± 0,5	15,6 ± 0,5	13,8 ± 0,4	33,6 ± 0,5	32,6 ± 0,5
№ 4	29,6 ± 0,5	26,4 ± 0,5	21,4 ± 0,5	18,2 ± 0,4	42,2 ± 0,4	39,4 ± 0,5
№ 5	31,2 ± 0,4	27,4 ± 0,5	22,2 ± 0,4	19,6 ± 0,5	43,2 ± 0,4	40,2 ± 0,4
№ 6	31,6 ± 0,5	27,8 ± 0,4	22,8 ± 0,4	20,2 ± 0,4	43,8 ± 0,4	39,8 ± 0,4

Примітка. «–» – зона затримки зростання мікроорганізму відсутня.

Варто зазначити, що зразок № 1 (піномийна основа) і зразок № 2 (піномийна основа+  $\alpha$ -ліпоєва кислота) не виявляють антимікробної дії щодо всіх використаних культур тест-штамів як грам-позитивних і грам-негативних бактерій, так і культур грибів.

Експериментально визначено, що тест-штами мікроорганізмів культур грибів *Candida albicans* і *Aspergillus niger* є найбільш чутливими до всіх досліджуваних зразків № 3, 4, 5, 6 (діаметр зон затримки зростання культур перевищував 25 мм).

Зразок № 3 проявив помірну активність щодо грам-позитивних бактеріальних тест-культур *Staphylococcus aureus* (21,4 ± 0,5 мм), *Bacillus subtilis* (19,6 ± 0,5 мм), але щодо грам-негативних бактерій *Escherichia coli* і *Pseudomonas aeruginosa* цей зразок виявив слабку активність (15,6 ± 0,5 мм) і (13,8 ± 0,4 мм) відповідно (зони затримки зростання мікроорганізмів 11-15 мм).

Зразок № 4 проти зразків № 5 і 6 проявив більшу протимікробну дію щодо всіх використаних бактеріальних тест-культур: високу протимікробну активність щодо грам-позитивних бактерій *Staphylococcus aureus* ( $29,6 \pm 0,5$  мм), *Bacillus subtilis* ( $26,4 \pm 0,5$  мм) і помірну активність щодо грам-негативних культур *Escherichia coli* ( $21,4 \pm 0,5$  мм), *Pseudomonas aeruginosa* ( $18,2 \pm 0,4$  мм). Культури грибів *Candida albicans* і *Aspergillus niger* є високочутливими до дії піномийного засобу (зразок № 4), який має у складі октопірокс 0,5 % –  $42,2 \pm 0,4$  мм і  $39,4 \pm 0,5$  мм відповідно.

Зразки № 5 і № 6 також виявляють широкий спектр протимікробної дії, але значення антибактеріальної і протигрибкової активності значно не відрізняються від активності зразка № 4: щодо культури *Staphylococcus aureus* значення діаметру зони затримки зростання складає  $31,2 \pm 0,4$ ;  $31,6 \pm 0,5$  і  $29,6 \pm 0,5$  мм відповідно, *Bacillus subtilis*  $27,4 \pm 0,5$ ;  $27,8 \pm 0,4$  і  $26,4 \pm 0,5$  мм. Щодо грам-негативних бактерій активність зразків № 5, № 6 і № 4 складала *Escherichia coli*  $22,2 \pm 0,4$ ;  $22,8 \pm 0,4$  і  $21,4 \pm 0,5$  мм, *Pseudomonas aeruginosa*  $19,6 \pm 0,5$ ;  $20,2 \pm 0,4$  і  $18,2 \pm 0,4$  мм відповідно. Антифунгальна активність щодо *Candida albicans* для зразків № 4, № 5 і № 6 складає  $42,2 \pm 0,4$ ,  $43,2 \pm 0,4$  і  $43,8 \pm 0,4$  мм відповідно; для культури *Aspergillus niger* –  $39,4 \pm 0,5$ ,  $40,2 \pm 0,4$  і  $39,8 \pm 0,4$  мм відповідно. Тому на основі отриманих експериментальних даних для розробки складу піномийного засобу з октопіроксом оптимальною концентрація АФІ є 0,5 % і подальше збільшення її до 0,75 % (зразок № 5) і 1,0 % (зразок № 6) вважаємо недоцільним.

Варто зазначити, що проведені дослідження довели, що зразки піномийного засобу мають високу протигрибкову активність і виявляють помірну дію на грам-негативні бактерії.

Отже, отримані результати дослідів дозволили з'ясувати, що досліджувані зразки № 1 і № 2 не виявляють протимікробної дії щодо грам-позитивних, грам-негативних бактерійних культур та не володіють антифунгальною активністю. Зразки № 3, № 4, № 5 і № 6 піномийного засобу з октопіроксом у концентраціях 0,25 %, 0,5 %, 0,75 % і 1,0 % виявляють широкий спектр



антимікробної дії щодо грам-позитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25293 і спорової культури *Bacillus subtilis* ATCC 6633), грам-негативних (*Escherichia coli* ATCC 25922 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) бактеріальних культур, а також щодо культур грибів *Candida albicans* ATCC 885-653 і гриба *Aspergillus niger* ATCC 16404.

Експериментальні результати засвідчили, що зразок № 4 (концентрація октопіроксу 0,5 %) є найбільш перспективним для подальших досліджень з розробки складу та технології шампуню з протигрибковою дією.

### 3.2.2 Обґрунтування концентрації консерванта

Сьогодні для лікування різних дерматологічних захворювань все частіше як додаткові препарати використовують саме піномийні засоби, такі, як шампуні, гелі для душу, муси, бальзами тощо. Як відомо, до складу засобів цього напрямку, крім активних і допоміжних компонентів (детергенти, АФІ, гідротропи та ін.), також входить не менше 40-60 % води [90, 93, 98]. Піномийні засоби є сприятливим середовищем для розвитку патогенних мікроорганізмів у зв'язку з особливостями їх застосування (вологе приміщення, висока температура). З метою надійного інгібування зростання патогенних мікроорганізмів, що потрапили в засіб у процесі виробництва або під час використання, застосовують консерванти.

Основними факторами, що впливають на ефективність консерванта в піномийних засобах, є: розчинність у водній фазі і коефіцієнт розподілу між водною і міцелярною фазами; ступінь взаємодії з компонентами, зокрема гідролітична стабільність; ступінь дисоціації консерванта в певних умовах і показник рН середовища; дія кисню повітря; фотохімічна стабільність; ступінь взаємодій з матеріалом первинної тари [157 – 161].

Також консервант повинен володіти широким спектром антимікробної активності за досить низької концентрації, зберігати свої властивості протягом тривалого часу, не погіршуючи якісних показників майбутнього засобу. Крім того, він не повинен надавати подразнювальної і сенсibiliзувальної дії на шкіру й слизові оболонки [158 – 161, 163].

Для проведення дослідження було виготовлено експериментальні зразки з октопіроксом і консервантами, рекомендованими для піномийних засобів.

Склад цих зразків:

№ 1 – піномийна основа + октопірокс 0,5 %;

№ 2 – піномийна основа + октопірокс + (ніпагін 0,1 % + натрій бензоат 0,1 %);

№ 3 – піномийна основа + октопірокс + (феноксіетанол 0,5 %);

№ 4 – піномийна основа + октопірокс + (феноксіетанол 0,5 % + натрій бензоат 0,1 %);

№ 5 – піномийна основа + октопірокс + (ніпагін 0,1 % + феноксіетанол 0,5 %).

Перед дослідженням проводили досліди на відповідність ростових властивостей поживних середовищ (кількість виростих колоній за посіву відповідної кількості мікроорганізмів). Поживні середовища інокулювали малою кількістю тест-штамів мікроорганізмів ( $10$ - $10^2$  колонієутворювальних одиниць на мл середовища – КУО/мл). Вихідну культуру кожного із зазначених тест-мікроорганізмів пересівали на поверхню густого соєво-казеїнового живильного середовища для вирощування бактерій (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), а для вирощування грибів (*Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*) пересівали на густе живильне Сабуро-декстрозне середовище без додавання антибіотиків.

Результати досліджень наведено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

### Ростові властивості поживних середовищ

Тест-штами мікроорганізмів	Поживні середовища	Умови культивування		Висновок
		температура, °С	термін культивування	
1	2	3	4	5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	соєво-казеїновий агар	30-35 °С	24-72 години	морфологія колоній і клітин типова
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	соєво-казеїновий агар	30-35 °С	24-72 години	морфологія колоній і клітин типова

1	2	3	4	5
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	Сабуро- декстрозний агар	20-25 °С	24-120 годин	морфологія коло- ній і клітин типова
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	Сабуро- декстрозний агар	20-25 °С	24-120 годин	морфологія коло- ній і клітин типова

Дані, наведені в таблиці 3.10, демонструють, що всі культури мікроорганізмів відповідали таксономічному позначенню штаму, а морфологія колоній за культивування на поживних середовищах і морфологія клітин за мікроскопії є типовою, тож ростові властивості поживних середовищ відповідають вимогам.

Для приготування культур тест-мікроорганізмів робили висіви бактерій на поверхню щільного поживного соєво-казеїнового середовища, у випадку висіву грибів використовували Сабуро-декстрозне поживне середовище без додавання антибіотиків. Культури бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* інкубували у термостаті ТСО-80 за температури 30-35 °С протягом 18-24 год, культуру *Candida albicans* інкубували за температури 20-25 °С протягом 2-3 діб, культуру *Aspergillus brasiliensis* за температури 20-25 °С – 7 діб.

Для приготування суспензій бактеріальних культур і культури гриба *Candida albicans* мікробну масу змивали з поверхні поживного середовища стерильним суспендувальним розчином, що вміщує 9 г/л натрій хлориду Р, переносили в стерильну пробірку і доводили вміст мікроорганізмів до  $10^8$  клітин у мл. Для приготування суспензії культури *Aspergillus brasiliensis* використовували стерильний суспендувальний розчин, який містить 9 г/л натрій хлориду Р і 0,5 г/л полісорбату-80 Р і доводили вміст спор до  $10^8$  у мл. З кожної суспензії зразу після її приготування відбирали пробу і визначали кількість колонієутворювальних одиниць (КУО) у 1 мл кожної суспензії шляхом

прямого висіву на чашки Петрі на щільні поживні середовища, які використовували для початкового вирощування тест-культур.

До кожного зразка піномийної форми, що досліджується, вносили суспензію з вмістом тест-мікроорганізмів з навантаженням  $10^8$  КУО в 1 мл. У самому зразку мікробне навантаження мало становити від  $10^5$  КУО/мл до  $10^6$  КУО/мл.

Критерієм оцінювання ефективності антимікробних консервантів було визначення логарифму ( $\lg$ ) зменшення кількості життєздатних клітин мікроорганізмів за відповідний період зберігання після контамінації зразків. Згідно з вимогами ДФУ в препаратах для зовнішнього використання логарифм зменшення числа життєздатних клітин бактерій через дві доби повинен складати не менш 2-х, через 7 діб – не менш 3-х, а далі число життєздатних клітин бактерій не повинно збільшуватись. Логарифми зменшення числа життєздатних клітин грибів за 14 діб повинні складати не менше 2-х.

Після інокуляції зразків мікроорганізмами (навантаження  $10^5$  КУО/мл –  $10^6$  КУО/мл) їх ретельно перемішували для рівномірного розподілення мікроорганізмів, з кожного зразка відбирали проби: відразу після висівання та через певні інтервали часу (2 доби, 7, 14 і 28 діб), методом прямого посіву висівали на агаризовані поживні середовища на чашки Петрі для визначення кількості життєздатних мікроорганізмів і розрахування логарифму зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів.

Зразки піномийної форми з октопіроксом без консервантів № 1 було також інокульовано культурами мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, їх зберігали протягом 28 діб.

Результати проведених досліджень з антимікробної ефективності консервантів у зразках шампунів наведено в табл. 3.11.

**Результати дослідження антимікробної ефективності консервантів  
у досліджуваних зразках піномийного засобу**

Тест-культури мікроорганізмів	Консервант (концентрація, %)	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
1	2	3	4	5	6	7
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	№ 1	5,70	2/1,91	3/2,65	2,81	3,30
	№ 2 ніпагін 0,1 % + натрій бензоат 0,1 %	5,90	2/2,68	3/3,30	НВ	НЗ/НВ
	№3 феноксіетанол 0,5 %)	5,66	2/2,98	3 /4,05	НВ	НЗ/НВ
	№4 феноксіетанол 0,5 % + натрій бензоат 0,1 %)	5,74	2/3,30	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	№5 ніпагін 0,1 % + феноксі- етанол 0,5 %)	5,74	2/3,74	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	№1	5,40	2/0,99	3/1,28	1,50	2,15
	№2 ніпагін 0,1 % + натрій бензоат 0,1 %	5,80	2/2,20	3/3,23	НВ	НЗ/НВ
	№3 феноксіетанол 0,5 %)	5,90	2/2,70	3/3,59	НВ	НЗ/НВ
	№4 феноксіетанол 0,5 % + натрій бензоат 0,1 %)	5,70	2/2,84	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
	№5 ніпагін 0,1 % + феноксі- етанол 0,5 %)	5,82	2/3,03	3/ 4,44	НВ	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	№1	5,54	0,95	1,58	2/1,94	2,48
	№2 ніпагін 0,1 % + натрій бензоат 0,1 %	5,90	1,49	3,01	2/3,50	НЗ/НВ
	№3 феноксіетанол 0,5 %)	5,74	1,48	2,85	2/3,35	НЗ/НВ
	№4 феноксіетанол 0,5 % + натрій бензоат 0,1 %)	5,90	1,98	3,12	2/НВ	НЗ/НВ
	№5 ніпагін 0,1 % + феноксі- етанол 0,5 %)	5,74	2,57	3,57	2/НВ	НЗ/НВ

## Продовження табл. 3.11

1	2	3	4	5	6	7
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	№1	5,90	0,91	1,26	2/1,78	1,96
	№2 ніпагін 0,1 % + натрій бензоат 0,1 %	5,70	1,45	2,49	2/НВ	НЗ/НВ
	№3 феноксіетанол 0,5 %)	5,40	1,49	2,33	2/3,55	НЗ/НВ
	№4 феноксіетанол 0,5 % + натрій бензоат 0,1 %)	5,74	1,55	3,12	2/НВ	НЗ/НВ
	№5 ніпагін 0,1 % + феноксі- етанол 0,5 %)	5,70	2,01	3,21	2/НВ	НЗ/НВ

Примітки: 1. НВ – мікроорганізми не виявляються;

2. НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів.

Отримані експериментальні дані (табл. 3.11) свідчать про те, що зразки піномийного засобу з октопіроксом без консерванта №1 не відповідають вимогам ДФУ, тому що логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій (*Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*) менше 2,0 і 3,0 через 2 доби і 7 діб відповідно. Для клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках за вимогами ДФУ повинен бути не менше 2,0, а в зразках №1 спостерігаємо 1,94 (*Candida albicans*) і 1,78 (*Aspergillus brasiliensis*), що також не відповідає вимогам.

Отже, отримані результати доводять, що для отримання якісного піномийного засобу і тривалого його зберігання необхідно додавати до складу антимікробні консерванти. За даними літератури було обрано сучасні антимікробні консерванти – феноксіетанол, натрій бензоат, ніпагін. До складу зразків піномийного засобу додавали антимікробний консервант феноксіетанол 0,5 % (зразок №3) і комбінації консервантів: ніпагін 0,1 % – натрій бензоат 0,1 % (зразок №2); феноксіетанол 0,5 % – натрій бензоат 0,1 % (зразок №4); ніпагін 0,1 % – феноксіетанол 0,5 % (зразок №5). Комбінації консервантів підбирали таким чином, щоб були різні механізми протимікробної дії на

мікробну клітину і за мінімальних концентрацій консервантів був наявний антимікробний ефект.

Результати, наведені в табл. 3.11, свідчать про те, що після 2-х діб зберігання інокульованих зразків піномийного засобу з різними консервантами логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій культури *Staphylococcus aureus* був більше 2,0: для зразків з ніпагіном 0,1 % – натрій бензоатом 0,1 % (№ 2) він склав 2,68; з феноксіетанолом 0,5 % (№ 3) – 2,98; з феноксіетанолом 0,5 % – натрій бензоатом 0,1 % (№ 4) – 3,30 і для зразків з ніпагіном 0,1 % – феноксіетанолом 0,5 % (№ 5) – 3,74 [162].

Для культури *Pseudomonas aeruginosa* логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів для зразків з ніпагіном 0,1 % – натрій бензоатом 0,1 % (№2); з феноксіетанолом 0,5 % (№3); з феноксіетанолом 0,5 % – натрій бензоатом 0,1 % (№4) і для зразків з ніпагіном 0,1 % – феноксіетанолом 0,5 % (№5) склав 2,20, 2,70, 2,84, 3,03 відповідно. Логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій культури *Pseudomonas aeruginosa* для всіх зразків був більше 2,0, що відповідає вимогам ДФУ.

На 7-у добу життєздатні клітини мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* у зразках з консервантами феноксіетанол 0,5 % – натрій бензоат 0,1 % (№ 4), ніпагін 0,1 % – феноксіетанол 0,5 % (№ 5) не виділялися, у зразках з консервантом ніпагін 0,1 % – натрій бензоат 0,1 % (№ 2) логарифм зменшення клітин дорівнював 3,30, у зразках з консервантом феноксіетанол 0,5 % (№ 3) – 4,05, що відповідає вимогам ДФУ (за вимогами ДФУ логарифм зменшення повинен бути не менше 3,0). Водночас логарифм зменшення числа життєздатних клітин *Pseudomonas aeruginosa* у зразках з консервантами ніпагін 0,1 % – натрій бензоат 0,1 % (№ 2), феноксіетанол 0,5 % (№ 3), феноксіетанол 0,5 % – натрій бензоат 0,1 % (№ 4) і ніпагін 0,1 % – феноксіетанол 0,5 % (5) дорівнював 3,23; 3,59; 4,05 і 4,44 (за вимогами ДФУ повинно бути не менше 3,0), отже, отримані результати відповідають вимогам ДФУ.

На 14-у та 28-у добу інкубації в зразках піномийного засобу з октопіроксом з консервантами ніпагін 0,1 % – натрій бензоат 0,1 % (№ 2), феноксіетанол 0,5 % (№ 3), феноксіетанол 0,5 % – натрій бензоат 0,1 % (№ 4) і ніпагін

0,1 % – феноксіетанол 0,5 % (№ 5) життєздатних мікроорганізмів бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* не було виявлено.

Для клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках за вимогами ДФУ повинен бути не менше 2,0. Отримані результати засвідчили, що в зразках з консервантами феноксіетанол 0,5 % – натрій бензоат 0,1 % (№ 4) і ніпагін 0,1 % – феноксіетанол 0,5 % (№ 5) життєздатні клітини грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не було виявлено [163].

У зразках з консервантами ніпагін 0,1 %–натрій бензоат 0,1 % (№ 2) і феноксіетанол 0,5 % (№ 3) Lg зменшення числа життєздатних клітин *Candida albicans* склав 3,50 і 3,35 відповідно. Водночас щодо культури *Aspergillus brasiliensis* у цих зразках з ніпагіном 0,1 % – натрій бензоатом 0,1 % (№ 2) життєздатні клітини грибів *Aspergillus brasiliensis* не було виявлено, а в зразках з консервантом феноксіетанол 0,5 % (№3) на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин склав 3,55 (за вимогами ДФУ не менше 2,0).

На 28-у добу зберігання інокульованих зразків піномийного засобу життєздатні клітини грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не виділялися в жодному з зразків з усіма консервантами: ніпагін 0,1 % – натрій бензоат 0,1 % (№ 2), феноксіетанол 0,5 % (№ 3), феноксіетанол 0,5 % – натрій бензоат 0,1 % (№ 4) і ніпагін 0,1 % – феноксіетанол 0,5 % (№ 5).

Отже, проведені експерименти з використанням консерванта феноксіетанол 0,5 % (№3) і комбінацій консервантів ніпагін 0,1 %–натрій бензоат 0,1 % (№2), феноксіетанол 0,5 % – натрій бензоат 0,1 % (№ 4) і ніпагін 0,1 % – феноксіетанол 0,5 % (№5) у складі зразків нового піномийного засобу з октопіроксом засвідчили, що отримані результати для всіх зразків повністю відповідають вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів» до лікарських препаратів для зовнішнього застосування, тому вони є перспективними для подальших робіт зі створення піномийного засобу.

Варто зауважити, що найбільш прийнятним консервантом у результаті проведених досліджень видається комбінація ніпагін 0,1 %–феноксіетанол 0,5 % (№ 5), що зумовлено його більш високою антимікробною активністю у цій розробці [162, 163].



### 3.3 Визначення структурно-механічних властивостей шампуню

Відомо, що активні компоненти здатні змінювати значення реологічних параметрів, а також впливати на інші показники (рН, колоїдна стабільність, термостабільність), що потрібно враховувати під час розроблення піномийних засобів [100, 164, 165]. Вивчення структурно-механічних властивостей є одним із важливих етапів, тому що дає можливість прогнозувати поведінку піномийної основи під час технологічних операцій, екструзії з контейнера (флакона), а також під час нанесення на поверхню шкіри [137, 138, 166].

