

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра аптечної технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «**ОПРАЦЮВАННЯ СКЛАДУ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АКНЕ**»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм18(4,5з)мед-03а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Віталіна ОВСЮК

Керівник: асистент кафедри аптечної технології ліків, к. фарм. н.
Анна КРЮКОВА

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

АНОТАЦІЯ

Теоретично обґрунтоване склад лікарського засобу для лікування I та II ступеня тяжкості акне у вигляді м'якої лікарської форми. Розроблено оптимальну основу для створення емульсійного крему з певними активними компонентами. Визначено оптимальну технологію виробництва досліджуваного препарату. Вивчені основні показники якості крему на основі бакучіолу.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та доповнень. Загальний зміст роботи викладено на 43 сторінці машинописного тексту. Перелік літератури містить 48 джерел. Робота ілюстрована 6 таблицями та 8 зображеннями.

Ключові слова: акне, бакучіол, олія шипшини, арганова олія, емульсійна основа

ANNOTATION

The composition of the drug for the treatment of I and II severity of acne in the form of a soft dosage form is theoretically substantiated. An optimal basis for creating an emulsion cream with certain active ingredients has been developed. The optimal technology for the production of the study drug was determined. The main indicators of the quality of the cream based on bakuchiol have been studied.

Qualification work is set out on 43 pages of typewritten text, consists of an introduction, three chapters, a conclusion, a list of used literary sources and additions. The list of references contains 48 sources. The work is illustrated with 6 tables and 8 figures.

Key words: acne, bakuchiol, rosehip oil, argan oil, emulsion base

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЕФЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ АКНЕ БАКУЧІОЛОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	8
1.1. Акне: етіологія, патогенез, види та класифікація за ступенем тяжкості.....	8
1.2. Основні напрямки фармакотерапії акне	10
1.3. Загальна характеристика топічних ретиноїдів	12
1.4. Бакучіол: рослинна альтернатива ретинолу	14
Висновки до розділу 1.....	17
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	18
2.1. Об'єкти дослідження.....	18
2.2. Методи дослідження.....	22
Висновки до розділу 2.....	24
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АКНЕ	25
3.1. Аналіз місцевих лікарських засобів, що застосовуються для лікування акне на фармацевтичному ринку України	25
3.2. Розроблення складу крему для лікування акне	29
3.3. Розроблення технологічної схеми отримання крему для лікування акне	36
3.4. Визначення основних показників якості отриманного крему.....	39
Висновки до розділу 3.....	41
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	44
ДОДАТКИ	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТС	– Anatomical Therapeutic Chemical
ДФУ	– Державна Фармакопея України
ІІ	– інтерлейкін
ЛП	– лікарський препарат
ЛР	– лікарська речовина
ЛРС	– лікарська рослинна сировина
ПАР	– поверхнево-активна речовина

ВСТУП

Актуальність теми. Акне є одним з найпоширеніших захворювань підліткового віку. Серед дерматологічних захворювань на долю акне припадає 22-32% випадків. При цьому на лікування акне витрачається 18% від загального обсягу витрат на лікування дерматологічних захворювань у всьому світі. Патогенез захворювання пов'язаний з низкою факторів, які включають інфекцію сальної залози, спричинену бактеріями *Propionibacterium acnes*; вживання високоглікемічної та молочної їжі, що викликає збільшення дигідротестостерону в крові; зміна складу ліпідів крові також може відбиватися на зміну диференціювання кератиноцитів та викликати фолікулярний гіперкератоз.

Згідно з алгоритмом патогенетичного лікування різних форм акне, препаратами першого вибору лікаря при лікуванні акне є місцеві ретиноїди. Топічні ретиноїди впливають на процеси зроговіння (кератинізацію та десквамацію), знижують саловиділення, посилюють проліферацію епітеліоцитів шкіри і мають певну протизапальну дію. Однак дана група препаратів має ряд протипоказань: гіперчутливість, вагітність, період лактації; гіпервітаміноз А. Виходячи з цього, перспективним є розробка лікарських засобів до складу яких входить природна альтернатива ретинолу – бакуціол.

Метою даної роботи є розробка складу та технології виробництва лікарського засобу для лікування I та II ступеня тяжкості акне у вигляді крему.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання:

- проаналізувати дані літератури щодо основних характеристик захворювання акне: етіологія, патогенез, види та класифікація за ступенем тяжкості;
- охарактеризувати основні напрямки фармакотерапії акне за показниками: переваги та недоліки;
- вивчити біологічно активні речовини, які за своїми фармакологічними властивостями є аналогами ретиноїдів, проте не мають подібного спектру побічних дій;

- провести аналіз асортименту лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні акне на фармацевтичному ринку України;
- обґрунтувати склад лікарського засобу для лікування I та II ступеня тяжкості акне у вигляді м'якої лікарської форми;
- провести дослідження з визначення оптимальної основи для створення крему на основі встановлених активних компонентів;
- провести дослідження з розробки оптимальної технології виробництва крему для лікування акне;
- провести дослідження з встановлення основних показників якості крему для лікування акне.

Предмет дослідження. Розробка складу та технології виробництва лікарського засобу у вигляді крему на основі бакучіолу.

Об'єктами дослідження є активні компоненти: бакучіол, олія шипшини, арганова олія; допоміжні речовини: емульгатор «Еасупов», пропіленгліколь; експериментальні зразки емульсійних основ, процес отримання крему.

Методи дослідження. При створенні м'якої лікарської форми з бакучіолом використовували комплекс методів, серед них: загальнонаукові (аналіз та структурування даних наукової літератури), органолептичні (однорідність, запах, колір), фізико-хімічні (розчинність, потенціометричне визначення рН, спектрофотометрія), фармакотехнологічні (структурна в'язкість, напруга зсуву, швидкість зсуву, тиксотропні властивості) та математичні (статистична обробка результатів).

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено склад та технологію виробництва лікарського засобу для лікування акне у вигляді крему.

Елементи наукових досліджень. Вивчені технологічні та фізико-хімічні властивості сухих екстрактів арніки облістянілій і каштана кінського звичайного. Досліджено реологічні властивості експериментальних зразків

гелю з сухими екстрактами трави арніки облистянілій та гіркокаштана звичайного.

Розроблено оптимальну емульсійну основу для створення лікарського препарату на основі бакучіолу. Експериментально обумовлено спосіб введення активного фармацевтичного інгредієнта до основи.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати наукових досліджень, що наведені у роботі, були представлені та обговорені на науково-практичній конференції під час постерної доповіді та опубліковані у вигляді статті (див. Додаток А):

1. Овсюк В. М., Курченко Д. Ю., Крюкова А. І., Ковальова Т. М., Коноваленко І. С. Актуальність розробки дерматологічних засобів на основі сировини псоралеї ліщинолистої. Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022.– С. 170-173.
2. Крюкова А.И., Коноваленко И. С., Семченко К. В., Овсюк В. Н. Анализ топических лекарственных средств, применяемых для лечения акне на фармацевтическом рынке Украины. IX международная научная конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации». ЮКМА совместно с ТГМУ им. Абуали Ибни Сино (8-9 декабря 2022). С. 83-84.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота містить у своїй структурі: вступ, три розділа, загальні висновки, список літературних джерел та доповнень. Основний текст роботи представлено на 43 сторінках. Перелік літератури містить 48 джерело. Робота ілюстрована 15 таблицями та 8 зображеннями.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЕФЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ АКНЕ БАКУЧІОЛОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Удосконалення профілактики та лікування вугрової хвороби – один з пріоритетних напрямків дерматовенерології та косметології у зв'язку з хронічним рецидивуючим перебігом захворювання, значним зниженням якості життя поза залежно від площі та характеру висипань. Часто процес супроводжується розвитком психологічної та соціальної дезадаптації, депресивних станів, тривоги та дисморфофобії. Психологічні та соціальні наслідки цього захворювання іноді недооцінюють як дерматологи, і лікарі інших спеціальностей [46].

За даними ряду епідеміологічних досліджень, у розвинених країнах на акне страждають 50 – 95 % підлітків. З поміж них близько 70 % мають акне легкої та середньої ступенів тяжкості [35].

1.1. Акне: етіологія, патогенез, види та класифікація за ступенем тяжкості

Акне є запальним захворюванням шкіри, пов'язаним із змінами в пілосебаційних структурах. Соціальна значимість вугрової хвороби характеризується не лише її поширеністю у всьому світі, але і найчастіше з формуванням вторинних ушкоджень шкіри – постакне, при яких формуються осередки рубцювання [38].