З метою вивчення типу течії та визначення тиксотропних властивостей нами було побудовано реограми досліджуваних основ з активними та допоміжними речовинами: піномийна основа; основа + 0,5 % октопірокс, основа + 0,5 %  $\alpha$ -ліпоева кислота; основа + 5,0 % гідроксіетилсечовина, основа + 0,1 % консервант, а також зразок готового шампуню. Ці реограми демонструють залежність напруги зсуву ( $\tau$ , Па) від градієнта швидкості ( $D\dot{\gamma}$ ,  $\text{c}^{-1}$ ) (рис. 3.4).

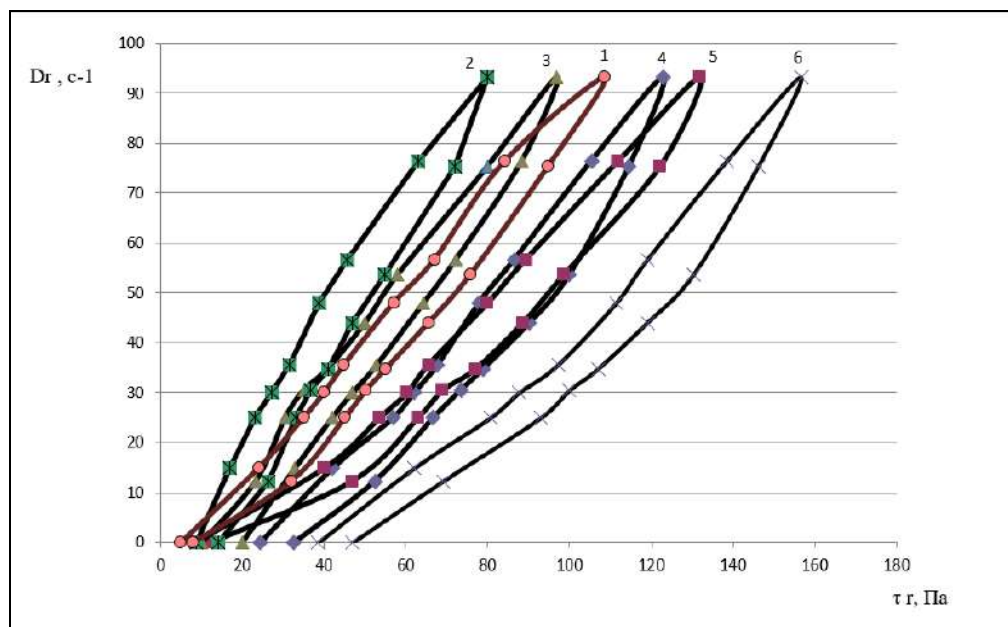


Рис. 3.4. Реограми піномийних основ: 1 – піномийна основа, 2 – піномийна основа з  $\alpha$ -ліпоевою кислотою, 3 – піномийна основа з октопіроксом, 4 – піномийна основа з гідроксіетилсечовиною, 5 – піномийна основа з консервантом, 6 – зразок готового шампуню.

Реопараметри визначали методом безперервного щораз більшого руйнування структури як функції напруги зсуву. Визначення проводили за збільшення числа обертів шпинделя з 20 до 100 об/хв, досягаючи постійної напруги зсуву за максимального числа обертів і подальшого зменшення числа обертів шпинделя [137, 166].

З рис. 3.4 видно, що зразки № 1 (піномийна основа), № 2 (основа +  $\alpha$ -ліпоева кислота – 0,5 %), № 3 (основа з октопіроксом – 0,5 %) характеризувалися наявністю нижньої межі текучості й псевдопластичним типом течії (у досліджуваному діапазоні градієнтів швидкості зсуву).

Вивчаючи зразки № 4 (основа з гідроксіетилсечовиною – 5,0 %), № 5 (основа з консервантом – 0,1 %) та № 6 (готова рецептура), спостерігали зростання значень реопараметрів (структурної в'язкості і нижньої межі текучості), наявність пластичних властивостей та незначних тиксотропних властивостей, про що свідчать петлі гістерезису на реограммі (рис. 3.4) [167].

Експеримент з вивчення залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву розроблених зразків засвідчив, що структурна в'язкість зразків № 4 (основа з гідроксіетилсечовиною – 0,05 %), № 5 (піномийна основа з консервантом) № 6 (зразок готового шампуню) та № 1 (піномийна основа) повільно зменшувалася зі зростанням градієнта швидкості зсуву (рис 3.5), проте особливо структурна в'язкість знижувалася в діапазоні від 20 до 34  $\text{с}^{-1}$ . Надалі структурна в'язкість змінювалася не так швидко, а за швидкості деформації від 60  $\text{с}^{-1}$  становила пряmolінійну залежність.

Вивчаючи розглядувану залежність (рис. 3.5) зразків № 2 (основа з  $\alpha$ -ліпоевою кислотою – 0,5 %) та № 3 (основа з октопіроксом – 0,5 %), з'ясували, що структурна в'язкість зменшувалася незначно, а саме, в діапазоні збільшення швидкості зсуву від 20 до 30  $\text{с}^{-1}$ . Далі структурна в'язкість змінюється не так інтенсивно, а за швидкості деформації від 60  $\text{с}^{-1}$  становить пряmolінійну залежність.

Визначені показники залежності величини структурної в'язкості від швидкості зсуву свідчать про більш рівномірний розподіл шампуню на пове-

рхні шкіри. Додавання до складу АФІ позначилося на значенні структурної в'язкості, проте на характер зменшення в'язкості від градієнта швидкості зсуву не мало значного впливу [124, 125, 127, 128].

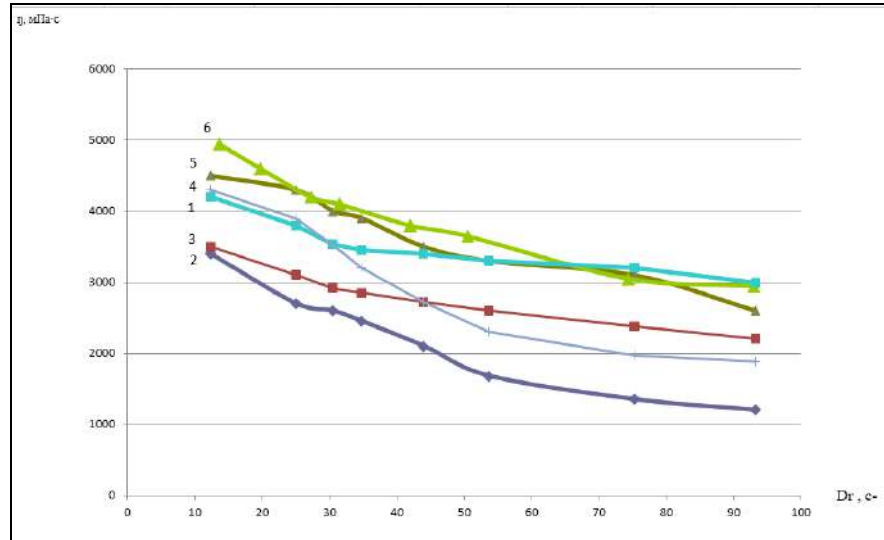


Рис. 3.5. Залежність структурної в'язкості піномийних зразків від швидкості зсуву: 1 – піномийна основа, 2 – піномийна основа з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою, 3 – піномийна основа з октопіроксом, 4 – піномийна основа з гідроксіетилсечовиною, 5 – піномийна основа з консервантом, 6 – зразок готового шампуню.

Отже, завдяки проведеним комплексним дослідженням було розроблено склад шампуню комплексної дії з октопіроксом,  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою та гідроксіетилсечовиною для лікування СД та догляду за шкірою голови в період ремісії захворювання під умовною назвою «Ліпо-пірокс» («ліпо» — ліпоєва кислота, «пірокс» – октопірокс).

Склад шампуню «Ліпо-пірокс» (%):

Октопірокс	0,5
$\alpha$ -ліпоєва кислота	0,5
Гідроксіетилсечовина	5,0
магній лауретсульфат	5,0
натрій лауретсульфат	5,0

етоксильований амід рапсової олії	3,0
кокамідопропілбетаїн	2,5
динатрій кокоамфодіацетат	2,5
натрій хлорид	2,0-2,5
Трометамол	1,0
ПЕГ-7 гліцерил кокоат / ПЕГ-200 гліцерил пальмітат	0,5
Феноксіетанол	0,5
динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти	0,2
ніпагін	0,1
молочна кислота (рН 5,0-6,0)	q.s.
вода очищена	до 100,0

### **3.4 Опрацювання технології шампуню за промислового виробництва**

Для опрацювання технології шампуню в промислових умовах необхідне обладнання, яке використовують під час виробництва МЛЗ. Варто зауважити, що реактор повинен бути оснащений вакуумом для запобігання утворення бульбашок повітря [167, 168].

Процес виготовлення шампуню складається зі стадії допоміжних робіт; стадій основного технологічного процесу ЛЗ; стадій пакування, маркування і відвантаження на склад готової продукції.

Послідовність введення інгредієнтів визначали відповідно до розроблених умов приготування шампуню, що своєю чергою впливає на ефективність ЛЗ. Швидкість розчинення ПАР, ко-ПАР та інших речовин, температурний режим та гомогенізацію тощо було визначено під час дослідження фармакотехнологічних показників шампуню.

Технологічний процес починається з приготування піномийної основи, а саме, послідовного розчинення у частині води очищеної аніонних ПАР (магній лауретсульфат, натрій лауретсульфат) за температури 35-40 °С, перемішування протягом 20 хв зі швидкістю 40 об / хв.

Паралельно готували водну суспензію октопіроксу за температури 70-80 °С. Після охолодження до 35-40 °С її додавали до суміші аніонних ПАР. За тих же умов після повного розчинення послідовно додавали: кокамідпропілбетаїн, динатрій кокоамфодіацетат, етоксильований амід рапсової олії, ПЕГ-7 гліцерил кокоат / ПЕГ-200 гліцерил пальмітат, ЕДТА.

В окремих ємностях готували водний розчин гідроксіетилсечовини та водний розчин трометамолу з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою. Потім послідовно вводили до реактора з піномийною системою отримані водні розчини АФІ. Після отримання однорідної прозорої системи вводили розчин молочної кислоти до значення рН (5,0-6,0). За тих же умов додавали консерванти ніпагін та феноксіетанол. На останньому етапі частинами додавали розчин натрій хлориду. У результаті було отримано однорідну, прозору в'язку масу жовтого кольору, без сторонніх домішок.

Технологічний процес виробництва цього засобу проводили з дотриманням необхідних санітарних правил і вимог, викладених у стандарті підприємства санітарних вимог з виробництва «Санітарна підготовка виробництва піномийних засобів».

За результатами проведених досліджень розроблено технологічну схему виробництва шампуню, наведену на рис. 3.6, що передбачає 12 стадій, із яких 10 стадій основного технологічного процесу та 2 стадії пакування.

### **Проведення технологічного процесу**

Усі технологічні операції проводять за увімкненої припливно-витяжної вентиляції, яку перемикають з економічного режиму роботи на робочий режим за 10-15 хв до початку роботи.

Уся сировина та матеріали надходять зі складу до цеху з аналітичними листами, які підтверджують їх відповідність НД, і з дозволом ВКЯ на використання. Під час перевірки сировини звертають увагу на її зовнішній вигляд, однорідність, а також цілісність пакування. Вода очищена надходить до цеху в закритих ємностях з дільниці отримання води очищеної і має бути використана протягом однієї доби.

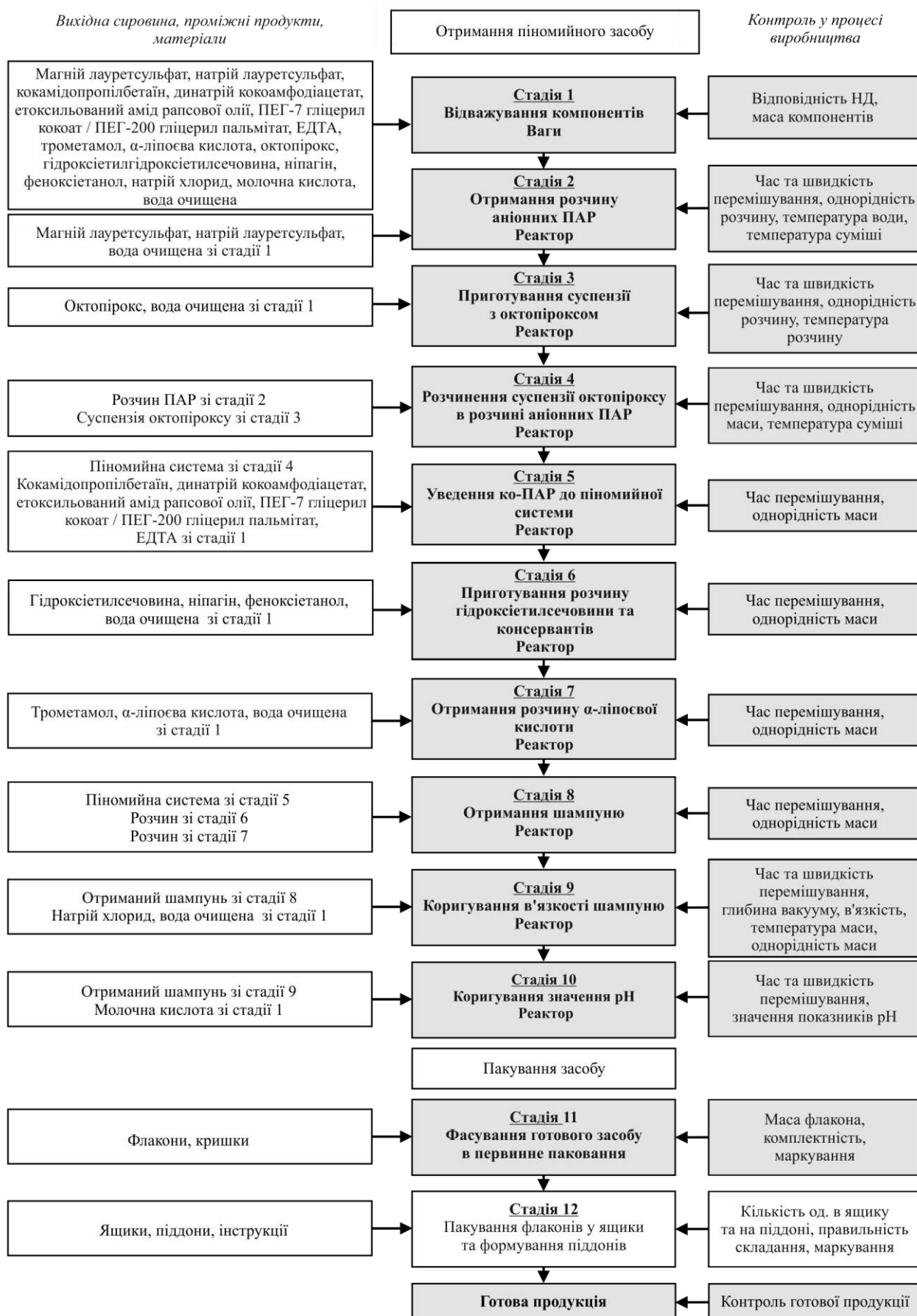


Рис. 3.6 Технологічна схема одержання шампуню

Контроль температури на всіх стадіях проводили за допомогою термометра, який вставляли в термогілзу реактора (межа вимірювання 0-100 °С, ціна поділки 10).

#### *Стадія 1. Відважування компонентів*

Після проходження вхідного контролю на вагах електронних АВ-10 відважують в окремі промарковані ємності необхідну кількість компонентів, зазначених у рецептурі. Ємності з відваженою сировиною щільно закорковують, прикріплюють до них етикетки із зазначенням найменування сировини, маси, номеру серії, дати, зміни, з підписами апаратника та майстра. Ємності з підготовленою сировиною транспортують на відповідні технологічні

#### *Стадія 2. Отримання розчину аніонних ПАР*

На стадії виготовлення піномийної основи до реактора в ємність (об'ємом 630 л, з якірним змішувачем, паровим контуром) завантажують розраховану кількість очищеної води (35-40 °С). Потім вручну через верхній завантажувальний люк завантажують компоненти: вода очищена, магній лауретсульфат, натрій лауретсульфат. Після повного завантаження реактора вмикають вакуум (глибина 0,5-0,8 МПа) та гомогенізують протягом 1-2 годин за допомогою якірного змішувача (20 об/хв) до отримання однорідної системи. Для покращення гомогенізації дозволено увімкнення роторно-пульсаційного апарата (РПА) на 2-5 хв під вакуумом. Під час диспергування потрібно контролювати, щоб струмінь розчину потрапляв на стінки реактора (у разі потрапляння струменя в масу відбувається сильне піноутворення).

#### *Стадія 3. Приготування суспензії з октопіроксом*

Відважену частину води очищеної (зі стадії 1) підігрівають до температури 70-80 °С в окремій ємності (неіржавка сталь, 15 л) змішують з відваженою кількістю октопіроксу (зі стадії 1). Змішування відбувається вручну за допомогою міксера (Stark HM-1350 PRO, Німеччина) протягом 10-15 хв до отримання однорідної суспензійної маси, без видимих згустків.

#### *Стадія 4. Розчинення суспензії октопіроксу в розчині аніонних ПАР*

Після охолодження до 35-40 °С через верхній завантажувальний люк під час роботи якірного змішувача (30-40 об/хв) повільно вводять суспензію

зі стадії 3 до реактора з розчином аніонних ПАР (стадія 2). Для покращення однорідності маси рекомендовано періодичне увімкнення РПА на 2-5 хв під вакуумом. Перемішують протягом 30-40 хв до отримання однорідної прозорої маси.

#### *Стадія 5. Уведення ко-ПАР до піномийної системи*

За тих же умов, що зазначено на стадії 4, послідовно відважені (стадія 1) компоненти вводять у реактор через завантажувальний люк: кокамідопропілбетаїн, динатрій кокоамфодіацетат, етоксильований амід рапсової олії, ПЕГ-7 гліцерил кокоат / ПЕГ-200 гліцерил пальмітат, ЕДТА. Гомогенізацію проводять протягом 1 год.

#### *Стадія 6. Приготування розчину гідроксіетилсечовини та консервантів*

В окремій ємності (неіржавка сталь, 20 л) зі стадії 1 у частині води очищеної (15-25 °С) розчинили відважену кількість гідроксіетилсечовини, ніпагіну, феноксіетанолу (стадія 1), які додавали послідовно, частинами. Змішування відбувається вручну за допомогою міксера протягом 10-15 хв. Після чого проводять візуальний контроль розчинення. Розчин повинен бути прозорим.

#### *Стадія 7. Отримання розчину $\alpha$ -ліпоєвої кислоти*

В окремій ємності (неіржавка сталь, 15 л) зі стадії 1 у частині води очищеної (15-25 °С) розчинили відважену кількість трометамолу (стадія 1), яку додавали частинами. Змішування відбувається вручну за допомогою міксера протягом 10-15 хв. Після повного його розчинення додавали відважену кількість  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти (стадія 1). Змішування здійснюють вручну за допомогою міксера протягом 30-40 хв, після чого проводять візуальний контроль розчинення. Розчин повинен бути прозорий, жовтого кольору.

#### *Стадія 8. Отримання шампуню*

У реактор з піномийною системою (стадія 5) за перемішування якірним змішувачем завантажують через нижній злив або за допомогою вакууму (глибина 0,5-0,8 МПа) розчини зі стадії 6 та стадії 7. Після повного завантаження реактора вмикають вакуум та проводять гомогенізацію протягом



1-2 години до отримання однорідної маси. Для покращення гомогенізації дозволено увімкнення РПА на 2-5 хв під вакуумом. Під час перемішування необхідно контролювати, щоб струмінь розчину потрапляв на стінки реактора (у разі потрапляння струменя в масу відбувається сильне піноутворення).

#### *Стадія 9. Коригування в'язкості шампуню*

Отриману масу (стадія 8) охолоджували до температури 15-25 °С та додавали частинами розчин натрій хлориду (стадія 1), паралельно відбирали проби та перевіряли значення в'язкості. Потім проводили візуальний контроль на однорідність отриманого розчину. Маса повинна бути прозорою, однорідною, без сторонніх вкраплень.

#### *Стадія 10. Коригування значення рН*

Молочну кислоту вводять у необхідній кількості безпосередньо в реактор і розмішують за допомогою якірного змішувача (35-40 об/хв) протягом 5-7 хв. Додатково відбирають зразки по 50 мл з середнього шару реактора за вимкненого змішувача для перевірки значення рН.

Контролюють однорідність отриманого шампуню. Маса повинна бути прозорою однорідною без сторонніх вкраплень, жовтого кольору; можлива наявність бульбашок повітря. Готовий засіб витримують під вакуумом без перемішування протягом 3 год для запобігання завітрюванню.

Після відстоювання шампуню вимірювали і за потреби коригували в'язкість. Можливе зберігання шампуню в реакторі протягом 48 год за температури не вище 25 °С. Потім передають на фасування.

#### *Стадія 11. Фасування готового засобу в первинне пакування*

Процес фасування шампуню у флакони ПЕТ (Ф.250/24-410/арт.03 «Глорія») по  $250 \pm 5$  % мл (ТУ У 25.2-19046619-012:2009) проводять на машині універсально-фасувальній (УФМ). Шампунь завантажують у бункер УФМ (приблизно 1/3 місткості). Після наповнення флакона заданою дозою вручну накручують кришки (диск-топ), потім флакони передають на операцію маркування та пакування у вторинну та транспортну тару.