В останні десятиліття були отримані численні дані від різних дослідників про ролі *Propionibacterium acnes* у патогенезі акне. Достовірно встановлені та вивчені такі ефекти: стимуляція проліферативної активності клітин гирла сально-волосяного фолікула за рахунок підвищення вмісту аномальних кератинів; порушення диференціювання клітин епідермісу,

підвищення їхньої адгезії; стимуляція процесів вироблення шкірного сала з впливом на себоцити у ретенційній стадії. Було також вивчено імунні механізми формування акне [43]. Зокрема, під дією *P. acnes* відбувається активація toll-подібних рецепторів TLR-2 та TLR-4, антимікробних пептидів, матриксних металопротеїназ, активація синтезу імунокомпетентними клітинами шкіри та клітинами епідермісу прозапальних цитокінів інтерлейкіну (ІЛ)-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, фактор некрозу пухлини- α . В результаті, крім формування локального запального процесу, відбуваються його персистенція та руйнування матриксу дерми. Ключову роль у підтримці запальної реакції відіграють прозапальні цитокіни ІЛ-8 та ФНП- α [13].

Основними етапами розвитку акне є фолікулярна гіперпроліферація та закупорка, посилене утворення шкірного сала, активність P. acnes та запалення.

Відповідно до сучасної класифікації акне, виділяють такі основні форми захворювання (рис.1.1):

- комедональна — представлена переважно незапальними елементами (закритими комедонами) на обмежених ділянках (головним чином, у центральній частині особи);
- папуло-пустульозна форма – представлена як відкритими, так і закритими комедонами на обмежених ділянках, переважно в центральній частині особи, в ділянці щік; окрім комедонів є невелика кількість пустул;
- вузлова форма – представлена переважно запальними елементами (пустулами) у кількості до 25 штук, на тлі яких може бути невелика кількість комедонів;
- конглобатні вугри – важка форма захворювання, при якій пустули зливаються у вузли, запалюються прилеглі ділянки шкіри; за такої форми високий ризик розвитку рубців [48].



Комедональна
форма акне

Папуло-
пустульозна
форма акне

Вузлова форма
акне

Конглобатне/
вузлове акне

Рис.1.1. Зображення проявів основних форм акне

Клінічна картина захворювання. Серед об'єктивних симптомів у дорослих осіб спостерігаються [22, 26]:

- папули, пустули і вузли, що локалізуються переважно на шкірі обличчя, верхніх кінцівок, верхній частині грудей і спини і проявляються;
- папульозні акне – запальні вузлики, що мають конічну або напівкулясту форму та величину до 2–4 мм у діаметрі;
- пустульозні акне, що виникають первинно або трансформуються з папульозних вугрів;
- вузлуваті акне – вузли на шкірі себорейних областей;
- конглобатні акне – численні великі вузли, що локалізуються переважно на шкірі спини та задньої поверхні шиї. Частина окремо розташованих вузлів зливається в масивні інфільтрати з численними фістулезними ходами, гнійними отворами і порожнинами, заповненими млявими, студнеподібними грануляціями, процес може набувати поширеного характеру;
- рубці після дозволу акне: атрофічні, рідше – гіпертрофічні та келоїдні;

- комедони відкриті та закриті – клінічний прояв скупчення шкірного сала та кератину у волосяному фолікулі.

1.2. Основні напрямки фармакотерапії акне

Вибір тактики лікування залежить від клінічної форми захворювання, тяжкості, тривалості перебігу, переносимості препаратів, наявності супутньої соматичної патології, віку, статі, психоемоційних особливостей пацієнта.

Питання про роль харчування в лікуванні акне залишається до теперішнього часу відкритим. Є суперечливі дані про роль молочних продуктів, овочів та фруктів, риби, антиоксидантів, омега-3 жирних кислот, цинку, вітаміну А, Е, нікотинової кислоти харчових волокон та йоду на розвиток, тяжкість перебігу та використання їх у терапії акне.

Базовими препаратами для лікування акне, що мають патогенетично обґрунтований терапевтичний вплив, є ретиноїди та антибіотики [11].

При акне I ступеня тяжкості (відкриті та закриті комедони, значним переважанням відкритих, одиничні поверхневі папули та пустули) лікування починають із зовнішніх ретиноїдів, завдяки їх комедогенному, кератолітичному, протизапальному, антиандрогенному імуномодулюючих дій. Це місцеві ретиноїди (ізотретіонін, третиноїн, адапален, тазаротен), також використовують азелаїнову кислоту, бензоїл-пероксид, та деякі інші препарати, що містять саліцилову кислоту, цинк [46].

Бензоїл пероксид. Раніше було встановлено, що механізм дії бензоїл пероксиду заснований на пригнічення зростання *P.acnes*. Однак встановлено, що бензоїл перекид також індукує утворення внутрішньоклітинних активних форм кисню, які пригнічують підвищену сигналізацію FGFR2 за допомогою деградації лізосомальний рецептор. Терапевтична дія азелаїнової кислоти також засноване на ослабленні активності каскаду сигналізації FGFR2 через інгібування клітинних рівнів АТФ. Є дані про ефективне використання 2.5 %

бензоїлу пероксиду й 0.3 % адапалена в лікуванні акне середньої та важкої форм акне [44].

Використання в лікуванні препаратів цинку сприяло зниженню рівнів IGF-1 та IGF-1R. Крем-гель на основі цинку зробить себостатичний, кератолітичний, антибактеріальний, протизапальний ефект, що дозволило успішно застосовувати його при папуло-пустульозній формі акне легкої та середньої важкості.

Саліцилова кислота – універсальна сполука, яку вже багато років застосовують у дерматології та косметології. Саліцилова кислота має кератолітичну, слабку протизапальну та антисептичну дію. При акні призначення саліцилової кислоти виправдане з позиції пригнічення процесу фолікулярної кератинізації та розпушення комедонового детриту. У Рекомендаціях Глобального альянсу саліцилова кислота представлена лише як альтернативний засіб при легкому комедональній формі акне.

Усі ретиноїди для зовнішнього застосування знижують кількість комедонів на 60 %, але на папулопустульозні висипання він діє значно слабше порівняно із зовнішніми антибіотиками. У зв'язку з цим їх можна поєднувати з місцевими та системними антибіотиками [45].

Азелаїнову кислоту призначають для зовнішнього лікування акне та акнеформних дерматозів, вона знижує вміст вільних жирних кислот у ліпідах шкіри, усуває гіперкератоз усть фолікулів сальних залоз, зменшує товщину епідермісу, при регулярному використанні (4-6 місяців) призводить до нормалізації процесу диференціювання клітин епідермісу. Крім того, кислота має протимікробну, протизапальну дію, зменшуючи окислювальні процеси в нейтрофілах і вироблення ними вільнорадикальних форм кисню, місцева антиандрогенна дія (інгібує активність 5- α -редуктази 1-го типу, що призводить до зниження вмісту дигідротестостерону в себоцитах, нормалізації процесів кератинізації та саловиділення).

При акне I-II ступеня тяжкості лікування починають з антибіотиків. Препаратами першого вибору є антибіотики тетрациклінового ряду та макроліди. Протизапальна дія їх засноване на бактерицидних та бактериостатичних властивостях, здатності зміни якості епідермальних ліпідів, пригнічення хемотаксису лейкоцитів, медіаторів запалення. Крім того, тетрациклін знижує вироблення ІФ- γ периферичними мононуклеарами крові, що пояснює ефективність препарату.

Антибактеріальні препарати для зовнішнього застосування використовують при наявності запальних елементів при легкому ступені перебігу акне та акнеформні дерматози [42].

Використовують кліндаміцин (далацин Т, клеоцин Т, циндаклін, зеркалін), тетрациклін (амрацин, тетрациклінова мазь, імекс), еритроміцин (даверцин, індерм, еритроміцин, еридерм, ерифлюїд), фузидієву кислоту (фуцидин), хлоргексидин (цитеал, пливасепт)

Антибіотики при місцевому застосуванні не виявляють себостатичні та комедолітичні властивості та здатні викликати резистентність мікоорганізмів. У зв'язку з цим частіше використовують різні комбінації у вигляді гелів та розчинів:

- топічний ретиноїд (0,05%-ний ізотретиноїн) + топічний антибіотик (2%-ний еритроміцин) у вигляді гелю;
- топічний ретиноїд (0,1%-ний адапален) + топічний антибіотик (1%-ний кліндаміцин) у вигляді гелю;
- топічний антибіотик (еритроміцин) + цинк (ацетат цинку) у вигляді порошку для приготування розчину для зовнішнього застосування (Зінеріт);
- топічний антибіотик (1%-ний кліндаміцин) + 5%-ний.