### *Стадія 12. Пакування флаконів у ящики та формування піддонів*

Флакони із шампунем пакують вручну в картонні пачки, укладають у ящики. Кожен ящик із гофрованого картону без перегородки проходить автоматичне заклеювання. Сформовані ящики вручну складають на піддони для групового транспортування, унеможливаючи зісковзування з верхніх рядів.

*Критичні параметри:* кількість сировини, швидкість обертання змішувача, час змішування.

*Критичні операції:* відважування сировини, розчинення компонентів, регуляція в'язкості, регуляція рН.

*Параметри, які контролюють:* вага сировини, швидкість обертання змішувача, розчинення компонентів засобу, рівень рН, зовнішній вигляд засобу.

### **Висновки до розділу 3**

1. Досліджено піномийні системи з низкою детергентів аніонного, амфотерного та нейоногенного характеру з метою вибору оптимальної основи та концентрації речовин. Усі зразки оцінювали за органолептичними та фізико-хімічними показниками (пінне число, стійкість піни, значення рН, структура піни, структурна в'язкість тощо).

2. У результаті проведених технологічних, фізико-хімічних досліджень обґрунтовано послідовність введення октопіроксу,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, гідроксіетилсечовини до обраної піномийної основи. Доведено необхідність введення трометамолу, який впливає на розчинність  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти. На підставі проведеного мікроскопічного аналізу структур піни експериментальних зразків визначено, що вони мали псевдокристалічну систему, що свідчить про стабільну структуру піномийних систем.

3. Обґрунтовано доцільність використання електролітного механізму загущення за допомогою розчину натрій хлориду, який впливає на екструзійні властивості шампуню.

4. Мікробіологічними дослідженнями підтверджено раціональну концентрацію октопіроксу (0,5 %), яка виявляє високу антифунгальну та помірну протимікробну активність щодо грам-позитивних, грам-негативних бактерійних культур. Доведено необхідність додаткового введення консервантів ніпагіну (0,1 %) та феноксіетанолу (0,5 %).

5. На підставі проведених комплексних досліджень обґрунтовано раціональний склад шампуню під умовною назвою «Ліпо-пірокс» (%): магній лауретсульфат (5,0), натрій лауретсульфат (5,0), кокамідопропілбетаїн (2,5), динатрій кокоамфодіацетат (2,5), етоксильований амід рапсової олії (3,0), ПЕГ-7 гліцерил кокоат / ПЕГ-200 гліцерил пальмітат (0,5), динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,2),  $\alpha$ -ліпоева кислота (0,5), октопірокс (0,5), гідроксіетилсечовина (5,0), трометамол (1,0), натрій хлорид (2,0-2,5), ніпагін (0,1) та феноксіетанол (0,5), молочна кислота (рН 5,0-6,0) вода очищена (до 100).

6. Відповідно до умов промислового виробництва ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод “Червона зірка”» (м. Харків) розроблено технологічну схему одержання шампуню, обґрунтовано технологічні параметри його виготовлення, визначено оптимальні умови приготування, послідовність змішування, температурний режим тощо. Апробацію технології шампуню підтверджено актом від 27.11.2020 р.

*Матеріали проведеного дослідження, викладені в цьому розділі, опубліковано в таких працях автора:*

1. Baranova Inna, Zaika Sergei, Bezpala Yuliia, Roik Olena, Zaporozhska Svitlana, Shostak Liubov. Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. – 2020. – Vol 10, № 1. – P. 143-149.

2. Заїка С. В., Баранова І. І., Безпала Ю. О., Мартинюк Т. В. Обґрунтування складу піномийного засобу за допомогою методу мікрофотографування. *Фармацевтичний часопис*. – 2020. – № 1 (53). – С. 28-34.

3. Zaika S.V., Strilets O. P., Baranova I.I., Bezpala Yu. O., Martyniuk T. V. Research of antimicrobial activity of foaming products samples with octopirox. *Annals of Mechnikov Institute*. – 2020. – N 1. – P. 54-57.

4. Заїка С. В., Баранова І. І., Стрелец О. П., Мусозода С. М., Беспалая Ю. А. Обоснование выбора консервантов в шампуне с октопироксом для лечения себореи. *Наука и инновация*. – 2020. – №1. – С. 60-66. (Таджикистан).

5. Заїка С. В., Баранова І.І. Обґрунтування вибору консерванту при розробці протисеборейного піномийного засобу. *XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: матеріали конгресу*. Тернопіль: Укрмедкнига, 13-15 квіт., 2020. – С. 147.

6. Заїка С. В., Баранова І. І., Беспала Ю. О., Мартинюк Т. В. Реологічні та технологічні особливості виготовлення шампуню для лікування себорейного дерматиту. «*New trend sandun resolved issues of preventive and clinical medicine*»: materials of the International scientifican practical conference Conference proceedings. Lublin : «Izdevnieciba «BaltijaPublishing», September 25-26, 2020. P. – 86-90.

7. Заїка С. В., Беспала Ю. О., Баранова І. І. Фізико-хімічні дослідження піномийного засобу для чоловіків. *Topical issues of new medicines development: матеріали XXVII міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів*, Харків: НФаУ, 8-10 квіт., 2020. – С. 111.

8. Заїка С. В., Баранова І. І. Обґрунтування вибору детергентів різного типу при розробці протисеборейного засобу. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова*, Харків: НФаУ, 25 березня, 2020. С. 249-250.

## РОЗДІЛ 4

### РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ, ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

З огляду на склад, технологію та призначення розробленого піномийного засобу контроль його якості необхідно здійснювати відповідно до вимог статті ДФУ «М'які лікарські засоби для наскірнього застосування», зокрема потрібно дослідити такі показники: опис, ідентифікація, однорідність, рН, кількісне визначення, мікробіологічна чистота.

#### 4.1 Визначення органолептичних характеристик та рН шампуню

*Опис.* За зовнішнім виглядом розроблений засіб становить собою однорідну прозору гелеподібну масу жовтого кольору, без сторонніх домішок.

*Однорідність* визначали за методикою, наведеною у розділі 2. За візуальними спостереженнями шампунь – однорідна маса, без згустків.

*рН.* Враховуючи призначення розробленого шампуню та зважаючи на використання гелеутворювачів, введення яких зумовлює певне значення рН засобу, запропоновану ЛФ обов'язково контролюють за цим показником. Визначення рН проводили потенціометрично, відповідно до вимог ДФУ, 2.0, Т. 1, п. 2.2.3 за методикою, наведеною в розділі 2 [130].

Досліджуючи п'ять зразків гелю, отримали такі числові значення рН:  $6,80 \pm 0,22$ ;  $6,95 \pm 0,21$ ;  $6,74 \pm 0,10$ ;  $7,02 \pm 0,21$ ;  $6,66 \pm 0,11$  (n=5). Одержані результати дозволили запропонувати критерій для значення водневого показника гелю від 6,0 до 7,5.

##### 4.1.1 Розробка методик стандартизації шампуню

Необхідним напрямом створення ЛП є розробка методик контролю якості (МКЯ). За вимогами ДФУ потрібно проводити якісне та кількісне ви-

значення АФІ, що входять до складу засобу. Можливим є відхилення вмісту АФІ ( $\pm 5\%$ ) [130].

Для ідентифікації та кількісного визначення діючих сполук піномийного засобу (октопіроксу,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти) нами запропоновано використовувати метод ВЕРХ [169-174]. ВЕРХ є сучасним інструментальним методом аналізу, що дозволяє розділяти компоненти комбінованих лікарських препаратів і в такий спосіб здійснювати одночасне їх кількісне визначення та ідентифікацію з високою специфічністю і точністю [170, 173, 175]. У нашому випадку за таким методом розділяють октопірокс та  $\alpha$ -ліпоєву кислоту.

Для ідентифікації гідроксіетилсечовини використано специфічну аналітичну реакцію, а для кількісного визначення цієї речовини – метод об'ємного титрування.

Наявність усіх АФІ в готовому засобі та вплив ДР зумовлює необхідність валідації методів кількісного визначення.

#### **4.1.2 Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу**

Для ідентифікації та кількісного визначення  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти й октопіроксу було підбрано умови застосування обернено-фазної ВЕРХ (колонка, склад рухомої фази, довжина хвилі детектування), що дозволяють розділити зазначені АФІ між собою та іншими компонентами засобу, зокрема сечовиною. Для запобігання впливу деяких компонентів основи шампуню на результати аналізу запропоновано використовувати пре колонку [176 – 178].

*Ідентифікація.* На хроматограмі випробовуваного розчину (рис. 4.1), одержаній у тесті «Кількісне визначення», час утримування  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу має відповідати показникам хроматограми розчину порівняння (рис. 4.2).

*Кількісне визначення.* Кількісно  $\alpha$ -ліпоєву кислоту та октопірокс визначали за методом стандарту [173 – 175], використовуючи формулу (2.9) та площі піків  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу, отримані в результаті хрома-

тографування випробовуваного розчину (рис. 4.1) й розчину порівняння (рис. 4.2). Вміст  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу в 1 г шампуню має становити  $0,005 \text{ г} \pm 0,0005 \text{ г}$ .

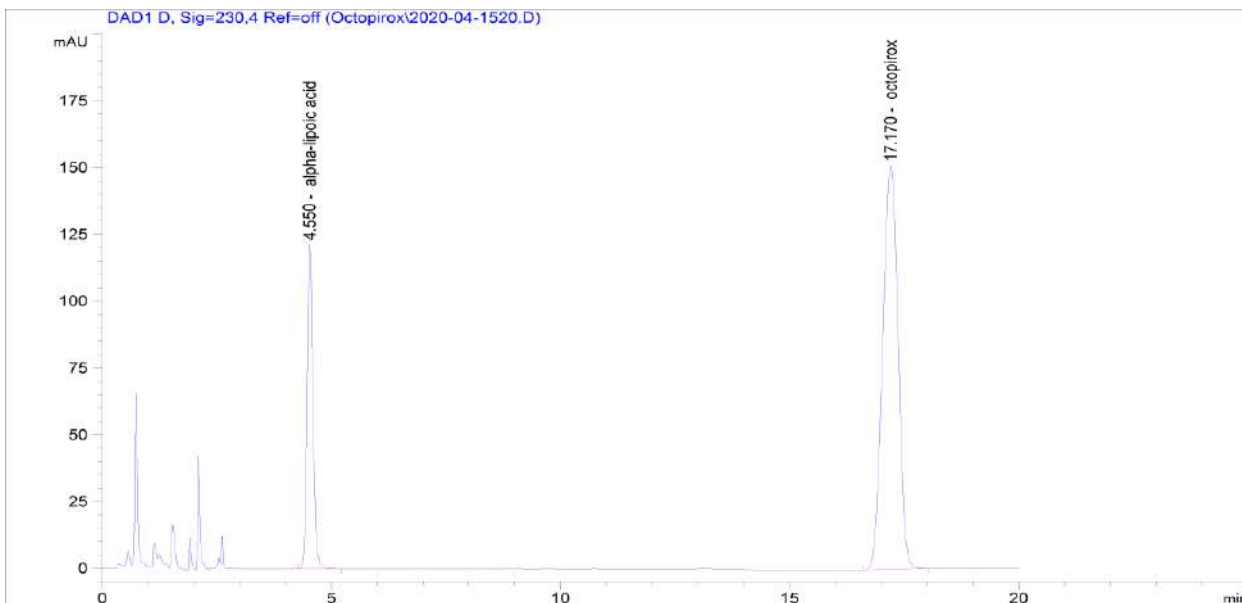


Рис. 4.1 Хроматограма випробовуваного розчину шампуню

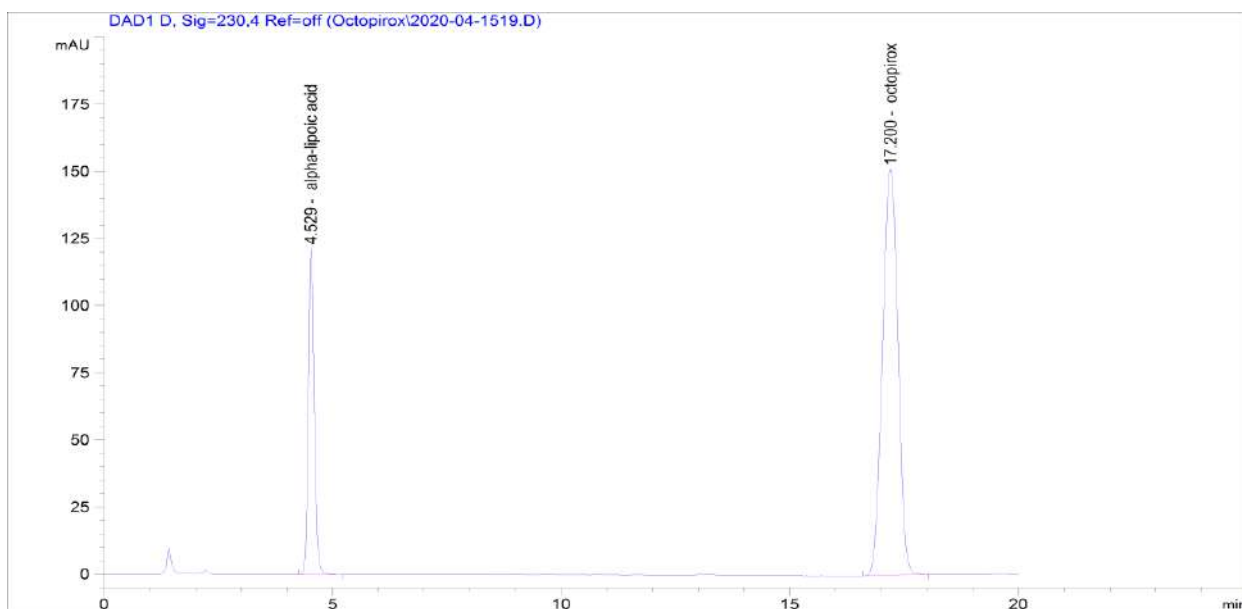


Рис. 4.2 Хроматограма розчину порівняння  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу

### 4.1.3 Досліджувані валідаційні характеристики для $\alpha$ -ліпоевої кислоти та октопіроксу

Нами було проведено валідацію методики кількісного визначення  $\alpha$ -ліпоевої кислоти та октопіроксу за такими параметрами, як специфічність, тест на придатність системи, лінійність, правильність та точність (прецизійність), межа виявлення, межа кількісного визначення.

#### 1. Специфічність:

– на хроматограмі *випробовуваного розчину* піки  $\alpha$ -ліпоевої кислоти та октопіроксу не повинні збігатися з часом утримування інших піків. Інші піки не повинні заважати визначенню  $\alpha$ -ліпоевої кислоти та октопіроксу;

– час утримування  $\alpha$ -ліпоевої кислоти та октопіроксу на хроматограмі *випробовуваного розчину* має збігатися з часом утримування основних піків на хроматограмі *розчину порівняння*.

#### 2. Лінійність, точність та правильність.

Вивчають залежність «уведено/виявлено» на 5 концентраціях стандартного розчину, які рівномірно охоплюють діапазон від -20 % до +20 % від  $\alpha$ -ліпоевої кислоти та октопіроксу в шампуні. Залежність повинна мати лінійний характер. Точність та правильність оцінюють за результатами 5 вимірювань, виконаних за цією методикою.

#### 3. Діапазон застосування методики.

Діапазон застосування визначають за даними, отриманими під час вивчення лінійності, точності та правильності.

#### 4. Придатність хроматографічної системи.

У процесі валідації мають виконуватись вимоги придатності хроматографічної системи, розраховані за піками компонентів на хроматограмі *розчину порівняння*.

Параметр	Діапазон нормування
Коефіцієнти розділення піків	Не менше 10,0.
Ефективність колонки (кількість теоретичних тарілок)	Не менше 2000.
Коефіцієнт симетрії	Не більше 2,0.
Відносне стандартне відхилення	Має відповідати вимогам ДФУ 2.2.46,N.



### 5. Робасність.

Робасність – це стійкість хроматографічної системи до невеликих, заданих аналітиком змін в умовах аналізу. Варіювання умов хроматографування проводять відповідно до ЄФ, змінюючи температуру термостатування колонки в межах  $30 \pm 5$  °С.

Повинні витримуватись вимоги до придатності хроматографічної системи.

### Результати валідаційних досліджень.

#### Вимірювальна техніка

- Хроматограф рідинний «Agilent 1200 3D LC System» (свідоцтво про перевірку робочого засобу вимірювальної техніки 84946/1 чинне до 16.10.2021р.) у складі:

№	Назва блока	№ моделі (кат.)	Серійний номер
1	QuatPump (насос)	G1311B	DEAB710707
2	ALS (автосамплер)	G1329B	DEAAC27115
3	ColComp (термостат колонки)	G1316A	DEACN29166
4	DAD (детектор)	G1315D	DEAAX06031

- Колонка з неіржавкої сталі розміром 150×4,6 мм, заповнена сорбентом октадецилсилільним для хроматографії, з розміром частинок 5 мкм.

- Ваги лабораторні аналітичні «Mettler Toledo», зав. № В 433924003, свідоцтво про перевірку робочого засобу № 87273/12 чинне до 23.10.21 р.

- Мірний посуд класу А.

**Специфічність.** Готують такі розчини згідно з методикою кількісного визначення (пробопідготовка):

*Розчин порівняння.* 0,050 г (точна наважка) *СЗ α-ліпоєвої кислоти* та 0,050 г (точна наважка) *СЗ октопіроксу* поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у суміші *ацетонітрил для хроматографії Р / вода для хроматографії Р (50/50, об/об)*, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та перемішують. 2,0 мл отриманого розчину поміщають у

мірну колбу місткістю 10 мл, доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до позначки та перемішують.

*Випробовуваний розчин.* Близько 1,00 г (точна наважка) препарату поміщають у мірну колбу ємністю 100 мл, додають 40 мл суміші *ацетонітрил для хроматографії Р / вода для хроматографії Р (50/50, об/об)*, ретельно перемішують до отримання однорідної суміші, доводять об'єм розчину ацетонітрилом до позначки та перемішують. Фільтрують отриманий розчин крізь тефлоновий мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм.

*Оцінка результатів:*

– на хроматограмі *випробовуваного розчину* інші піки не збігаються з часом утримування піків  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу і не заважають визначенню  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу;

– час утримування  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу на хроматограмі *випробовуваного розчину* збігається з часом утримування основних піків на хроматограмі *розчину порівняння* відповідно.

**Висновок:** Методика специфічна.

З урахуванням отриманих даних лінійність, правильність та точність (прецизійність) методики визначали за модельними розчинами без додавання допоміжних речовин.

***Лінійність, точність (прецизійність) та правильність.***

Готують 5 модельних розчинів стандартних зразків  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу в діапазоні концентрацій від -20 % до +20 % (80 %, 90 %, 100 %, 110 %, 120 %) від номінальної концентрації відповідно  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу в препараті.

*Опис методики валідації.*

Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.2.29 методом ВЕРХ.

*Випробовуваний розчин.* Близько 1,00 г (точна наважка) препарату поміщають у мірну колбу ємністю 100 мл, додають 40 мл суміші *ацетонітрил для хроматографії Р / вода для хроматографії Р (50/50, об/об)*, ретельно пе-

ремішують до отримання однорідної суміші, доводять об'єм розчину ацетонітрилом до позначки та перемішують. Фільтрують отриманий розчин крізь тефлоновий мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм.

*Розчин порівняння.* 0,050 г (точна наважка) *СЗ α-ліпоєвої кислоти* та 0,050 г (точна наважка) *СЗ октопіроксу* поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у суміші *ацетонітрил для хроматографії Р / вода для хроматографії Р (50/50, об/об)*, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та перемішують. 2,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до позначки та перемішують.

Хроматографічну систему вважають придатною, якщо виконано такі вимоги:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піками компонентів на хроматограмі *розчину порівняння*, має бути не менше 2000 теоретичних тарілок;
- ступінь розділу піків має бути не менше 10,0;
- коефіцієнт симетрії піків, розрахований за піками компонентів з хроматограм *розчину порівняння*, має бути не більше 2,0.

Результати досліджень подано в таблицях 4.1 – 4.10 та у вигляді рисунків (4.3 та 4.4) залежності  $y = Ax + B$ , де  $x$  – кількість досліджуваного компонента, у відсотках від номінального значення, у модельній суміші («уведено»);  $y$  – кількість досліджуваного компонента, у відсотках від номінального значення («виявлено»).

Вимоги до вільного члена  $A$  визначають або критерієм статистичної незначущості, або критерієм практичної незначущості.

Критерій статистичної незначущості:

$$\left| \bar{X} - 100 \right| \leq \frac{\Delta_{X,r}}{\sqrt{5}} \cdot 100\% = \bar{\varepsilon}.$$

Критерій практичної незначущості:

$$\left| \bar{X} - 100 \right| \leq \Delta_{As} \cdot 0.32 = 1.0\%.$$

Вимоги до коефіцієнта кореляції:  $R \geq 0,998$ .

Точність методики визначали в процесі дослідження лінійності як збіжність 5 визначень вмісту досліджуваного компонента в модельному розчині з вмістом, які близькі до номінального. Результати досліджень подано у вигляді таблиці метрологічних характеристик.

Однобічний довірчий інтервал не повинен перевищувати максимально припустиму невизначеність результатів аналізу ( $\Delta_{As}=1.6$ ):

$$\Delta_{x,r} \cdot 100\% = S_r \cdot t(P,v) \cdot 100\% = \varepsilon \leq 1.6,$$

де:  $S_r$  – відносне стандартне відхилення, розраховане для відношення уведено/виявлено;

$t$  – однобічний коефіцієнт Стьюдента для імовірності 95 % і відповідного числа ступенів свободи.

Число ступенів свободи в нашому випадку дорівнює  $v = n - 1$ , де  $n$  – кількість вимірювань (розмір вибірки). Дисперсію ( $S^2$ ) обчислювали за формулою:

$$S^2 = \frac{\sum_1^n x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2}{v},$$

де  $\bar{x} = \frac{\sum_1^n x_i}{n}$  – середнє значення вибірки.

Напівширину довірчого інтервалу ( $\Delta^x$ ) для одиничного визначення та для середнього результату ( $\Delta^{\bar{x}}$ ) обчислювали за формулами:

$\Delta^x = t(P,v) \cdot S$ ,  $\Delta^{\bar{x}} = t(P,v) \cdot S_{\bar{x}}$ , де  $t(P,v)$  – коефіцієнт Стьюдента для однобічного розподілу та ймовірності справжнього визначення величини ( $\mu$ ) – 95%,  $S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$  – стандартне відхилення середнього результату, а  $S = \sqrt{S^2}$ .

Відносні невизначеності результату окремого визначення і середнього результату отримали за відношеннями:

$$\varepsilon = \frac{\Delta x}{\bar{x}} \cdot 100\% \text{ та } \bar{\varepsilon} = \frac{\Delta \bar{x}}{\bar{x}} \cdot 100\% \text{ відповідно.}$$

Правильність оцінюють на основі даних лінійності та характеризують за двома критеріями: статистичної і практичної незначущості.

**Результати кількісного визначення  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти  
в модельних сумішах**

Модельні суміші, % $\alpha$ -ліпоєвої кислоти від номінального вмі- сту	Введено, % (X)	Виявлено, % (Y)	Введено/ виявлено, %
80	80.2	80.1	99.88
90	90.2	90.4	100.22
100	100.1	100	99.90
110	110.1	110.3	100.18
120	119.9	120.2	100.25
<b>Середнє</b>			100.09

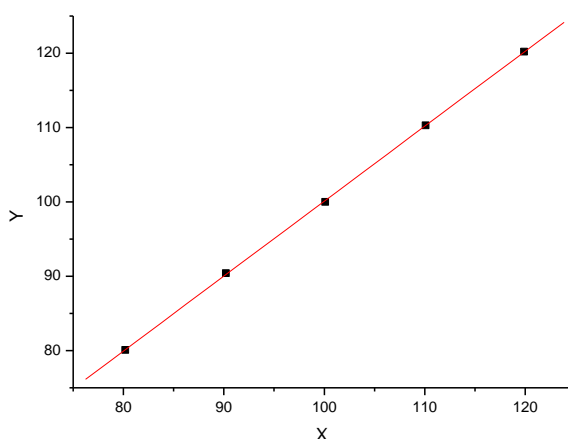


Рис. 4.3 Залежність наведених значень для  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти

**Результати перевірки лінійності  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти**

Характеристика	Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Оцінка результатів
Лінійність	A	-0,30	$\leq 0,17$	$\leq 0,39$	витримуються за двома критеріями
Лінійність	R	0,99996	$> 0,998$	-	витримуються

Таблиця 4.3

**Результати статистичної обробки кількісного визначення  
 $\alpha$ -ліпоєвої кислоти**

$x_i$	n	v	$\bar{x}$	$S^2$	S	$S\bar{x}$	$\Delta x$	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon, \%$	$\bar{\varepsilon}, \%$
99,88 100,22 99,90 100,18 100.25	5	4	100,09	0,0334	0,1827	0,0816	0,3895	0,1739	0,39	0,17

Таблиця 4.4

**Результати перевірки точності  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти**

Характеристика	Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Оцінка результатів
Точність	$\varepsilon$	0,39	$\leq 3,2$	-	витримуються

Таблиця 4.5

**Результати перевірки правильності  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти**

Характеристика	Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Оцінка результатів
Правильність	$ \bar{X} - 100 $	0,09	$\leq 0,39$	$\leq 0,5$	витримуються за двома критеріями

Таблиця 4.6

**Результати кількісного визначення октопіроксу в модельних сумішах**

Модельні суміші, % октопіроксу від номінального вмісту	Введено, % (X)	Виявлено, % (Y)	Введено/ виявлено, %
80	79.8	80.0	100.25
90	89.9	90.2	100.33
100	100.2	99.9	99.70
110	110.1	110.3	100.18
120	120.2	119.8	99.67
<b>Середнє</b>			100.03

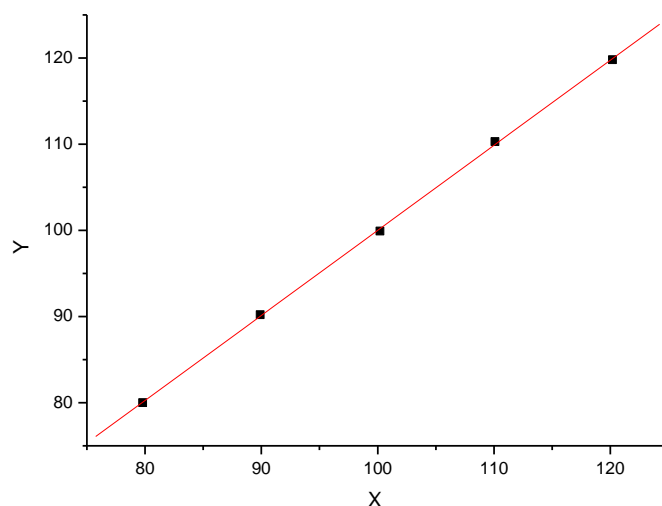


Рис. 4.4 Залежність наведених значень для октопіроксу

Таблиця 4.7

**Результати перевірки лінійності октопіроксу**

Характеристика	Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Оцінка результатів
Лінійність	A	0,59	$\leq 0,30$	$\leq 0,68$	витримуються за двома критеріями
Лінійність	R	0,99987	$>0,998$	-	витримуються

Таблиця 4.8

**Результати статистичної обробки кількісного визначення октопіроксу**

$x_i$	n	v	$\bar{x}$	$S^2$	S	$S\bar{x}$	$\Delta x$	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon, \%$	$\bar{\varepsilon}, \%$
100,25 100,33 99,70 100,18 99,67	5	4	100.03	0,1010	0,3178	0,1419	0,6775	0,3025	0,68	0,30

Таблиця 4.9

**Результати перевірки точності октопіроксу**

Характеристика	Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Оцінка результатів
Точність	$\varepsilon$	0,68	$\leq 3,2$	-	витримуються

### Результати перевірки правильності октопіроксу

Характеристика	Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Оцінка результатів
Правильність	$ \bar{X} - 100 $	0,07	$\leq 0,30$	$\leq 0,5$	витримуються за двома критеріями

#### *Діапазон застосування методики*

Діапазон застосування визначають за даними, отриманими під час вивчення лінійності, точності та правильності. Діапазон застосування методики від 80 % до 120 % від номінального вмісту  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу відповідно.

#### *Придатність хроматографічної системи*

Придатність хроматографічної системи розраховують за хроматограмами розчинів порівняння. Вимоги до придатності хроматографічної системи витримуються.

#### *Робасність*

*Оцінювання робасності проводили на стадії розробки методики.*

Варіювання температурного режиму ( $\pm 5\text{C}^0$ ) не викликає суттєвих змін у придатності системи до кількісного визначення  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та октопіроксу в препараті.

З'ясовано, що методика задовольняє вимогам до параметрів лінійності, правильності та точності і може бути застосована для контролю якості препарату.

#### **4.1.4 Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення гідроксіетилсечовини**

Ідентифікацію гідроксіетилсечовини проводять за характерною для цієї речовини аналітичною реакцією утворення осаду з нітратною кислотою. Кількісне визначення гідроксіетилсечовини в складі розробленого шампуню проводили методом об'ємного титрування [171 – 174, 178, 179].



*Ідентифікація.*

Для цього близько 1 г ЛЗ повільно розчиняють у 20 мл дистильованої води очищеної в хімічному стакані об'ємом 50 мл, додають 0,5 г калій броміду, перемішують до повного розчинення та почергово двічі екстрагують 20 мл дихлорметану (нижній шар) та двічі — 20 мл гексану (верхній шар) з використанням ділильної лійки на 50 мл. 10,0 мл отриманого водного розчину переносять до пробірки об'ємом близько 20 мл та додають 0,5 мл концентрованої нітратної кислоти. Спостерігають виділення кристалічного осаду нітрату гідроксіетилсечовини, що важко розчиняється у воді.

*Кількісне визначення.*

2,0 г (точна наважка) препарату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 70 мл дистильованої води, перемішують та доводять до позначки дистильованою водою. За допомогою піпетки відбирають 10 мл розчину, переносять у конічну колбу з притертим корком на 100 мл, приливають 20,00 мл 0,0167 моль/л (0,1 н.) розчину  $\text{KBrO}_3$ , додають 2 г  $\text{KBr}$  та 2,5 мл 1 моль/л  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , перемішують, колбу закорковують і витримують 20 хв за 40 °С. Потім розчин охолоджують, швидко доливають 8 мл 1 моль/л  $\text{NaOH}$  і знову за частого перемішування витримують протягом 20 хв за 40°С. Охолоджують, додають 2 г  $\text{KI}$  та 25 мл 1 моль/л  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , колбу закорковують, ретельно перемішують і через 15 хв титрують 0,1 моль/л стандартним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  з додаванням крохмалю наприкінці титрування. Паралельно проводять контрольний дослід (за відсутності досліджуваного розчину гідроксіетилсечовини). За різницею результатів титрувань (кількістю вільного бромиду, необхідного для окиснення аналіту) розраховують вміст гідроксіетилсечовини. 1,00 мл 0,0167 моль/л (0,1 н.) розчину  $\text{KBrO}_3$  відповідає 0,002002 г  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ .

Вміст гідроксіетилсечовини (г) в 1 г препарату розраховують за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot 0,002002 \cdot 100,00 \cdot 1}{m_n \cdot 10,00}, \quad (2.10)$$

де:  $V_0$  – об'єм 0,1 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений у контрольному досліді, мл;

$V$  – об'єм 0,1 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений у робочому досліді, мл;

$m_n$  – наважка препарату, г;

10,00 – об'єм досліджуваного водного розчину гідроксіетилсечовини, взятий на аналіз, мл;

100 – об'єм мірної колби;

0,002002 – титр 0,1н. розчину  $KBrO_3$  за визначуваною речовиною, г/мл.

Вміст гідроксіетилсечовини в 1 г шампуню має бути  $0,05 \text{ г} \pm 0,005 \text{ г}$ .

### **Досліджувані валідаційні характеристики для гідроксіетилсечовини.**

Валідації підлягають такі валідаційні характеристики:

#### ***1. Лінійність, точність та правильність.***

Вивчають залежність «уведено – виявлено» на 5 концентраціях стандартного розчину, які рівномірно охоплюють діапазон від -20 % до +20 % від гідроксіетилсечовини в шампуні. Залежність повинна мати лінійний характер. Точність та правильність оцінюють за результатами 5 вимірювань, виконаних за цією методикою.

#### ***2. Діапазон застосування методики.***

Діапазон застосування визначають за даними, отриманими під час вивчення лінійності, точності та правильності.

### **Результати валідаційних досліджень**

#### **Вимірювальна техніка**

- Ваги лабораторні аналітичні «Mettler Toledo», зав. № В 433924003, свідоцтво про перевірку робочого засобу № 87273/12 чинне до 23.10.21 р.
- Мірний посуд класу А.

#### ***Лінійність, точність та правильність.***

Готують 5 модельних розчинів стандартного зразка гідроксіетилсечовини в діапазоні концентрацій від -20 % до +20 % (80 %, 90 %, 100 %, 110 %, 120 %) від номінальної концентрації гідроксіетилсечовини в препараті.

Результати досліджень подано в таблицях 4.11 – 4.15 та у вигляді рисунку (4.5) залежності  $y = Ax + B$ , де  $x$  – кількість гідроксіетилсечовини, у відсот-

ках від номінального значення, у модельній суміші («уведено»);  $y$  – кількість гідроксіетилсечовини, у відсотках від номінального значення («виявлено»).

Вимоги до вільного члена  $A$  визначають або критерієм статистичної незначущості, або критерієм практичної незначущості.

Критерій статистичної незначущості:

$$\left| \bar{X} - 100 \right| \leq \frac{\Delta_{X,r}}{\sqrt{5}} \cdot 100\% = \bar{\varepsilon}.$$

Критерій практичної незначущості:

$$\left| \bar{X} - 100 \right| \leq \Delta_{As} \cdot 0.32 = 1.0\%.$$

Вимоги до коефіцієнта кореляції:  $R \geq 0,998$ .

Точність методики визначали в процесі дослідження лінійності як збіжність 5 визначень вмісту гідроксіетилсечовини в модельному розчині з вмістом, які близькі до номінального. Результати досліджень подано у вигляді таблиці метрологічних характеристик (табл. 4.11 – 4.15).

Однобічний довірчий інтервал не повинен перевищувати максимально припускну невизначеність результатів аналізу ( $\Delta_{As} = 1.6$ ):

$$\Delta_{X,r} \cdot 100\% = S_r \cdot t(P, \nu) \cdot 100\% = \varepsilon \leq 1.6,$$

де:  $S_r$  – відносне стандартне відхилення, розраховане для відношення уведено/виявлено;

$t$  – однобічний коефіцієнт Стьюдента для імовірності 95 % і відповідного числа ступенів свободи.

Число ступенів свободи в нашому випадку дорівнює  $\nu = n - 1$ , де  $n$  – кількість вимірювань (розмір вибірки). Дисперсію ( $S^2$ ) обчислювали за формулою:

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2}{\nu},$$

де  $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$  – середнє значення вибірки.

Напівширину довірчого інтервалу ( $\Delta^x$ ) для одиничного визначення та для середнього результату ( $\Delta^{\bar{x}}$ ) обчислювали за формулами:

$\Delta x = t(P, \nu) \cdot S$ ,  $\Delta \bar{x} = t(P, \nu) \cdot S \bar{x}$ , де  $t(P, \nu)$  – коефіцієнт Стюдента для од-  
нобічного розподілу та ймовірності справжнього визначення величини ( $\mu$ ) –  
95%,  $S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$  – стандартне відхилення середнього результату, а  $S = \sqrt{S^2}$ .

Відносні невизначеності результату окремого визначення і середнього  
результату отримали за відношеннями:

$$\varepsilon = \frac{\Delta x}{\bar{x}} \cdot 100\% \text{ та } \bar{\varepsilon} = \frac{\Delta \bar{x}}{\bar{x}} \cdot 100\% \text{ відповідно.}$$

Правильність оцінюють на основі даних лінійності та характеризують  
за двома критеріями: статистичної і практичної незначущості.

Таблиця 4.11

**Результати кількісного визначення гідроксіетилсечовини  
в модельних сумішах**

Модельні суміші, % гідроксіетилсечовини від номінального вмісту	Введено, % (X)	Виявлено, % (Y)	Введено/ виявлено, %
80	80.10	80.00	100.13
90	90.30	90.20	100.11
100	100.30	100.10	100.20
110	110.20	110.15	100.05
120	120.40	120.40	100.00
<b>Середнє</b>			100.10

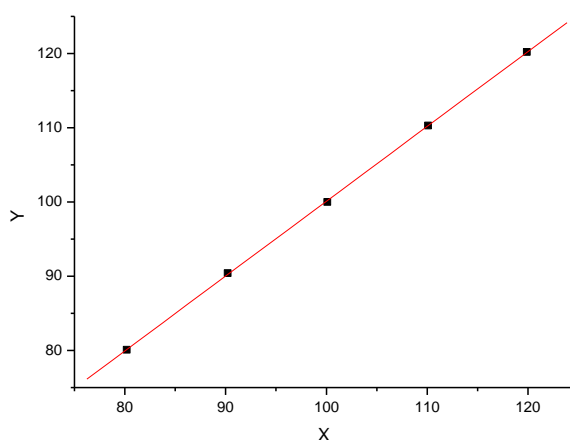


Рис. 4.5 Залежність наведених значень для гідроксіетилсечовини.

Таблиця 4.12

**Результати перевірки лінійності гідроксіетилсечовини**

Характеристика	Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Оцінка результатів
Лінійність	A	-0,33	≤0,17	≤0,39	витримуються за двома критеріями
Лінійність	R	0,99996	>0,9925	-	витримуються

**Висновок:** методика має лінійний характер.

Таблиця 4.13

**Результати статистичної обробки кількісного визначення гідроксіетилсечовини**

$x_i$	n	v	$\bar{x}$	$S^2$	S	$S\bar{x}$	$\Delta x$	$\Delta \bar{x}$	$\varepsilon, \%$	$\bar{\varepsilon}, \%$
100,13 100,11 100,20 100,05 100,00	5	4	100,10	0,0294	0,1047	0,0622	0,1776	0,0339	0,27	0,17

Таблиця 4.14

**Результати перевірки точності гідроксіетилсечовини**

Характеристика	Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Оцінка результатів
Точність	$\varepsilon$	0,27	≤1.6	-	витримуються

Таблиця 4.15

**Результати перевірки правильності гідроксіетилсечовини**

Характеристика	Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Оцінка результатів
Правильність	$ \bar{X} - 100 $	0,10	≤0,23	≤0,5	витримуються за двома критеріями

### *Діапазон застосування методики.*

Діапазон застосування визначають за даними, отриманими під час вивчення лінійності, точності та правильності. Діапазон застосування методики від 80 % до 120 % від номінального вмісту гідроксіетилсечовини.

З'ясовано, що методика задовольняє вимогам до параметрів лінійності, правильності та точності і може бути застосована для контролю якості препарату.

## **4.2 Вивчення стабільності шампуню під умовною назвою «Ліпо-пірокс» під час зберігання**

На підставі проведених комплексних методів, які відповідають вимогам ДФУ, 2 вид., нами було визначено та досліджено показники якості, що увійшли до проєкту МКЯ на лікарський засіб «Ліпо-пірокс».

Крім того, до розробленого проєкту МКЯ було внесено вимоги до первинного пакування лікарського засобу: розфасовують шампунь «Ліпо-пірокс» у флакони ПЕТ (Ф.250/24-410/арт.03 «Глорія») по  $250 \pm 5$  % мл (ТУ У 25.2-19046619-012:2009) [179].

Специфікацію лікувального шампуню під умовною назвою «Ліпо-пірокс» наведено в табл. 4.16 за проєктом МКЯ.

Опис. Однорідна прозора в'язка маса жовтого кольору, без сторонніх домішок. Зовнішній вигляд має відповідати вимогам ДФУ, 2 вид. [130].

Однорідність. Шампунь має бути однорідним, не можна допустити наявність бульбашок повітря. Визначення проводять за методикою ДФУ, 2 вид. [130].

рН. Величину рН шампуню вимірюють згідно з ДФУ, 2 вид, п. 2.2.3, потенціометрично. рН препарату має бути від 5,0 до 7,5 [130].

### Специфікація шампуню під умовною назвою «Ліпо-пірокс»

Показник	Допускні межі	Методи контролю
<b>Властивості</b>		
1. Опис	Однорідна, прозора в'язка маса жовтого кольору, без сторонніх домішок	Органолептичний ДФУ, вид. 2
<b>2. Ідентифікація</b>		
α-ліпоєвої кислоти октопіроксу	Час утримання основних піків на хроматограмах випробовуваного розчину, отриманого в розділі «Кількісне визначення», має збігатися з часом утримання піків α-ліпоєвої кислоти та октопіроксу на хроматограмах розчину порівняння	МКЯ п. 6.1 (ДФУ 1.0, п. 2.2.29, 2.2.46 N) метод ВЕРХ
гідроксіетилсечовини	Час утримання основних піків на хроматограмах випробовуваного розчину, отриманого в розділі «Кількісне визначення», має збігатися з часом утримання піків гідроксіетилсечовини на хроматограмах розчину порівняння	МКЯ п. 6.2 (ДФУ 1.0, п. 2.2.29, 2.2.46 N) метод ВЕРХ
<b>Випробування</b>		
3. Мікробіологічна чистота	У препараті допускним є загальне число життєздатних непатогенних мікроорганізмів (не > 100 аеробних бактерій і грибів сумарно), відсутність бактерій родин <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Saureus</i> в 1 г препарату	ДФУ, вид.2, Т.1, п.5.1.4.
4. рН 10 % розчину	Від 5,0 до 6,0	ДФУ, вид. 2, Т.1, п.2.2.3.
5. Маса вмісту упаковки	Маса вмісту шампуню в кожному окремому флаконі повинна бути від 200 ± 4,5 % (191 мл до 209 мл)	МКЯ п. 6 (відповідно до ОСТ 64-492-85)
<b>6. Кількісне визначення</b>		
Вміст:  α-ліпоєвої кислоти октопіроксу гідроксіетилсечовини	В 1 г препарату:  від 19,50 мг до 20,25 мг від 47,5 до 52,5 мг від 0,95 до 1,05 мг	МКЯ п. 7 (ДФУ 1.0, 2.2.29 та 2.2.46 N) метод ВЕРХ
<b>7. Піноутворювальна здатність</b>		
пінне число, не менше ніж	145,0	МКЯ п. 8
стійкість піни	0,8-1,0	
<b>8. Масова частка аніонних ПАР</b>		
не більше ніж, %	15,0	МКЯ п. 9
<b>9. Масова частка хлоридів</b>		
не більш ніж, %	6,0	МКЯ п. 10

Маса вмісту пакування. З огляду на особливості застосування препарату маса ПЕТ-флакона становить  $250 \pm 5,0$  %. Згідно з ТУ У 25.2-19046619-012:2009 маса вмісту одного флакона повинна бути від  $200 \pm 4,5$  % (191 мл до 209 мл) від номінальної маси. Маса вмісту кожного флакона має бути від 191 мл до 209 мл, середня маса вмісту десяти флаконів має бути від 191 мл до 209 мл [180].