Критеріями призначення системної терапії ретиноїдами при акне є: вузликово-кістозні форми; поширена поразка обличчя, спини, тулуба; рецидив, відсутність ефекту або незадовільний ефект на традиційну антибактеріальну терапію, рубцювання.

Важливим аспектом є догляд за шкірою. Правильний догляд за проблемною шкірою дозволяє знизити споживання системних препаратів, що попереджає виникнення загострень Хронічні шкірні захворювання. В даний час існує великий вибір засобів гігієни та догляду (креми, гелі, емульсії, розчини) за шкірою при акні, практично не мають протипоказань, що дозволяють покращувати ефект від призначеного дерматологом традиційного лікування та збільшувати міжрецидивний період.

На рисунку 1.2. систематизовано основні фармакологічні ефекти місцевих лікарських засобів для лікування акне та «точки застосування» щодо механізмів патогенезу акне.

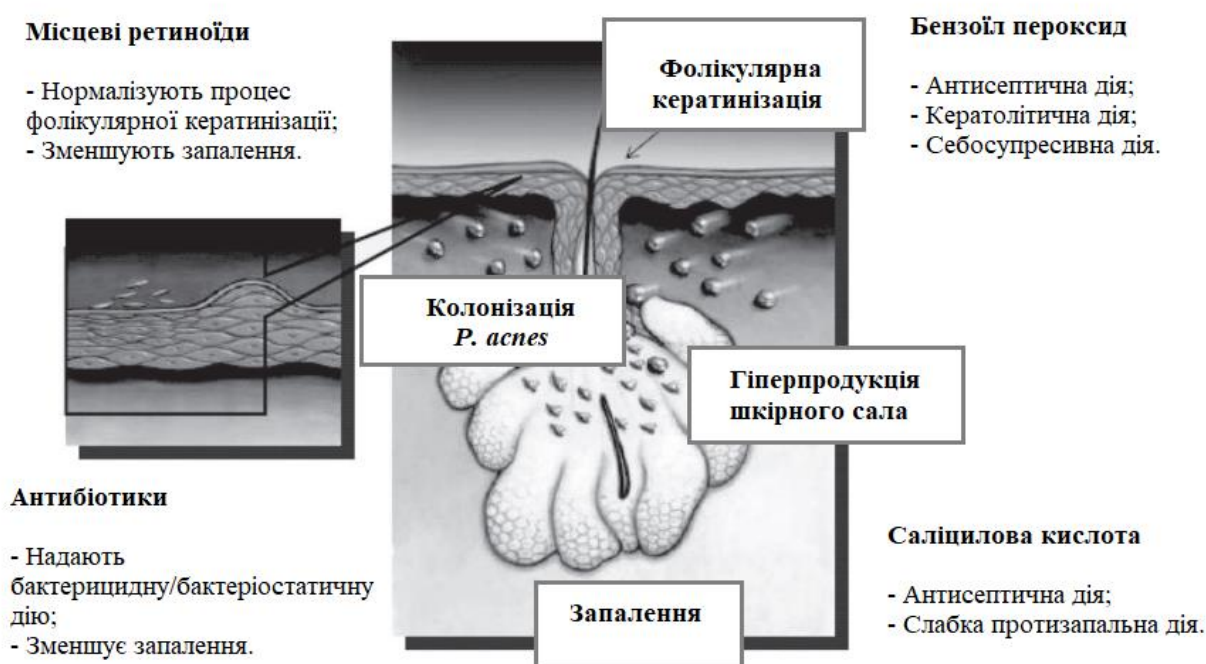


Рис. 1.2. Основні фармакологічні ефекти місцевих лікарських засобів для лікування акне і «точки застосування» щодо механізмів патогенезу акне

1.3. Загальна характеристика топічних ретиноїдів

Ретиноїди – це хімічно споріднений ретинолу клас сполук, його біологічні форми, а також структурні синтетичні похідні, які істотно відрізняються від ізопренової структури природного вітаміну А, проте діють схожим чином: через активацію ядерних ретиноєвих рецепторів регулюють процеси проліферації, диференціювання та міжклітинної комунікації [23].