Мікробіологічна чистота. Випробовування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2 вид., п. 5.1.4 [130]. У препараті можна допустити загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) в 1 г. Не можна допустити наявності 1 г ентеробактерій і деяких інших грам-негативних бактерій, а також *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* в.

Ідентифікація. Наявність  $\alpha$ -ліпоевої кислоти, октопіроксу та гідроксіетилсечовини в препараті перевіряють методом ВЕРХ. На хроматограмах випробовуваного розчину шампуню час утримування двох основних піків має збігатися з часом утримування цих піків на хроматограмі розчинів порівняння з точністю  $\pm 2$  % (ДФУ, 2 вид., 2.2.29) [130].

Кількісне визначення. Визначення кількісного вмісту  $\alpha$ -ліпоевої кислоти, октопіроксу та гідроксіетилсечовини запропоновано проводити одночасно, методом ВЕРХ. Опис методики й умов хроматографування наведено в 2 розділі.

Масова частка аніонних ПАР у розробленому засобі була в межах 3,7–3,8 %, масова частка хлоридів залишилася в межах 1,7–1,8 %. Під час дослідження піноутворювальної здатності було визначено, що пінне число шампуню перебувало в межах 149,0–154,0 мм, а стійкість піни – 0,94–0,96 ум. од.

Одним із важливих показників розробленого препарату є герметичність контейнера. Перевірку герметичності закупорювання тари проводять таким чином: зразки наповнюють водою та закорковують обраним засобом. Поміщують у вакуум-камеру з вакуумметром закупорювальним засобом донизу, підклавши під зразок фільтрувальний папір, та витримують за тиску 6,7 кПа



протягом 5 хв. Результати дослідження засвідчили, що жодний з 10 флаконів не давав патьоків води на фільтрувальному папері.

Мікробіологічна чистота. Випробовування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2 вид., п. 5.1.4. У розробленому шампуні можна допустити загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) в 1 г. Не можна допустити наявності ентеробактерій, деяких інших грам-негативних бактерій, а також *S. aureus* та *Ps. aeruginosa* в 1 г.

Для дослідження стабільності і визначення терміну придатності шампуню «Ліпо-пірокс» було виготовлено 3 серії препарату в ПЕТ-флаконах по 250 мл та закладено на зберігання. Контроль проводили одразу після приготування та кожні 3 місяці протягом 27 місяців за показниками, які наведено у специфікації. Результати досліджень подано в таблиці 4.17. Виявлено, що протягом всього терміну зберігання за температури 15–25 °С всі показники якості шампуню не виходили за допускні межі.

У процесі зберігання колір, запах, однорідність шампуню не змінювалися. Доведено, що протягом зберігання кількісний вміст АФІ в шампуні залишався в допускних межах. Результати досліджень дозволяють виснувати, що розроблений шампунь відповідає вимогам ДФУ та специфікації впродовж усього терміну зберігання за зазначеного температурного режиму [181, 182].

Лікувальний шампунь під умовною назвою «Ліпо-пірокс» зберігають в оригінальному первинному пакуванні в сухому, захищеному від світла та вологі місці за температури не вище 25 °С. Термін придатності препарату становить 2 роки.

Таблиця 4.17

**Оцінка органолептичних та фізико-хімічних показників розробленого шампуню «Ліпо-пірокс»  
у процесі зберігання**

Номер серії	Термін придатності, місяці	Показники та вимоги МКЯ												
		Опис	Ідентифікація октопіроксу та $\alpha$ -ліпоевої кислоти	Ідентифікація гідроксietилсечовини	рН	Мікробіологічна чистота	Кількісний вміст $\alpha$ -ліпоевої кислоти, г	Кількісний вміст октопіроксу, г	Кількісний вміст гідроксietилсечовини, г	Піноутворювальна здатність		Масова частка аніонних ПАР, %	Масова частка хлоридів, %	Маса вмісту тари, г
										Пінне число, мм	Стійкість піни, ум.од			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
10814	Початок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,5 ± 0,1	< 100	0,198 ± 0,001	4,911 ± 0,001	0,101 ± 0,001	227± 1,0	0,94± 0,02	3,7± 0,2	1,8±0,1	200 ± 3,0
	6	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,4 ± 0,2	< 100	0,198 ± 0,002	4,907 ± 0,002	0,101 ± 0,002	225± 1,0	0,95± 0,01	3,8± 0,1	1,7±0,2	197 ± 2,0
	12	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,5 ± 0,1	< 100	0,199 ± 0,001	4,900 ± 0,003	0,100 ± 0,004	225± 1,0	0,93± 0,02	3,6± 0,2	1,8±0,1	200 ± 2,0
	18	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,5 ± 0,2	< 100	0,199 ± 0,002	4,901 ± 0,004	0,099 ± 0,001	226± 1,0	0,94± 0,01	3,6± 0,1	1,9±0,1	199 ± 3,0
	24	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,4 ± 0,1	< 100	0,198 ± 0,003	4,835 ± 0,001	0,100 ± 0,004	227± 1,0	0,93± 0,02	3,8± 0,2	1,7±0,1	196 ± 2,0
	27	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5, 6 ± 0,1	< 100	0,197 ± 0,002	4,857 ± 0,002	0,099 ± 0,003	225± 1,0	0,93± 0,02	3,7± 0,1	1,8±0,1	199 ± 1,0
	30	Синерезис	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
20814	Початок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,5 ± 0,1	< 100	0,205 ± 0,001	4,908 ± 0,001	0,099 ± 0,001	226± 1,0	0,93± 0,02	3,6± 0,1	1,9±0,1	199 ± 2,0
	6	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,5 ± 0,2	< 100	0,203 ± 0,002	4,875 ± 0,002	0,099 ± 0,003	225± 1,0	0,94± 0,01	3,7 ± 0,1	1,6±0,2	200 ± 2,0
	12	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,6 ± 0,1	< 100	0,201 ± 0,001	4,873 ± 0,003	0,099 ± 0,002	227± 1,0	0,93± 0,02	3,5 ± 0,2	1,7±0,1	198 ± 2,0
	18	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,5 ± 0,1	< 100	0,202 ± 0,002	4,795 ± 0,004	0,098 ± 0,001	227± 1,0	0,93± 0,02	3,6± 0,2	1,7±0,1	191 ± 1,0
	24	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,6 ± 0,1	< 100	0,199 ± 0,001	4,798 ± 0,001	0,099 ± 0,003	226± 1,0	0,93± 0,02	3,6± 0,1	1,8±0,1	195 ± 2,0
	27	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,6 ± 0,1	< 100	0,198 ± 0,001	4,792 ± 0,002	0,096 ± 0,001	225± 1,0	0,95± 0,01	3,7± 0,2	1,7±0,2	197 ± 3,0
	30	Синерезис	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
30814	Початок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,5 ± 0,1	< 100	0,209 ± 0,001	4,909 ± 0,001	0,101 ± 0,001	227± 1,0	0,94± 0,02	3,5± 0,1	1,8±0,1	200 ± 2,0
	6	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,6 ± 0,1	< 100	0,207 ± 0,002	4,907 ± 0,002	0,100 ± 0,004	227± 1,0	0,95± 0,01	3,7± 0,1	1,9±0,1	198 ± 1,0
	12	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,4 ± 0,1	< 100	0,205 ± 0,001	4,903 ± 0,003	0,099 ± 0,001	225± 1,0	0,93± 0,02	3,6± 0,2	1,7±0,1	199 ± 2,0
	18	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,5 ± 0,1	< 100	0,204 ± 0,002	4,901 ± 0,004	0,099 ± 0,002	226± 1,0	0,94± 0,01	3,6± 0,2	1,8±0,1	198 ± 2,0
	24	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,4 ± 0,1	< 100	0,201 ± 0,001	4,907 ± 0,001	0,098 ± 0,001	225± 1,0	0,93± 0,02	3,6± 0,1	1,7±0,1	199 ± 1,0
	27	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,5 ± 0,1	< 100	0,199 ± 0,001	4,905 ± 0,002	0,096 ± 0,001	227± 1,0	0,95± 0,01	3,8± 0,2	1,8±0,1	199 ± 2,0
	30	Синерезис	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примітка: n = 5, P = 95 %.

### **4.3 Обговорення результатів фармакологічних досліджень нового піномийного засобу у вигляді шампуню**

Пошук нових ефективних та безпечних ЛЗ для лікування та профілактики СД є одним із важливих завдань сучасної практичної медицини й експериментальної фармакології, оскільки на фармацевтичному ринку України кількість таких препаратів досить обмежена.

Оскільки корекція СД волосистої частини голови – складний процес, який повинен мати комплексний характер (не тільки усувати симптоми, але і впливати на причини виникнення захворювання), актуальним є створення нового ЛЗ – шампуню для профілактики та терапії СД, який би виявляв комплексну дію щодо етіопатогенезу зазначеного захворювання.

#### **4.3.1 Вивчення параметрів гострої токсичності та місцевоподразнювальної дії піномийного засобу у вигляді шампуню**

Однією із найважливіших вимог до ЛЗ є їх безпечність для здоров'я за умов короткотривалої дії. Вивчення токсикологічних властивостей нового піномийного засобу проводили згідно з методичними рекомендаціями Державного фармакологічного центру України на базі ЦНДЛ НФаУ [142]. Дослідження передбачало виявлення можливої гострої токсичності (за внутрішньошлункового й нашкірного введення) та вивчення можливих алергенних властивостей за допомогою методу нашкірних аплікацій та «кон'юнктивальної проби», які є чутливими тестами й дозволяють виявити алергічну реакцію у тварин.

Дослідження гострої токсичності шампуню проводили на двох видах лабораторних тварин: білих нелінійних мишах масою 18,0-20,0 г обох статей та білих нелінійних щурах обох статей масою 180,0-230,0 г, використовуючи два шляхи введення – внутрішньошлунковий та нашкірний, передбачений для клінічного застосування [156, 183, 184].

За внутрішньошлункового введення в максимальній дозі 5000 мг/кг щурам і мишам досліджуваного ЛЗ у вигляді шампуню середньосмертельну дозу визначити не вдалося, оскільки протягом 14 днів спостереження загибелі тварин не було, клінічних проявів інтоксикації не виявлено, загальний стан тварин був задовільним (відсутність змін у поведінці, координації рухів, інтенсивності та характеру рухової активності, реакції на тактильні, світлові та звукові подразники), шерсть була охайною і сухою, слизові оболонки – блідо-рожевого кольору.

Таблиця 4.18

**Вивчення гострої токсичності піномийного засобу  
на щурах за нашкірного нанесення, n=6**

Група	Стать	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі		Спостережуваний ефект
			загиблих	живих	
Інтакний контроль	Самці	–	0	6	Шкірний покрив без змін
	Самиці	–	0	6	Шкірний покрив без змін
Піномийний засіб у ви- гляді шам- пуню	Самці	2810	0	6	Шкірний покрив без змін
	Самиці	2810	0	6	Шкірний покрив без змін

За нашкірного нанесення досліджуваного засобу в максимальній дозі 2810 мг/кг маси тварин (щурів та мишей обох статей) загибелі тварин не було, шкірний покрив залишався без змін (табл. 4.18).

Результати дослідження свідчать про відсутність токсичного впливу нового ЛЗ за умов гострого експерименту на двох видах лабораторних тварин (мишах і щурах) у разі двох шляхів введення (внутрішньошлункового та нашкірного нанесення). Згідно з класифікацією К. К. Сидорова досліджуваний засіб належить до IV класу токсичності – малотоксичних речовин (LD>2810 мг/кг).

Під час дослідження місцевоподразнювальної дії в першу годину після нанесення на шкіру розробленого засобу спостерігали блідо-рожеву еритему по периферії (1 бал), інші ж ознаки (гіперемія, набряклість) були відсутні. Однак на 2 годину та до кінця експерименту (4 год) еритема зникала і видної реакції не спостерігали.

Вивчення місцевоподразнювальної дії піномийного засобу у вигляді шампуню проводили на моделі «кон'юктивальної проби». Результати проведеного дослідження наведено в таблиці 4.19.

Таблиця 4.19

**Вивчення місцевоподразнювальної дії піномийного засобу  
на моделі «кон'юктивальної проби», n=6**

Група	Термін дослідження	Ступінь змін кон'юктиви (у балах)
Піномийний засіб у вигляді шампуню	Вихідні дані	0
	1 година	0
	2 години	0
	1 доба	0
	7 доба	0

У результаті дослідження подразнювальної дії на слизову оболонку ока було виявлено, що ЛЗ викликав слабку гіперемію та сльозотечу, які зникали протягом декількох хвилин. Ці зміни є відповіддю слизової оболонки ока на чужорідну сполуку.

Отже, можна зробити висновок про відсутність місцевоподразнювальної дії розробленого шампуню під час контакту зі слизовою оболонкою ока.

**4.3.2 Дослідження антиальтеративної та репаративної дії розробленого шампуню на моделі асептичного запалення у щурів**

Під час вивчення антиальтеративної активності нового ЛЗ у вигляді шампуню за попередньо проведеними дослідженнями визначено, що найбільш виразну протизапальну активність виявив зразок, до складу якого входять такі компоненти: октопірокс – 0,5 %;  $\alpha$ -ліпоева кислота – 0,5 %;

сечовина – 5,0 % (табл. 4.20). Препаратом порівняння було обрано «URIAGE DS hair keratoreducteur treatment shampoo» лікувальний кераторегулювальний компанії «Uriage» (Франція). Як основний АФІ у цьому засобі використано клімбазол, який чинить аналогічну протигрибкову дію та є широко використовуваним у препаратах зазначеного напрямку. Нами було звернено увагу, що обраний засіб належить до високоцінового сегмента, що, на жаль, є не доступний для основного населення України [13, 73 – 76, 184].

Таблиця 4.20

**Вивчення антиальтеративної активності нового шампуню  
на моделі асептичного запалення у щурів (n=6)**

Досліджувані групи	Площа шкірних виразок, см <sup>2</sup> 6-а доба	Площа шкірних виразок, см <sup>2</sup> 9-а доба	Площа шкірних виразок, см <sup>2</sup> 12-а доба	Площа шкірних виразок, см <sup>2</sup> 15-а доба	Швидкість загоєння рани, % 15-а доба
Контрольна патологія	2,1 ± 0,15	1,9 ± 0,24	1,1 ± 0,18	0,3 ± 0,03	86,82
Тварини, яким наносили розроблений шампунь	2,0 ± 0,17	1,7 ± 0,20	0,7 ± 0,09	0	100 %
Тварини, яким наносили референс-препарат «URIAGE DS hair keratoreducteur treatment shampoo»	2,1 ± 0,22	1,8 ± 0,21	0,8 ± 0,10	0	100 %

Лікування розпочинали на 6-у добу після відтворення асептичного запалення у всіх щурів (коли шкірні виразки були сформовані, мали чіткі краї та максимальну площу). Тварини з контрольною патологією не отримували лікування.

З'ясовано, що розроблений шампунь виявляє виражену антиальтеративну активність на 15-у добу експерименту та не поступається аналогічним показникам препарату порівняння «URIAGE DS hair keratoreducteur treatment shampoo».

Заключним етапом нашої роботи було вивчення репаративної активності розробленого шампуню на моделі лінійної різаної рани у щурів (табл. 4.21).

**Репаративна активність розробленого шампуню  
на моделі різаної рани у щурів (n=6)**

Групи тварин	Маса вантажу, який призводив до розриву рубця, г	Репаративна активність, %
Контрольна патологія	332,52 ± 27,12	–
Тварини, яким наносили новий лікарський засіб у вигляді шампуню	567,73 ± 41,26*	58,6
Тварини, яким наносили референс-препарат «URIAGE DS hair keratoreducteur treatment shampoo»	472,37 ± 37,51*	42,06

Примітка: \* –  $p < 0,05$  відхилення достовірне щодо показників групи контрольної патології

З'ясовано, що розроблений шампунь на моделі лінійної різаної рани у щурів виявив виражену репаративну активність, яка становила 58,6 %, а маса вантажу, який призводив до розриву рубця, складала  $567,73 \pm 41,26$  г. Водночас аналогічний показник у групі тварин, яким наносили референс-препарат «URIAGE DS hair keratoreducteur treatment shampoo», складав  $472,37 \pm 37,51$  г.

Одним із найбільш досліджених та високоефективних АФІ є сечовина, яку використовують у фармації та косметології для розробки засобів місцевої дії різної форми випуску. Відомо, що сечовина виявляє виражену зволожувальну дію, оптимізує водний баланс шкіряних покривів. Цікавим є факт, що за мінімальної концентрації сечовина послабляє вплив на шкіру жорсткої води, піномийних засобів [185-188]. З огляду на позитивний досвід введення сечовини в розроблені засоби м'якої форми випуску (гель для лікування трофічних виразок, піномийний засіб для дітей) на кафедрі товарознавства НФаУ [124, 155] нами також було введено в новостворений шампунь сечовину в концентрації 5 %.

Для підтвердження наявності зволожувальної дії розробленого лікувального шампуню з обраною концентрацією сечовини використовували метод С. Я. Капланського [189].

Підтверджено, що у піддослідних тварин, які отримували аплікації цього піномийного засобу, показники товщини шкірної складки достовірно не відрізнялися від показників тварин контрольної групи. Отримані дані наведено в табл. 4.22.

Таблиця 4.22

### Вивчення показників гідрофільності шкіри шампуню «Ліпо-пірокс»

Досліджувані показники		Тварини, які отримували аплікації шампуню	Інтактна група тварин
маса тварин, г	вихідні дані	237,5 ± 21,6	250,6 ± 19,8
	після нанесення 20 аплікацій	239,2 ± 19,4	244,8 ± 18,5
товщина шкірної складки, мм	вихідні дані	1,98 ± 0,11	2,06 ± 0,16
	після нанесення 20 аплікацій	2,35 ± 0,22	2,21 ± 0,19
вологість шкіри, %	після нанесення 20 аплікацій	59,76 ± 1,69*	47,56 ± 2,12

Примітка. \* – відхилення достовірне щодо показників інтактної контрольної групи,  $p < 0.05$ ,  $n = 10$

Показники вологості шкірних покривів дослідних тварин достовірно вищі за показники інтактної контрольної групи, що свідчить про задовільний зволожувальний ефект розробленого лікувального шампуню.

Отримані дані свідчать про те, що склад шампуню «Ліпо-пірокс» має задовільну зволожувальну дію, що підтверджує наявність вологості шкіри  $59,76 \pm 1,69$  % за показників інтактного контролю  $47,56 \pm 2,12$ .

### Висновки до розділу 4

1. Розроблено методику кількісного та якісного визначення октопіроксу,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та гідроксіетилсечовини у складі шампуню методом ВЕРХ. Проведено валідацію розроблених методик визначення октопіроксу,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та гідроксіетилсечовини методом ВЕРХ (валідаційні



дослідження) з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту  $\pm 10,0\%$  за вимогами ДФУ та визначено специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність) і правильність запропонованої методики.

2. Розроблено специфікацію на шампунь під умовною назвою «Ліпопірокс», яка передбачає ідентифікацію октопіроксу,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та гідроксіетилсечовини, їх кількісне визначення, мікробіологічну чистоту, однорідність, рівень рН, піноутворювальну здатність, масову частку аніонних ПАР, масову частку хлоридів та масу вмісту пакування.

3. Доведено, що розроблений шампунь мав стабільні показники, які закладено в проєкт МКЯ. За результатами проведених досліджень визначено термін придатності шампуню, що становив 2 роки в обраній тарі.

4. Результати проведеного дослідження свідчать про відсутність токсичного впливу нового лікарського засобу у вигляді шампуню та відповідно до загальноприйнятої класифікації К. К. Сидорова дозволяють зарахувати його до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). Вивчено, що у розробленого лікарського засобу відсутня місцевопоздразнювальна дія під час контакту зі шкірою та слизовою оболонкою ока.

5. Під час вивчення антиальтеративної активності з'ясовано, що виразну активність проявив зразок, до складу якого входять такі компоненти: октопірокс – 0,5 %;  $\alpha$ -ліпоєва кислота – 0,5 %; сечовина – 5,0 %. За показником швидкості загоєння ран на 15-у добу експерименту цей зразок не поступався референс-препарату «URIAGE DS hair keratoreducteur treatment shampoo».

6. Досліджено, що новий лікарський засіб у вигляді шампуню на моделі лінійної різаної рани у щурів проявляє виражену репаративну активність та перевищує аналогічний показник препарату порівняння «URIAGE DS hair keratoreducteur treatment shampoo».

7. Отже, експериментальні результати свідчать про те, що новий лікарський засіб у вигляді шампуню (концентрація октопіроксу – 0,5 %;  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти – 0,5 % та гідроксіетилсечовини – 5,0 %) є найбільш перспективний для подальшого вивчення з метою впровадження в практичну медицину як

лікарського засобу для лікування СД та догляду за шкірою голови в період ремісії захворювання.

*Матеріали, викладені в цьому розділі, опубліковано в таких працях автора:*

1. Заїка С.В., Остапець М.О., Єрьоменко Р.Ф., Баранова І.І. Дослідження фармакологічної активності шампуню для лікування себореї. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020, № 2 (62). С. 12—18.

2. Заика С. В., Баранова И.И., Беспалая Ю. А., Мартынюк Т. В. Изучение стабильности разработанного пеномоющего средства для лечения себорейного дерматита. *Наука и инновация*. 2020, № 2. С.

3. Заїка С. В., Баранова І.І., Беспала Ю. О., Мартинюк Т. В. Розробка методик стандартизації піномийного засобу. *Specialized and multidisciplinary scientific researches* : матеріали науково-практичної конференції, м. Амстердам, Нідерланди, 11 грудня 2020 року. С. 129-133.

## ВИСНОВКИ

Уперше теоретично обґрунтовано й експериментально підтверджено склад, технологію та проєкт МКЯ лікувального шампуню, призначеного для лікування СД та догляду за шкірою голови в період ремісії захворювання.

1. На підставі даних джерел літератури проаналізовано етіопатогенез та фармакотерапію СД. Проведений маркетинговий аналіз номенклатури дерматологічних ЛЗ в обраному напрямі засвідчив актуальність теми дослідження.

2. Обґрунтовано доцільність розробки шампуню як перспективної форми випуску та на підставі вивчених літературних джерел обрано АФІ – октопірокс (протигрибкова, антимікробна активності),  $\alpha$ -ліпоєва кислота (антибактеріальна, репаративна активності), гідроксіетилгідроксіетилсечовина (зволожувальна активність).

3. За допомогою проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень обґрунтовано склад пінномийної системи, %: магній лауретсульфат (5,0), натрій лауретсульфат (5,0), кокамідопропілбетаїн (2,5), динатрій кокоамфодіацетат (2,5), етоксильований амід рапсової олії (3,0), ПЕГ-7 гліцерил кокоат/ПЕГ-200 гліцерил пальмітат (0,5), динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,2), трометамол (1,0), натрій хлорид (2,0-2,5), ніпагін (0,1) та феноксіетанол (0,5), молочна кислота (рН 5,0-6,0) вода очищена (до 100,0).

4. На підставі мікробіологічних досліджень обрано концентрацію октопіроксу (0,5 %), яка виявляє високу антифунгальну та помірну протимікробну активність щодо грам-позитивних, грам-негативних бактерійних культур. Доведено необхідність додаткового введення консервантів ніпагіну (0,1 %) та феноксіетанолу (0,5 %).

5. Визначено раціональний спосіб введення  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти (за допомогою розчинення комплексу вода очищенна+трометамол). Під час вивчення антиальтеративної активності визначено оптимальні концентрації  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти (0,5 %), гідроксіетилсечовини (5 %). Розроблений шампунь за

показником швидкості загоєння ран на 15-у добу експерименту не поступався референс-препарату «URIAGE DS hair keratoreducteur treatment shampoo» та є небезпечним.

6. Розроблено та опрацьовано в лабораторних умовах раціональну технологію шампуню. Визначено критичні стадії та параметри технологічного процесу. Технологію розробленого ЛЗ апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод “Червона зірка”», м. Харків.

7. Проведено оцінювання якості шампуню під умовною назвою «Ліпопірокс» згідно з вимогами ДФУ. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення октопіроксу,  $\alpha$ -ліпоевої кислоти, гідроксіетилсечовини. Також проведено валідацію методик кількісного визначення зазначених речовин. Запропоновані методики відрізняються високою чутливістю результатів.

8. Експериментально доведено стабільність лікувального шампуню в обраній тарі (ПЕТ-флакони з кришкою типу диск-топ) за зберігання протягом двох років за температури (15–25) °С. На підставі проведених досліджень розроблено проєкт МКЯ.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в освітній процес кафедр низки фармацевтичних і медичних закладів вищої освіти України та інших країн, що підтверджено відповідними актами впровадження.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Корнишева В. Г., Могилева Е. Ю. Себорейный дерматит (обзор). *Проблемы медицинской микологии*. 2012. Т. 14, № 3. С. 3–9.
2. Короленко В. В. Лупа як дерматокосметологічна проблема та її лікування в сучасних умовах. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2010. № 2 (37). С. 73–77.
3. Seborrheic dermatitis / A. L. Sampaio et al. *An. Bras. Dermatol.* 2011. № 86. P. 1061–1671.
4. Schwartz R. A., Janusz C. A., Janniger C. K. Seborrheic dermatitis: an overview. *Am. Fam. Physician.* 2006. № 74. P. 125–130.
5. Dessinoti C., Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2013. № 31. P. 343–351.
6. Borda L. J., Wikramanayake T. C. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J. Clin. Investig. Dermatol.* 2015. Vol. 3, № 2. P. 1–10.
7. Breunig J. de A., de Almeida H.L. Jr., Duquia R.P., et al. Scalp seborrheic dermatitis: prevalence and associated factors in male adolescents. *Int. J. Dermatol.* 2012. Vol. 51, №1. P. 46-49.
8. Мавлютова Г. И., Юсупова Л. А., Мисбахова А. Г. Себорейный дерматит и другие малассезиозы. Казань : Участок ротапринтной печати НБ КГМА, 2016. 24 с.
9. Mastrolonardo M., Diaferio A., Vendemiale G., Lopalco P. Seborrhoeic dermatitis in the elderly: inferences on the possible role of disability and loss of self-sufficiency. *Acta. Derm. Venereol.* 2004. № 84. P. 285-287.
10. Mocos Z. B., Kralj M., Basta-Juzbasic A., Jukic I. L. Seborrheic dermatitis: an update. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2012. № 20. P. 98–104.
11. Белоусова Т. А., Горячкина М. А., Катранова Д. Г. Себорейный дерматит волосистой части головы: современные представления об этиологии, патогенезе и терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 6. С. 132–138.

12. Богданова Т.В., Елинов Н.П. Морфолого-физиологические характеристики дрожжевых организмов – *Malassezia species* (Malassez, 1874) Baillon, 1889 (обзор). *Проблемы мед. микологии*. 2011. Т. 13, №1. С. 3-13.
13. Альбанова В. И., Калинина О. В. Себорейный дерматит волосистой части головы: роль *Malassezia*. *Успехи медицинской микологии*. 2016. № 14. С. 11–14.
14. Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M., Bassukas I. D., Velegaki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012. № 25. P. 106–141.
15. Hay R. J. *Malassezia*, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview. *Br. J. Dermatol.* 2011. № 2. P. 2–8.
16. Rosso J.Q. Adult Seborrheic Dermatitis. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2011. Vol. 4, №5. P. 32-38.
17. Evidence-based Danish guidelines for the treatment of *Malassezia*-related skin diseases / M. Hald et al. *Acta Derm. Venereol.* 2015. № 95. P. 12–19.
18. *Malassezia*, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview / R. J. Hay. *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 165, Suppl. 2. P. 2–8.
19. A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis – towards a more precise definition of scalp health / J. R. Schwartz et al. *Acta Derm. Venereol.* 2013. Vol. 93, № 2. P. 131–137.
20. Олисова О. Ю. Патогенез и лечение себорейного дерматита. *Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2016. № 1–2. С. 38–42.
21. Храмова Т. Г. Себорейный дерматит волосистой части головы: от диагностики к лечению. Иркутск : ГБОУ ВПО ИГМУ МЗ РФ, 2016. 46 с.
22. Ana Luisa Sobral Bittencourt Sampaio, Angela Cristina Akel Mameri, Thiago Jeunon de Sousa Vargas, Marcia Ramos-e-Silva, Amanda Pedreira Nunes, Sueli Coelho da Silva Carneiro Seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2011. Vol. 86(6). P. 1061 – 1071.
23. Плакуев Н. Поражения кожи при заболеваниях внутренних органов. Возрастные изменения кожи : метод. рек. Архангельск : СГМУ, 2012. 66 с.

24. Clark G. W., Pope S. M., Jaboori K. A. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *American Family Physician*. 2015. Vol. 91, № 3 (1). P. 185–190.
25. Gupta A. K., Bluhm R., Barlow J. O., Fleischer A. B. Jr, Feldman S. R. Prescribing practices for seborrheic dermatitis vary with the physician's specialty: implications for clinical practice. *J. Dermatolog. Treat.* 2004. Vol. 15, № 4. P. 208–213.
26. Койносов А. П. Клинико-конституциональные исследования в дерматологии : учеб. пособие. Тюмень-Шадринск, 2010. 135с.
27. Українське видання: Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. Десятий перегляд. Київ, «Здоров'я», 2001. Т. 3. 817 с. Переклад Пономаренко Віктор Михайлович Нагорна А. М. Панасенко Г. І.
28. Михнева Е. Н. Этапное лечение себорейного дерматита волосистой части головы. *Дерматологія та венерологія*. 2012. № 2 (56). С. 44–47.
29. Теория и методы оценки предрасположенности к болезням / Е. В. Ползик и др. Екатеринбург : УрО РАН, 2012. 237с.
30. Goldenberg G. Optimizing treatment approaches in seborrheic dermatitis. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2013. Vol. 6, № 2. P. 44–49.
31. Белоусова Т. А., Горячкина М. А., Щранова Д. Г. Себорейный дерматит волосистой части головы : современные представления об этиологии, патогенезе и терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 6. С. 132–138.
32. Болотная Л. А., Нарожная М. В. Себорейный дерматит: современные представления о патогенезе. *Міжнародний медичний журнал*. 2015. № 1 (81). С. 96-99.
33. Позднякова О. Н. Местная терапия себореи и себорейного дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005. № 5. С. 45–47.
34. Cathepsin S, a new pruritus biomarker in clinical dandruff/seborrhoeic dermatitis evaluation / С. Viodé et al. *Exp. Dermatol.* 2014. Vol. 23, № 4. P. 274–275.

35. Sanfilippo A., English J. C. An overview of medicated shampoos used in dandruff treatment. *Pharm. Ther.* 2006. № 31. P. 396–400.
36. Poindexter G. B., Burkhart C. N., Morrell D. S. Therapies for pediatric seborrheic dermatitis. *Pediatr. Ann.* 2009. Vol. 38, № 6. P. 333–338.
37. Ooi E. T., Tidman M. J. Improving the management of seborrhoeic dermatitis. *Practitioner.* 2014. Vol. 258, № 1768. P. 23–26.
38. Waldroup W., Scheinfeld N. Medicated shampoos for the treatment of seborrheic dermatitis. *J. Drugs Dermatol.* 2008. Vol. 7, № 7. P. 699–703.
39. Kircik L. The evolving role of therapeutic shampoos for targeting symptoms of inflammatory scalp disorders. *J. Drugs Dermatol.* 2010. Vol. 9, № 1. P. 41–48.
40. Gupta A. K., Richardson M., Paquet M. Systematic review of oral treatments for seborrheic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014. № 28. P. 16–26.
41. Maintenance therapy of facial seborrheic dermatitis with 0.1 % tacrolimus ointment / H. O. Kim et al. *Ann. Dermatol.* 2015. № 27. P. 523–530.
42. Buechner S. A. Multicenter, double-blind, parallel group study investigating the non-inferiority of efficacy and safety of a 2 % miconazole nitrate shampoo in comparison with a 2 % ketoconazole shampoo in the treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp. *J. Dermatol. Treat.* 2014. № 25. P. 226–231.
43. Буравкова А. Г., Новикова Л. А., Демьянова О. Б. Современные подходы к наружной терапии себорейного дерматита. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012. № 2. С. 26–28.
44. Калинина О. В. Терапия себорейного дерматита волосистой части головы. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014. № 2. С. 48–53.
45. Bolotna L. A., Narozhna M. V., Sarian O. I. New approaches to the treatment of patients with seborrheic dermatitis. *Inter. Collegas.* 2018. Vol. 5. № 1. P. 50–54.
46. Болотна Л. А., Нарожна М. В. Статус вітаміну D у хворих на себорейний дерматит. *Медицина сьогодні і завтра.* 2017. № 2 (75). С. 78–82.



47. Нарожная М. В. Клинические особенности себорейного дерматита с учетом статуса витамина D. *Журнал дерматовенерології та косметології імені М. О. Торсуєва*. 2017. № 1 (37) : Святогірські дерматовенерологічні дні: новітні методи діагностики і лікування в дерматовенерології та косметології : матеріали Всеукр. конф. за участю міжнар. спеціалістів, 25-26 трав. 2017 р. Святогір'я, 2017 р. С. 73.

48. Нарожная М. В. Комплексное лечение себорейного дерматита. *Медицина XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 23 листоп. 2017 р. Харків, 2017. С. 67–68.

49. Нарожная М. В. Местная терапия себорейного дерматита. *Проблеми захворювань шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом, у дітей та підлітків* : матеріали наук.-практ. конф., 17-18 берез. 2015 р. Київ, 2015. С. 30.

50. Шеклакова М. Н. Оценка эффективности применения нового препарата пиритиона цинка Цинокап в терапии больных себорейным дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009. № 3. С. 49–55.

51. Нарожная М. В. Уровень кателицидина у больных себорейным дерматитом. *Медицина XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 24 листоп. 2016 р. Харків, 2016. С. 69–70.

52. Bolotnaya L. A., Narozhnaya M. Vitamin D levels in patients with seborrheic dermatitis. *Abstract 13th Spring Symposium of European Academy of Dermatology and Venereology, 19-22 May 2016*. Athens, 2016. Abstract code P0532.

53. Солодовник В. А., Гладышева С. А. О разработке мягких лекарственных форм с октопироксом для фармакотерапевтической коррекции себорейного дерматита. *Актуальні питання косметології та дерматології* : матеріали XI всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27–28 квіт. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 32.

54. Zaika S. V., Baranova I. I., Martyniuk T. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base. *Science and Practice 2019* : Materials of the 10th International pharmaceutical conference, Kaunas, Lithuania, November, 15. Kaunas, 2019. P. 111.

55. Dubini F., Bellotti M. G., Frangi A., Monti D., Saccomani L. In vitro antimycotic activity and nail permeation models of a piroctone olamine (octopirox) containing transungual water soluble technology. *Arzneimittelforschung*. 2005. Vol. 55, № 8. P. 478–483.

56. Yan-Wei Yang, Ying Zhu, Xiao-Qing Su. Determination of anti-dandruff agent salicylic acid, zinc pyrithione, octopirox, climbazole and ketoconazole in shampoo by high performance liquid chromatography. *Journal of Hygiene Research*. 2005. Vol. 34, № 5. P. 626–628.

57. Schmidt-Rose T, Braren S, Fölster H, Hillemann T, Oltrogge B, Philipp P, Weets G, Fey S. Efficacy of a piroctone olamine/climbazol shampoo in comparison with a zinc pyrithione shampoo in subjects with moderate to severe dandruff. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2011. Vol. 33(3). P. 276 – 282.

58. Kim Y., Alpmann P., Blaum-Feder S, Krämer S., Endo T., Lu D., Carson D., Schmidt-Wolf I. G. H. Increased in vivo efficacy of lenalidomide by addition of piroctone olamine. *In vivo*. 2011. № 25. P. 99–104

59. Воробьева О. В. Альфа-липоевая кислота – спектр клинического применения. 2012. URL: <http://medi.ru/doc/a0510503.htm> (дата обращения: 18.10.2020).

60. Al Abdan M. Alfa-lipoic acid controls tumor growth and modulates hepatic redox state in Ehrlich-ascites-carcinoma-bearing mice. *Sci. World J.* 2012. Art. ID 509838. DOI: <https://doi.org/10.1100/2012/509838> (Date of access: 12.03.2019).

61. Карлович Т. И., Ильченко Л. Ю. Альфа-липоевая кислота в гепатологии. *Здоров'я України*. 2009. № 3. С. 28–29.

62. Thirunavukkarasu V., Nandhini A.T., Anuradha C.V. Fructose diet-induced skin collagen abnormalities are prevented by lipoic acid. *Exp. Diabesity Res.* 2004. Vol. 5(4). P. 237–244

63. Alpha-lipoic acid treatment is neurorestorative and promotes functional recovery after stroke in rats / K. H. Choi et al. *Mol. Brain*. 2015. № 8. URL: <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-015-0101-6> (Date of access: 10.10.2019).

64. Dong Y., Wang H., Chen Z. Alpha-lipoic acid attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury via insulin receptor and PI3K/Akt-dependent inhibition of NADPH Oxidase. *Int. J. Endocrinol.* 2015. Art. ID 903186. URL: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2015/903186/> (Date of access: 25.06.2018).

65. Заїка С. В., Баранова І. І., Безпала Ю. О. Перспектива використання альфа ліпоєвої кислоти у піномійних засобах. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.–практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевт. працівника України, м. Харків, 19–20 верес. 2019 р. Харків, 2019. С. 123–124.

66. Acute exercise and thioredoxin-1 in rat brain, and alpha-lipoic acid and thioredoxin-interacting protein response, in diabetes / Z. Lappalainen et al. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2015. Vol. 20, № 3. P. 206–215.

67. Lipoic acid treatment after brain injury: study of the glial reaction / B. Rocamonde et al. *Clin. Dev. Immunol.* 2013. Art. ID 521939. URL: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2013/521939/> (Date of access: 14.03.2020).

68. Co-administration of resveratrol and lipoic acid, or their synthetic combination, enhances neuroprotection in a rat model of ischemia/reperfusion / M. C. Saleh et al. *PLoS One.* 2014. Vol. 31, № 9 (1). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087865> (Date of access: 18.06.2018).

69. Zhao L., Hu F. X.  $\alpha$ -Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014. Vol. 18, № 23. P. 3715–3719.

70. Монахов К. Н., Очеленко С. А. Применение современных увлажняющих средств при нарушении кожного барьера. *Клиническая дерматология и венерология.* 2009. № 1. С. 72–75.

71. Celleno L. Topical urea in skincare: A Review *Dermatol Ther.* 2018. Vol. 31, № 6. DOI: <https://doi.org/10.1111/dth.12690> (Date of access: 30.01.2019).

72. Skin application of urea-containing cream affected cutaneous arterial sympathetic nerve activity, blood flow, and water evaporation / Y. Horii et al. *Skin. Res. Technol.* 2011. Vol. 17, № 1. P. 75–81.

73. Tadini G., Giustini S., Milani M. Efficacy of topical 10 % urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris : a two-center, randomized, controlled, single-blind, right-vs.-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27, № 12. P. 2279–2284.

74. Federici A., Federici G., Milani M. An urea, arginine and carnosine based cream (Ureadin Rx Db ISDIN) shows greater efficacy in the treatment of severe xerosis of the feet in Type 2 diabetic patients in comparison with glycerol-based emollient cream. A randomized, assessor-blinded, controlled trial. *BMC Dermatol.* 2012. Vol.12, № 16. P. 1–6.

75. Pan M., Heinecke G., Bernardo S., Tsui C., Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol. Online J.* 2013. Vol. 19, № 11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314769/> (Date of access: 16.05.2020).

76. Клиническая дерматовенерология : рук. для врачей : в 2 т. Т. 2 / под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. Гл. 16. Болезни волос, сальных и потовых желез. С. 469–475.

77. Del Rosso J. Q. Adult seborrheic dermatitis: a status report on practical topical management *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2011. Vol. 4, Iss. 5. P. 32–38.

78. Puzenat E., Riou-Gotta M. O., Messikh R., Humbert P. Facial dermatosis: acne, rosacea, seborrhoeic dermatitis. *Rev. Prat.* 2010. Vol. 60, Iss. 6. P. 849–855.

79. Илешина Т. В. Себорейный дерматит. *Русский медицинский журнал.* 2004. № 12 (5). С. 324–326.

80. Prohic A., Kasumagic-Halilovic E. Identification of *Malssezia* species from immunocompetent and immunocompromised patient with seborrheic dermatitis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 14, Iss. 12. P. 1019–1023.

81. Del Rosso J. Q., Kim G. K. Seborrheic dermatitis and *Malassezia* species: how are they related? *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2009. Vol. 2, Iss. 11. P. 14–17.

82. Peyri J., Lleonart M. The Spanish Group of the SEBDERM Study. Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrheic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2007. Vol. 98, Iss. 7. P. 476–482.

83. Pimecrolimus cream 1 % vs. beta-methasone 17-valerate 0.1 % cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. A randomized open-label clinical trial / D. Rigopoulos et al. *Br. J. Dermatol.* 2004. Vol. 151. P. 1071–1075.

84. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians / M. Metz et al. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 24, Iss. 6. P. 527–539.

85. Meshkinpour A., Sun J., Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003. Vol. 49. P. 145–147.

86. Дослідження асортименту дерматологічних засобів для місцевого лікування себореюного дерматиту / С. В. Заїка та ін. *Соціальна фармація в охороні здоров'я.* 2018. Т. 4, № 3. С. 69–79.