Ретиноїди беруть участь у регуляції транскрипції генів шляхом активації рецепторів, розташованих у ядрі. Ретиноїди (ліганди) зв'язуються з факторами транскрипції (рецептори ядра), а потім комплекс «ліганд-рецептор», що утворився, приєднується до ділянки промоції відповідного гена, внаслідок чого синтезуються речовини, що зумовлюють фармакологічну дію (як лікувальне, і побічне).

Ретиноїди сприяють нормалізації термінального диференціювання клітин, гальмують гіперпроліферацію епітелію вивідних проток сальних залоз, утворення детриту та полегшують його евакуацію. За рахунок цього знижується вироблення та нормалізується склад шкірного сала, полегшується його виділення.

Крім того, ці препарати мають протизапальну та імунотропну дію в гнійному осередку шляхом інгібування медіатора запалення лейкотрієну В₄.

Таким чином, при зовнішньому та системному застосуванні ретиноїди надають антикомедогенну, себостатичну, протизапальну, керато- та імуномодулюючу дію, активують процеси регенерації в шкірі, стимулюють синтез колагену, збільшують продукцію мукополісахаридів і глікозаміногліканів.

Вивчення механізму дії 14 синтетичних аналогів вітаміну А дозволило виявити, що біологічний ефект мають ретиналь, ретинол, ретиноєва кислота та їх похідні. Ці сполуки модифікують проліферацію, диференціювання та

функціональну активність клітин мезенхімального та ектодермального походження.

- ретиноїди 1-го покоління відносяться вітамін А (ретинолу ацетат, ретинолу пальмітат), третиноїн (транс-ретиноїва кислота), ізотретиноїн, алітретиноїн (9-цис-ретиноева кислота);
- ретиноїди 2-го покоління – етретинат та ацитретин;
- ретиноїди 3-го покоління (аретиноїди) – тазаротен і бекса ротен.

Окремо стоїть адапален – похідне на фтоєвій кислоті, що володіє властивостями вітаміна А, але відрізняється за хімічним складом від всіх поколінь ретиноїдів [47].

Ретиноева кислота, або рутинол (вітамін А-оцтова кислота) починає працювати відразу після нанесення. Інші форми ретиноїдів перетворюються на ретиноеву кислоту лише після нанесення на шкіру — під впливом ферментів і кисню. Схема ефективності ретиноїдів наведено на рисунку 1.3.



Рис. 1.3. Схема ефективності ретиноїдів

Найбільш виразною та частою побічною реакцією на будь-які зовнішні ретиноїди є ретиноевий дерматит – ірритантний контактний дерматит, що характеризується суб'єктивно свербінням, печінням та підвищеною чутливістю шкіри, а об'єктивно еритемою, лущенням, тріщинами шкіри біля очей та у куточках рота.

Тому актуальною є розробка лікарських засобів на основі інших компонентів, які виявляють схожі фармакологічні активності, але не мають таких виражених побічних дій.

1.4. Бакуціол: рослинна альтернатива ретинолу

Бакуціол – це маяляний екстракт з насіння рослини псоралея ліщинолиста, яку ще називають бакучі або бабчі – звідси і назва інгредієнта. У аюрведе псоралею застосовують на лікування шкірних захворювань [32].

Псоралея ліщинолиста (*Psoralea corylifolia*) відноситься до сімейства бобові (*Fabaceae*) є прямостоячою однорічною трав'янистою рослиною, що росте на піщаних, суглинистих ґрунтах, в природних умовах висотою до 30-60 см, в культурі – до 160 см. Місце зростання – територія Індії, Китаю та Шрі Ланки.

Бакуціол міститься в плодах псоралеї ліщинолистої [40]. Плоди псоралеї довгасті і сплюснені, шорсткі, темно-коричневі, вкриті волосками, довгасті, плескаті, 2-4 мм завдовжки, 2-3 мм завширшки і 1-1,5 мм завтовшки (рис. 1.5), тверді, з приємним ароматним запахом. Смак ароматний, гіркуватий. Схема отримання бакуціолу представлена на рисунку 1.4. [41].