87. Piérard-Franchimont C., Goffin V., Decroix J., Piérard G. E. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2 % and zinc pyrithione 1 % shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2002. Vol. 15. P. 434–441.

88. Державний реєстр лікарських засобів URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtpb\\_register\\_medicines/](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtpb_register_medicines/) (дата звернення: 02.04.2018).

89. Компендиум 2016 – Лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. Київ : МОРИОН, 2017. 2270 с .

90. Лекарственные средства : база данных ООО «Морион». URL: [www.morion.kiev.ua](http://www.morion.kiev.ua) (дата звернення: 02.07.2018).

91. Ralph M. Trüeb Shampoos: ingredients, efficacy and adverse effects. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2007. Vol. 5. P. 356-365.

92. Галашевський С. А. Сертифікація органічного виробництва в Україні. *Український Organic-журнал.* 22 серп. 2011 р. URL: <http://organic.org.ua/organicheskie-produkty/3100-sertifikaciya-organich-nogo-virobnictva-v-ukraini/> (дата звернення: 04.05.2012).

93. Variation of Skin Surface pH, Sebum Content and Stratum Corneum Hydration with Age and Gender in a Large Chinese Population / M. Q. Man et al. *Skin Pharmacology and Physiology.* 2009. Vol. 22. P. 190–199.

94. Артамонова В. А. Шампуни: химия и биология в одном флаконе. *Химия и жизнь. XXI век.* 2001. № 4. С. 36–41.
95. Corazza M., Lauria M. M., Zappaterra M. Surfactants, skin cleansing protagonists. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2010. Vol. 24, № 1. P. 1–6.
96. Rosen P. L., Palmer J. N., Cohen N. A. Surfactants in the management of rhinopathologies. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2013. Vol. 27, № 3. P. 177–180.
97. Niranjana P. S., Upadhyaya S. K. Interaction of Polyacrylamide with Conventional Anionic and Gemini Anionic Surfactants. *Journal of Dispersion Science and Technology.* 2011. Vol. 32, № 01. P. 114–119.
98. Menger F. M., Keiper J. S. Gemini surfactants. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000. Vol. 39, № 11. P. 1906–1920.
99. Schramm L. L. Surfactants: Fundamentals and Applications in Petroleum Industry. Cambridge : Cambridge University Press, 2000. 632 p.
100. Petrovskaya L. S., Baranova I. I., Bezpala Y. O., Kovalenko S. M. The study of the Foaming Ability of Magnesium Laureth Sulfate at Different pH Values. *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2017. Vol. 11. № 1. P. 187–191.
101. Поверхностно–активные вещества и композиции / под ред. Плетнева М. Ю. Москва : ООО «Фирма Кламель», 2002. 768 с.
102. Плетнев М. Ю. Косметико–гигиенические моющие средства. Москва : Химия, 1990. 456 с.
103. Ланге К. Р. Поверхностно–активные вещества: синтез, свойства, анализ, применение / под науч. ред. Л. П. Зайченко. Санкт-Петербург : Профессия, 2007. С. 240.
104. Пашук Л. К., Симонова Л. В., Тарасова Т. А. Что нужно знать о шампунях. Москва : Издательский дом «Косметика и медицина», 2002. 56 с.
105. Petrovska L., Baranova I., Bezpala Y., Kovalenko S. The study of physicochemical parameters of some detergents with the anionic nature. *International Research Journal of Pharmacy.* 2017. Vol. 8, № 2. P. 39–43.
106. Технологія косметичних засобів : підручник / О. Г. Башура та ін. Харків : НФаУ, 2017. 552 с.

107. Draelos Z. D. Shampoos, Conditioners, and Camouflage Techniques. *Dermatol. Clin.* 2013. № 31. P. 173–178.

108. Arora P., Nanda A., Karan M. Shampoos based on synthetic ingredients vis-à-vis shampoos based on herbal ingredients: A review. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2011. № 7. P. 41–46.

109. Abraham L. S., Moreira A. M., Moura L. H., Dias M. F. Hair care: A medical overview (part 2). *Surg. Cosmet. Dermatol.* 2009. № 1. P. 178–185.

110. Zirwas M., Moennich J. Shampoos. *Dermatitis.* 2009. № 20. P. 106–110.

111. Cline A., Uwakwe L. N., McMichael M. J. No sulfates, no parabens, and the "no-poo" method: a new patient perspective on common shampoo ingredients. *Cutis.* 2018. Vol. 101, № 1. P. 22–26.

112. Федеральные клинические рекомендации по дерматовенерологии. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. Москва : Деловой экспресс, 2016. 768 с.

113. Inamadar A. C., Palit A. Sensitive skin: an overview. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2013. Vol. 79, № 1. P. 9–16.

114. Berardesca E. Maibach H. Ethnic skin: overview of structure and function. *J. Am. Acad. of Dermatol.* 2003. № 48. P. S139–S142.

115. Firooz A., Rajabi-Estarabadi A., Zartab H., Pazhoji N., Fanian F., Janani L. The influence of gender and age on the thickness and echo-density of skin. *Skin Res. Technol.* 2017. Vol. 23, № 1. P. 13–20.

116. Особенности формы и строения стержневых волос мужчин молодого возраста / О. А. Тихонова и др. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2016. Т. 16, Вип. 2. С. 246–249.

117. Костиленко Ю. П., Тихонова О. А., Коваль В. М. Форма и строение стержневых волос мужчин молодого возраста. *Вісник проблем біології й медицини*. 2009. Вип. 3. С. 130–134.

118. Тихонова О. А. Особенности строения кожи волосистого отдела головы мужчин. *Світ медицини та біології*. 2009. № 3, ч. 1. С. 153–156.

119. Костиленко Ю. П., Тихонова О. А. Строеие кожи волосистого отдела головы плода человека. *Морфологічний стан тканин й органів систем організму в нормі та патології* : матеріали наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 10–11 черв. 2009 р. Тернопіль, 2009. С. 94–95.

120. Заїка С. В., Баранова І. І. Особливості вибору активних речовин для шампуню з протисеборейною дією. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар. наук.–практ. конф. : у 2-х т., м. Харків, 14–15 берез. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 99.

121. Баранова І. І., Заїка С. В., Мартинюк Т. В. Особливості розробки чоловічих піномийних засобів для лікування себорейного дерматиту. *Медицина наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів* : зб. тез наук. робіт учасників Міжнар. наук.–практ. конф., м. Львів, 24–25 квіт. 2020 р. Львів : Львівська медична спільнота, 2020. С. 105–108.

122. The general methodological approach to development of modern foam washing agents / I. I. Baranova et al. *Вісник фармації*. 2017. № 4 (92). С. 41–44.

123. Роїк О. М. Розробка складу та технології детоксикуючого гелю : дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01. Харків, 2012. 151 с.

124. Жук О. В. Розробка складу та технології дитячого піномийного засобу : дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01. Харків, 2016. 140 с.

125. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 8th ed. Strasbourg, 2011. 3308 p.

126. Коваленок С. М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології комбінованих лікарських препаратів на основі сульфурорганічних кислот засобу : дис. ... д-ра фармацевт. наук: 15.00.01. Харків, 2014. 360 с.

127. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., 1 доп. Харків : РІРЕГ, 2004. 520 с.

128. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., 2. доп. Харків : РІРЕГ, 2008. 620 с.



129. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 4th ed. Strasbourg, 2002. 3308 p.
130. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
131. The United States Pharmacopoeia / The National Formulary. Rockville : United States Pharmacopoeial Convention, 2007. 3553 p.
132. British Pharmacopoeia 2009 ISO. 80 min/ 700 MB. London : The Stationary Office Ltd., 2008.
133. ДСТУ ISO 696:2005 (ISO 696-1975, IDT). Визначення піноутворювальної здатності модифікованим методом Росс-Майлса : [Чинний від 2007-01-01]. Київ : Держспоживстандарт Україна, 2007. 11 с.
134. ДСТУ ISO 2271:2007 Речовини поверхнево-активні. Засоби мийні. Визначення аніонної поверхнево-активної речовини методом двофазного титрування вручну або механічним способом (ISO 2271:1989, IDT).
135. ГОСТ 26878-86. Введ. 24.04. Шампуни по уходу за волосами и для ванн. Метод определения содержания хлоридов. Москва : Изд-во стандартов, 1986. 3 с.
136. Половко Н. П. Вивчення реологічних властивостей безводних гелів поліакрилової кислоти. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО*. 2009. Вип. XVIII, кн. 3. С. 379–384.
137. Rheological Characterization of Topical Carbomer Gels Neutralized to Different pH / M. T. Islam et al. *J. Pharmaceutical Research*. 2004. Vol. 21, № 7. P. 1192–1199.
138. Malkin A. Ya. *Rheology Concepts, Methods, and Applications*. London : Applied Science Publishers, 2006. 474 p.
139. Тихомиров В. К. Пены. Теория и практика их получения и разрушения. 2-е изд., перераб. Москва : Химия, 1983. 264 с.
140. Пены. *Большая российская энциклопедия*. Москва, 2014. Т. 25. С. 582–583.

141. Волков В. А. Коллоидная химия. Поверхностные явления и дисперсные системы. 2-е изд., испр. Санкт–Петербург : Лань, 2015. 660 с
142. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. Київ : Авіцена, 2001. 516 с.
143. Исследование аллергенных свойств нового серебросодержащего тонкодисперсного сорбента / Т. В. Попова и др. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2016. № 2 (36). С. 24–28.
144. Григорьева Н. А. Определение раздражающего действия офтальмектина. *Вестник Воронежского государственного аграрного университета*. 2017. № 3 (54). С. 75–81.
145. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / Ю. Л. Волянський та ін. Київ, 2004. 38 с.
146. ДСТУ 4315:2004. Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся. Загальні технічні умови. Вперше. [Чинний від 2005–07–01]. Київ : Держспоживстандарт України, 2005. 8 с.
147. Заїка С. В., Баранова І. І. Обґрунтування вибору детергентів різного типу при розробці протисеборейного засобу. *Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали Міжнар. наук.–практ. конф., присвяч. пам'яті акад. УАН О. І. Тихонова, м. Харків, 25 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 249–250.
148. Заїка С. В., Безпала Ю. О., Баранова І. І. Фізико–хімічні дослідження піномийного засобу для чоловіків. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.–практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 8–10 квіт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 111.
149. Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis / I. I. Baranova et al. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 143–149.
150. Зимон А. Д. Коллоидная химия. Общий курс. 6-е изд. Москва : Красанд, 2015. 342 с.
151. Кругляков П. М., Ексерова Д. Р. Пена и пенные пленки. Москва : Химия, 1990. 428 с.

152. Перепелкин К. Е., Матвеев В. С. Газовые эмульсии. Ленинград, 1979. 231 с.
153. Петрянов-Соколов И. В. Коллоидная химия и научно-технический прогресс. Москва, 1988. 139 с.
154. Обґрунтування складу піномийного засобу за допомогою методу мікрофотографування / С. В. Заїка та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 1 (53). С. 28–34.
155. Гончарова А. А. Розробка складу та технології крему для застосування при синдромі діабетичної стопи : дис. ... канд. фармацев. наук: 15.00.01. Харків, 2015. 162 с.
156. Research of antimicrobial activity of foaming products samples with octopirox / S. V. Zaika et al. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 1. P. 54–57.
157. Pirmez R., Fernandes A. L., Melo M. G. Photoaggravated contact dermatitis to Kathon CG (methylchloroisothiazoli-none/methylisothiazolinone): a novel pattern of involvement in a growing epidemic? *Br. J. Dermatol.* 2015. Vol. 173. P. 1343–1344.
158. Latheef F., Wilkinson S. M. Methylisothiazolinone outbreak in the European Union. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 15. P. 461–466.
159. Gonçalo M. Methylisothiazolinone in rinse-off products: additional fuel to the world epidemics of allergic contact dermatitis to isothiazolinones. *Br. J. Dermatol.* 2015. Vol. 173. P. 11.
160. Pastor-Nieto M. A., Alcántara-Nicolás F., Melgar-Molero V., Pérez-Mesonero R., de Eusebio-Murillo E. Preservatives in personal hygiene and cosmetic products, topical medications, and household cleaners in Spain. *Actas Dermosifiliográficas*. 2017. Vol. 108. P. 758–770.
161. Беликов О. Е., Пучкова Т. В. Консерванты в косметике и средствах гигиены. Москва : Школа косметических химиков, 2003. 250 с.
162. Обоснование выбора консервантов в шампуне с октопироксом для лечения себореи / С. В. Заика и др. *Наука и инновация*. 2020. № 1. С. 60–66.
163. Заїка С. В., Баранова І. І. Обґрунтування вибору консерванту при розробці протисеборейного піномийного засобу. *XXIV Міжнародний медичний*

конгрес студентів та молодих вчених : матеріали конгр., м. Тернопіль, 13–15 квіт. 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 147.

164. Petrovska L. S., Baranova I. I., Bezpala Yu. O. The explanaton of the selection of basic detergents and secondary detergents for the development of foam means with minimum irritant action. *Annals of Mechnikov institute*. 2019. № 2. P. 17–20.

165. Петровська Л. С. Розробка та вивчення технологічних, фізико-хімічних властивостей піномійних основ з кокамідопропіл-бетаїном при значенні рН 3.8–4.8. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 1 (39). С. 14–18.

166. Реологічні та технологічні особливості виготовлення шампуню для лікування себорейного дерматиту / С. В. Заїка та ін. *New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine : materials of the International scientific and practical conference, Lublin, Republic of Poland, September 25–26, 2020*. Lublin, 2020. P. 86–90.

167. Петровська Л. С. Дослідження структурно-механічних властивостей та технологічних аспектів виробництва засобу для немовлят. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. Т. 3, № 4. С. 10–18.

168. Grey J., Thomas J. *Care: Textbook of Cosmetic Dermatology*. 4th ed. New York : Informa Healthcare, 2010. P. 218–228.

169. Сычев К. С. *Практический курс жидкостной хроматографии*. Москва : Кокоро, 2013. 272 с.

170. Dong M. W. *HPLC and UHPLC for Practicing Scientists*. 2nd ed. London : Wiley, 2019. 394 p.

171. Corradini D., Philips T. N. *Chromatographic science series. Handbook of HPLC*. 2nd ed. London : Taylor and Francis Group, 2011. Vol. 101. 696 p.

172. *Liquid Chromatography* / S. Fanali et al. 2nd ed. London : Elsevier, 2017. Vol. 2: Applications. 811 p.

173. Hage D. S. *Handbook of affinity chromatography*. Boca Raton ; London : CRC Press Taylor & Francis, 2006. 857 p.

174. Bliesner D. *Validating Chromatographic Methods: A Practical Guide*. New York ; London : John Wiley & Sons, 2006. 304 p.

175. Streygel A., Yau W. W., Kirkland J. J., Bly D. D. *Modern Size-Exclusion Liquid Chromatography: Practice of Gel Permeation and Gel Filtration Chromatography*. New York ; London : John Wiley & Sons, 2009. 494 p.

176. Ermer J., Ploss H. J. Validation in pharmaceutical analysis. Part II : Central importance of precision to establish acceptance criteria and for verifying and improving the quality of analytical data. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2005. Vol. 37, № 5. P. 859–870.

177. Валидація аналітичних методик для виробителів лікарств: Типове керівництво підприємства по виробитву лікарствених средств / под ред. В. В. Берегових. Москва : Литера, 2008. 132 с.

178. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / под ред. Н. В. Юргеля. Москва, 2007. 57 с.

179. Розробка методик стандартизації піномийного засобу / С. В. Заїка та ін. *Specialized and multidisciplinary scientific researches* : матеріали наук.–практ. конф., м. Амстердам, Нідерланди, 11 груд. 2020 р. Амстердам, 2020. С. 129–132.

180. ТУУ 25.2-19046619-012:2009 Тара споживча полімерна для харчової та парфумерно-косметичної продукції

181. Изучение стабильности разработанного пеномоющего средства для лечения себорейного дерматита / С. В. Заика и др. *Наука и инновация*. 2020. № 3. С.143–147.

182. Петровська Л. С., Баранова І. І., Коваленко С. М. Вивчення стабільності піномийних засобів для немовлят та для інтимної гігієни в процесі зберігання. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2019. Вип. 34. С. 250-261.

183. Коваленко В. М., Стефанов О. В., Максимов Ю. М., Трахтенберг І. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. *Доклінічні дослідження лікарських засобів* : метод. рек. / за ред. чл.–кор. НАМН України О. В. Стефанова. Київ, 2001. С. 74–97.

184. Дослідження фармакологічної активності шампуню для лікування себореї / С. В. Заїка та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 2 (62). С. 12–18.

185. Parker J., Scharfbillig R., Jones S. Moisturisers for the treatment of foot xerosis: a systematic review. *J. Foot Ankle Res.* 2017. Vol. 10, № 9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13047-017-0190-9> (Date of access: 06.10.2018).

186. Nolan K., Marmur E. Moisturizers: reality and the skin benefits. *Dermatol Ther.* 2012. Vol. 25, № 3. P. 229–233.

187. Grossman A. B. Clinical evaluation of 35 % urea in a water-lipid-based foam containing lactic acid for treatment of mild-to-moderate xerosis of the foot. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2011. Vol. 101, № 2. P. 153–158.

188. Effectiveness of two moisturizers in the treatment of foot xerosis: a randomized clinical trial / J. C. Parker et al. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2018. Vol. 108, № 6. P. 458–465.

189. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авицена, 2001. 528 с.

## ДОДАТКИ

## Додаток А

### Список публікацій здобувача

1. Baranova I. I., Petrovska L. S., Bepalaya Yu. O., Zaika S. V. The general methodological approach to development of modern foam washing agents. *Вісник фармації*. 2017. № 4 (92). С. 41–44. (Особистий внесок: пошук патентно-літераурних джерел, узагальнення даних, оформлення статті).
2. Заїка С. В., Беспала Ю. О., Шмелькова Є. С., Шматенко О. П. Дослідження асортименту дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4, № 3. С. 69–79. (Особистий внесок: проведення маркетингового аналізу, узагальнення даних, участь оформлення статті).
3. Заїка С. В., Остапець М. О., Єрьюменко Р. Ф., Баранова І. І. Дослідження фармакологічної активності шампуню для лікування себореї. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 2 (62). С. 12–18. (Особистий внесок: підготовка експериментальних зразків, участь у проведенні досліджень та оформленні статті).
4. Заика С. В., Баранова И. И., Беспалая Ю. А., Мартынюк Т. В., Мусозода С. М. Изучение стабильности разработанного пеномощего средства для лечения себорейного дерматита. *Наука и инновация*. 2020. № 3. С. 143–147. (Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів).
5. Заика С. В., Баранова И. И., Стрелец О. П., Мусозода С. М., Беспалая Ю. А. Обоснование выбора консервантов в шампуне с октопироксом для лечения себореи. *Наука и инновация*. 2020. № 1. С. 60–66. (Особистий внесок: формулювання мети, приготування зразків, опрацювання джерел літератури, узагальнення одержаних результатів).
6. Baranova I., Zaika S., Bezpala Y., Roik O., Zaporozhska S., Shostak L. Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 143–149. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, підготовка публікації).



7. Zaika S. V., Strilets O. P., Baranova I. I., Bezpala Yu. O., Martyniuk T. V. Research of antimicrobial activity of foaming products samples with octopirox. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 1. P. 54–57. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

8. Заїка С. В., Баранова І. І., Безпала Ю. О., Мартинюк Т. В. Обґрунтування складу піномийного засобу за допомогою методу мікрофотографування. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 1 (53). С. 28–34. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

9. Заїка С. В., Баранова І. І. Особливості вибору активних речовин для шампуню з протисеборейною дією. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар. наук.–практ. конф. : у 2-х т., м. Харків, 14–15 берез. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 99.

10. Заїка С. В., Баранова І. І., Безпала Ю. О. Перспектива використання альфа ліпоєвої кислоти у піномийних засобах. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.–практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевт. працівника України, м. Харків, 19–20 верес. 2019 р. Харків, 2019. С. 123–124.

11. Zaika, S. V., Baranova I. I., Martyniuk T. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base. *Science and Practice 2019* : materials of the 10th International pharmaceutical conference, Kaunas, Lithuania, November 15<sup>th</sup>. Kaunas, 2019. P. 120.

12. Заїка С. В., Баранова І. І. Обґрунтування вибору детергентів різного типу при розробці протисеборейного засобу. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали Міжнар. наук.–практ. конф., присвяч. пам'яті акад. УАН О. І. Тихонова, м. Харків, 25 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 249–250.

13. Заїка С. В., Безпала Ю. О., Баранова І. І. Фізико–хімічні дослідження піномийного засобу для чоловіків. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.–практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 8–10 квіт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 111.

14. Баранова І. І., Заїка С. В., Мартинюк Т. В. Особливості розробки чоловічих піномийних засобів для лікування себорейного дерматиту. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів* : зб. тез наук. робіт учасників Міжнар. наук.–практ. конф., м. Львів, 24–25 квіт. 2020 р. Львів : Львівська медична спільнота, 2020. С. 105–108.

15. Заїка С. В., Баранова І. І. Обґрунтування вибору консерванту при розробці протисеборейного піномийного засобу. *XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених* : матеріали конгр., м. Тернопіль, 13–15 квіт. 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 147.

16. Заїка С. В., Баранова І. І., Безпала Ю. О., Мартинюк Т. В. Реологічні та технологічні особливості виготовлення шампуню для лікування себорейного дерматиту. *New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine* : materials of the International scientific and practical conference, Lublin, Republic of Poland, September 25–26, 2020. Lublin, 2020. P. 86–90.

17. Заїка С. В., Баранова І. І., Безпала Ю. О., Мартинюк Т. В. Розробка методик стандартизації піномийного засобу. *Specialized and multidisciplinary scientific researches* : матеріали наук.–практ. конф., м. Амстердам, Нідерланди, 11 груд. 2020 р. Амстердам, 2020. С. 129–132.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні теоретичні положення, практичні результати за темою дисертаційної роботи викладені та обговорені на:

1. III Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2019);
2. науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку (Харків, 2019);
3. 10<sup>th</sup> International Pharmaceutical Conference «Science and Practice 2019» (Kaunas, Lithuania, 2019);
4. Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (Харків, 2020); науково-практичній конференції «Specialized and multidisciplinary scientific researches (Амстердам, Нідерланди, 2020);
5. Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова, «Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці», (Харків, 2020);
6. Міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (Львів, 2020); XXIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2020);
7. International scientifican practical conference Conference proceedings «New trend sandun resolved issues of preventive and clinical medicine» (Lublin, Poland, 2020).

**Додаток Б**

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
№ \_\_\_\_\_  
Реєстраційне посвідчення  
№ \_\_\_\_\_

Заявник: ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна

Виробник: ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна

**МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ**

(проект)

**Ліро-ругоx**

**Ліпо-піроке**

шампуню для лікування себорейного дерматиту та догляду за шкірою голови  
в період ремісії захворювання 250 мл в ПЕТ флаконах

## УПАКОВКА

Шампунь розфасовують у флакони ПЕТ (Ф.250/24-410/арт.03 «Глорія») по  $250 \pm 5$  % мл (ТУ У 25.2-19046619-012:2009).

Кожний флакон разом з інструкцією для медичного застосування із паперу етикеткового за ГОСТ 7625-86 поміщають у пачку з картону хромерзац за ГОСТ 1301-81 або 12303-80.

Групова і транспортна тара відповідно до ГОСТ 12301-2006.

## МАРКУВАННЯ

На флаконі українською мовою вказують: «Україна», ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», товарний знак, назву препарату (додатково англійською мовою), лікарську форму (шампунь), масу препарату в міліграмах, вміст діючих речовин в одному грамі в міліграмах, номер реєстраційного посвідчення, номер серії, термін придатності.

На пачках та етикетках групової тари українською мовою вказують: «Україна», ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», товарний знак та адресу виробника, назву препарату (додатково англійською мовою), кількість шампуню в упаковці, вміст діючих речовин в мілілітрах, «Застосовувати за призначенням лікаря», умови зберігання, номер реєстраційного посвідчення, номер серії, термін придатності, штриховий код.

Додатково на пачці вказують: перелік допоміжних речовин, «Для зовнішнього застосування», «Зберігати в недоступному для дітей місці», «Не застосовувати після закінчення терміну придатності», умови відпуску – «Без рецепта».

Транспортне маркування відповідно до ГОСТ 14192-96, ДСТУ ISO 780-2001.

## ЗБЕРІГАННЯ

В сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C.

## ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Директор

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»



І. В. Грутаєв

20 \_\_\_\_ р.

**Додаток В****ПАТ «Хімфармзавод «ЧЕРВОНА ЗІРКА»****«УЗГОДЖЕНО»**

Голова Державної служби України з  
лікарських засобів та контролю за  
наркотиками

\_\_\_\_\_

Наказ державної служби

Від «\_\_» \_\_\_\_\_ 20 \_\_ р.

№ \_\_\_\_\_

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Директор  
ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

\_\_\_\_\_ Трутаєв І.В.

\_\_\_\_\_ 20 \_\_ р.

**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОМИСЛОВИЙ РЕГЛАМЕНТ**

на виробництво «Ліпо-пірокс»,

шампуню для лікування себорейного дерматиту та догляду за шкірою голови  
в період ремісії захворювання 250 мл в ПЕТ флаконах

**ТПР** \_\_\_\_\_

(Чинний разом з ДВД)

Термін дії до «\_\_» \_\_\_\_\_ 20 \_\_ р.

**УЗГОДЖЕНО**

Ректор Національного  
фармацевтичного університету

\_\_\_\_\_ проф. Котвіцька А. А.

\_\_\_\_\_ 20 \_\_ р.

Регламент є власністю ПАТ «Хімфармзавод  
«Червона зірка» і не може бути повністю або  
частково відтворений, поширений без дозволу  
ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

**Додаток Г**

№ \_\_\_\_\_  
На \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_

Ректору Національного  
фармацевтичного університету  
проф. Аллі КОТВИЦЬКІЙ

**Шановна Алло Анатоліївно!**

Доводимо до Вашого відома інформацію відносно оригінального препарату «Ліпо-пірокс», шампуню для лікування себорейного дерматиту та догляду за шкірою голови в період ремісії захворювання 250 мл в ПЕТ флаконах, що був розроблений ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» сумісно з кафедрою товарознавства НФаУ. Розроблений препарат було включено до перспективного плану розвитку підприємства на 2021–2022 рр.

З повагою,  
Директор  
ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», д.б.п.



І.В. Трутасв



## Додаток Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи  
Національного фармацевтичного  
університету

проф. Владимірова В. М.

12/01/2020 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження** «Розробка складу та технології піномийного засобу протигрибкової дії»
2. **Установа, його адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра товарознавства, 61002, г. Харків, вул. Пушкінська, 53, здобувач Заїка Сергій Валерійович.
3. **Джерела інформації:**
  - Baranova Inna Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis / Inna Baranova, Sergei Zaika, Yuliia Bezpala, Olena Roik, Svitlana Zaporozhaska, Liubov Shostak // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research (**Scopus**). – 2020. - Vol 10, № 1. – P. 143-149.
  - Заїка С. В. Обґрунтування складу піномийного засобу за допомогою методу мікрофотографування / С. В. Заїка, І. І. Баранова, Ю. О. Безпала, Т. В. Мартинюк // Фармацевтичний часопис. – 2020. - № 1 (53). – С. 28-34.
  - Zaika S. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base / S. V. Zaika, I. I. Baranova, T. V. Martyniuk The 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” (November 15<sup>th</sup>, 2019) Kaunas. Lithuania. Lithuanian University of Health Sciences. Faculty of Pharmacy. 2019. P. 113.
  - Заїка С. В. Фізико-хімічні дослідження піномийного засобу для чоловіків / С. В. Заїка, Ю. О. Безпала, І. І. Баранова // Topical issues of new medicines development: матеріали XXVII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів (8-10 квіт. 2020 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2020. – С. 111.
4. **Впроваджено:** У навчальний та науковий процес кафедри заводської технології ліків за темою «Виробництво лікарських засобів м'якої форми випуску»
5. **Термін впровадження:** 2020 -2021 р.
6. **Ефективність впровадження:** Використання підходів до розробки доказало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри

Зав. кафедри ЗТЛ,  
д.фарм.н., професор

О. А. Рубан





### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:**

Розробка складу та технології піномийного засобу протигрибкової дії.

**2. Установа, його адреса, виконавці:**

м. Харків, 61002, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, здобувач Заїка С. В., проф. Баранова І.І., ас. Безпала Ю.О.

**3. Джерела інформації:**

- Zaika S. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base / S. V. Zaika, I. I. Baranova, T. V. Martyniuk The 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” (November 15<sup>th</sup>, 2019) Kaunas. Lithuania. Lithuanian University of Health Sciences. Faculty of Pharmacy. 2019. P. 113.
- Baranova Inna Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis / Inna Baranova, Sergei Zaika, Yuliia Bezpala, Olena Roik, Svitlana Zaporozhska, Liubov Shostak // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. – 2020. - Vol 10, № 1. – P. 143-149.
- Заїка С. В. Дослідження асортименту дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту / С. В. Заїка, Ю. О. Безпала, О. П. Шматенко, К. С. Шмелькова // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т 4, № 3. – С. 69-79.

**4. Впроваджено:** У навчальний та науковий процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків за темою «Виробництво лікарських засобів м'якої та рідкої форми випуску»

**5. Термін впровадження:** н.р. 2020-2021 р.

**6. Ефективність впровадження:** Пропозиції авторів впроваджено. Використання підходів до розробки доказало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

**7. Зауваження та пропозиції:** не має.

**Відповідальні за впровадження:**

Зав. кафедри управління та економіки фармації з  
 технологією ліків,  
 д. фарм. н., професор

Т.А. Грошовий

“УТВЕРЖДАЮ”

Проректор по учебной и воспитательной  
работе Ташкентского фармацевтического  
института д.фарм.н., проф. З.А.Юлдашев

« 27 » 09 2020 год



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**1.Название пропозиции для внедрения:** Разработка состава и технологии шампуня противогрибкового действия.

**2. Учреждение, его адрес, исполнители:** Национальный фармацевтический университет, кафедра товароведения, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53; Заика С.В., д. фарм.н. Баранова И.И.

**3.Источники информации:**

- Baranova Inna Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis / Inna Baranova, Sergei Zaika, Yuliia Bezpala, Olena Roik, Svitlana Zaporozhska, Liubov Shostak // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. – 2020. - Vol 10, № 1. – P. 143-149.
- Zaika S.V. Research of antimicrobial activity of foaming products samples with octopirox / S.V. Zaika, O. P. Strilets, I.I. Baranova, Yu. O. Bezpala, T. V. Martyniuk // Annals of Mechnikov Institute. – 2020. - N 1. – P. 54-57.
- Zaika S. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base / S. V. Zaika, I. I. Baranova, T. V. Martyniuk The 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” (November 15<sup>th</sup>, 2019) Kaunas. Lithuania. Lithuanian University of Health Sciences. Faculty of Pharmacy. 2019. P. 113.

**4.Внедрено:** в учебный процесс в учебный процесс кафедры технологии лекарственных форм за темою «Классификация и технология шампуней».

**5.Срок внедрения:** 2020-2021 учебный год.

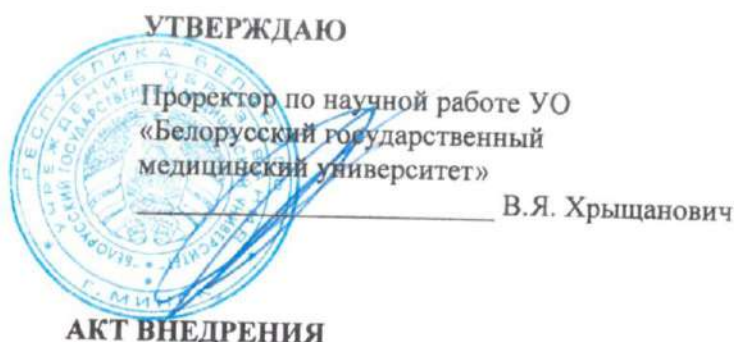
**6.Эффективность внедрения:** Применение подходов к разработке доказало, что эффективность внедрения соответствует критериям, приведенных в источниках информации. Результаты научных исследований включены в учебный процесс кафедры.

**Ответственная за внедрение:**

Зав. кафедрой,  
д.фарм.н., профессор

Е.С. Кариева





результатов научных исследований в учебный процесс

1. **Наименование предложения для внедрения:** Разработка состава и технологии шампуня протогорибкового действия.
2. **Кем предложена разработка:** Заика С.В., д. фарм. н., Баранова И.И., Национальный фармацевтический университет, кафедра товароведения, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53.
3. **Источник информации:**
  - Baranova Inna Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis / Inna Baranova, Sergei Zaika, Yuliia Bezpala, Olena Roik, Svitlana Zaporozhska, Liubov Shostak // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. – 2020. - Vol 10, № 1. – P. 143-149.
  - Zaika S.V. Research of antimicrobial activity of foaming products samples with octopirox / S.V. Zaika, O. P. Strilets, I.I. Baranova, Yu. O. Bezpala, T. V. Martyniuk // Annals of Mechnikov Institute. – 2020. - N 1. – P. 54-57.
  - Zaika S. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base / S. V. Zaika, I. I. Baranova, T. V. Martyniuk The 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” (November 15<sup>th</sup>, 2019) Kaunas. Lithuania. Lithuanian University of Health Sciences. Faculty of Pharmacy. 2019. P. 113.
4. **Краткая аннотация разработки:** Основные принципы разработки состава и технологии шампуня протогорибкового действия.
5. **Решение заседания кафедры фармацевтической технологии** – положительное (протокол заседания кафедры фармацевтической технологии № 5 от 16.11.2020).
6. **Где и когда внедрено:** в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» на лабораторных занятиях по дисциплине «Аромакосметические средства» по теме «Аромакосметические средства различной формы выпуска» для студентов 3-го курса фармацевтического факультета.
7. **Учебно-методическая эффективность внедрения:** повышение уровня фундаментальной подготовки студентов фармацевтического факультета в области проведения доклинических испытаний.
8. **Замечания, предложения:** нет.
9. **Ответственные за внедрение:** кафедра фармацевтической технологии УО «БГМУ»

зав. кафедрой  
должность

  
\_\_\_\_\_

подпись

Н.С. Голяк  
И.О.Ф.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора

Одеського національного  
медичного університету  
проф. Вастьянов Р.С.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології піномийного засобу протигрибкової дії.

**2. Установа, його адреса, виконавці:**

м. Харків, 61002, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, здобувач Заїка С. В.

**3. Джерела інформації:**

- Zaika S. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base / S. V. Zaika, I. I. Baranova, T. V. Martyniuk The 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” (November 15<sup>th</sup>, 2019) Kaunas. Lithuania. Lithuanian University of Health Sciences. Faculty of Pharmacy. 2019. P. 113.
- Baranova Inna Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis / Inna Baranova, Sergei Zaika, Yuliia Bezpala, Olena Roik, Svitlana Zaporozhska, Liubov Shostak // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. – 2020. - Vol 10, № 1. – P. 143-149.
- Заїка С. В. Дослідження асортименту дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту / С. В. Заїка, Ю. О. Безпала, О. П. Шматенко, К. С. Шмелькова // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т 4, № 3. – С. 69-79.

**4. Впроваджено:** У навчальний та науковий процес кафедри організації та економіки фармації за темою «Основи товарознавчого аналізу медичних та фармацевтичних товарів».

**5. Термін впровадження:** 2019-2020 р.

**6. Ефективність впровадження:** Пропозиції автора впроваджено Використання підходів до розробки доказало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

**7. Зауваження та пропозиції:** не має.

**Відповідальні за впровадження:**

Зав. кафедри організації та економіки фармації  
Одеського національного медичного університету  
д.фарм н., професор

Унгурян Л.М.





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи Національного фармацевтичного університету,

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

«25» листопада 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:**

Розробка складу та технології піномийного засобу протигрибкової дії.

**2. Установа, його адреса, виконавці:**

м. Харків, 61002, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет; здобувач Заїка С. В.

**3. Джерела інформації:**

- Zaika S. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base / S. V. Zaika, I. I. Baranova, T. V. Martyniuk The 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” (November 15<sup>th</sup>, 2019) Kaunas. Lithuania. Lithuanian University of Health Sciences. Faculty of Pharmacy. 2019. P. 113.
- Baranova Inna Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis / Inna Baranova, Sergei Zaika, Yuliia Bezpala, Olena Roik, Svitlana Zaporozhaska, Liubov Shostak // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. – 2020. - Vol 10, № 1. – P. 143-149.
- Заїка С. В. Дослідження асортименту дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту / С. В. Заїка, Ю. О. Безпала, О. П. Шматенко, К. С. Шмелькова // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т 4, № 3. – С. 69-79.

**4. Впроваджено:** в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ НФаУ.

**5. Термін впровадження:** 2019-2020 н. р.

**6. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються інтернами та слухачами циклів тематичного удосконалення на кафедрі промислової фармації та економіки		

**7. Зауваження та пропозиції:** не має.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри ПФЕ ІПКСФ:

протокол № 4 від «20» листопада 2020 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри промислової фармації

та економіки ІПКСФ НФаУ, д. фарм. н., професор

О.С. Шпичак

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи

Донецького національного

медичного університету

д. мед. н., професор

Чернишова О.Є.

«30» листопада 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:**

Розробка складу та технології піномийного засобу протигрибкової дії.

**2. Установа, його адреса, виконавці:**

м. Харків, 61002, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет,  
здобувач Заїка С. В.

**3. Джерела інформації:**

- Zaika S. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base / S. V. Zaika, I. I. Baranova, T. V. Martyniuk. The 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” (November 15<sup>th</sup>, 2019) Kaunas. Lithuania. Lithuanian University of Health Sciences. Faculty of Pharmacy. 2019. P. 113.
- Baranova Inna Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis / Inna Baranova, Sergei Zaika, Yuliia Bezpala, Olena Roik, Svitlana Zaporozhaska, Liubov Shostak // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. – 2020. - Vol 10, № 1. – P. 143-149.
- Заїка С. В. Дослідження асортименту дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту / С. В. Заїка, Ю. О. Безпала, О. П. Шматенко, К. С. Шмелькова // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т 4, № 3. – С. 69-79.

**4. Впроваджено:** У навчальний та науковий процес кафедри фармації та фармакології за темою «Розробка складу та технології піномийного засобу протигрибкової дії».

**5. Термін впровадження:** 2019-2020 р.

**6. Ефективність впровадження:** Пропозиції автора впроваджено Використання підходів до розробки доказало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

**7. Зауваження та пропозиції:** не має.

**Відповідальні за впровадження: Царьова К.О.**

Завідувач кафедри фармації та фармакології  
д. фарм. н., професор



В.М.Хоменко



## «УТВЕРЖДАЮ»

Декан фармацевтического факультета  
Таджикского национального университета,  
доктор фарм. н., профессор

С. Мусозода \_\_\_\_\_

«7» декабря 2020 г. \_\_\_\_\_

№ 45



## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**1. Название пропозиции для внедрения:** Разработка состава и технологии шампуня протогорибкового действия.

**2. Учреждение, его адрес, исполнители:** Национальный фармацевтический университет, кафедра товароведения, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53; Заика С.В., д. фарм.н. Баранова И.И.

**3. Источники информации:**

- Baranova Inna Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis / Inna Baranova, Sergei Zaika, Yuliia Bezpala, Olena Roik, Svitlana Zaporozhska, Liubov Shostak // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. – 2020. - Vol 10, № 1. – P. 143-149.
- Zaika S.V. Research of antimicrobial activity of foaming products samples with octopirox / S.V. Zaika, O. P. Strilets, I.I. Baranova, Yu. O. Bezpala, T. V. Martyniuk // Annals of Mechnikov Institute. – 2020. - N 1. – P. 54-57.
- Zaika S. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base / S. V. Zaika, I. I. Baranova, T. V. Martyniuk The 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” (November 15<sup>th</sup>, 2019) Kaunas. Lithuania. Lithuanian University of Health Sciences. Faculty of Pharmacy. 2019. P. 113.

**4. Внедрено:** в учебный и научный процесс кафедры фармацевтической технологии и фармакологии при прохождении курса косметологии.

**5. Срок внедрения:** 2019-2020 учебный год.

**6. Эффективность внедрения:** Применение подходов к разработке доказало, что эффективность внедрения соответствует критериям, приведенных в источниках информации. Результаты научных исследований включены в учебный процесс кафедры.

**Ответственный за внедрение:**

Заведующий кафедрой,

канд. фарм.н., доцент

Х. Шарифов

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи та інновацій  
НМУ імені О.О. Богомольця,  
професор Земсков С.В.

« 15 лютого 2021 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:**

Розробка складу та технології піномийного засобу протигрибкової дії.

**2. Установа, його адреса, виконавці:**м. Харків, 61002, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет,  
здобувач Заїка С. В., проф. Баранова, ас. Безпала Ю.О.**3. Джерела інформації:**

✓ Zaika S. V. Features of the introduction of the component piroctone olamine to the foam base / S. V. Zaika, I. I. Baranova, T. V. Martyniuk The 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” (November 15<sup>th</sup>, 2019) Kaunas. Lithuania. Lithuanian University of Health Sciences. Faculty of Pharmacy. 2019. P. 113.

✓ Baranova Inna Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis / Inna Baranova, Sergei Zaika, Yuliia Bezpala, Olena Roik, Svitlana Zaporozhska, Liubov Shostak // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. – 2020. - Vol 10, № 1. – P. 143-149.

✓ Заїка С. В. Дослідження асортименту дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту / С. В. Заїка, Ю. О. Безпала, О. П. Шматенко, К. С. Шмелькова // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т 4, № 3. – С. 69-79.

**4. Впроваджено:** в навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків при вивченні теми з технології лікарських косметичних засобів «Піномийні засоби», «Засоби догляду за шкірою голови та волоссям» згідно протоколу № 3 засідання кафедри від 15 лютого 2021 року.

**5. Термін впровадження:** 2020-2021 навчальний рік.

**6.Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків.

Завідувачка кафедри аптечної та промислової  
технології ліків,  
д.фарм.н., професор

Ж.М. Полова

Відповідальний за навчально-методичну роботу  
кафедри, к.фарм.н.

Т.С. Негода

Відповідальний за впровадження, к.фарм.н.

Н.О. Козіко