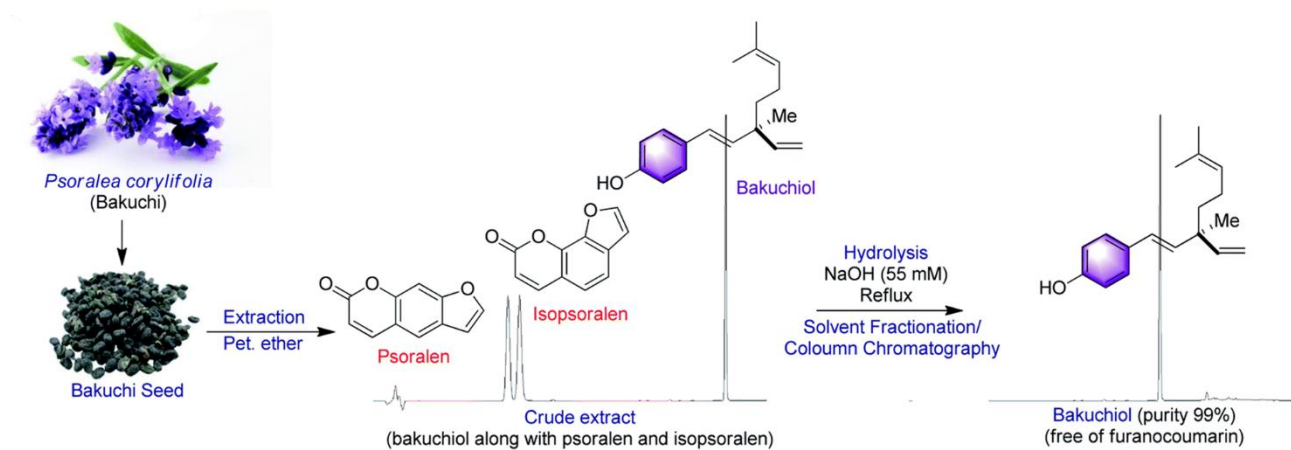


Рис. 1.4. Схема отримання бакуціолу з насіння псоралії ліщинолистої

Фармакологічна активність бакуціолу:

- Пригнічує активність бактерій *Propionibacterium acnes*, відповідальних за виникнення акне;
- Зменшує виразність ознак старіння;

- Вирівнює текстуру шкіри;
- Розгладжує дрібні зморшки;
- Бореться з пігментними плямами;
- Стимулює оновлення клітин [31].

Результати наукових досліджень показали, що бакучіол є функціональним аналогом місцевих ретиноїдів, оскільки було показано, що обидві сполуки індукують подібну експресію генів у шкірі [33]. Порівняльна характеристика властивостей бакучіолу та ретинолу наведена у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Порівняльна характеристика властивостей бакучіолу та ретинолу

Дія	Бакучіол	Ретинол
Фотосенсибілізуюча дія (чутливість до УФ-випромінювання)	Ні	Так
Антиоксидантна дія	Так	Так
Зменшення пігментації	Ні	Так
Тератогенна дія	Так	Так
Роздратування, почервоніння, сухість шкіри	Ні	Так

З огляду на представлену інформацію можливо зробити висновок, що бакучіол є перспективним компонентом для створення лікарських засобів для лікування I та II ступеня тяжкості акне [20].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Акне є запальним захворюванням шкіри, пов'язаним із змінами в пілосебаційних структурах. Соціальна значимість вугрової хвороби характеризується не лише її поширеністю у всьому світі, але і найчастіше з формуванням вторинних ушкоджень шкіри – постакне, при яких формуються осередки рубцювання.

2. При акне I ступеня тяжкості (відкриті та закриті комедони, значним переважанням відкритих, одиничні поверхневі папули та пустули) лікування починають із зовнішніх ретиноїдів, завдяки їх комедогенному, кератолітичному, протизапальному, антиандрогенному імуномодулюючих дій.

3. Найбільш виразною та частою побічною реакцією на будь-які зовнішні ретиноїди є ретиноєвий дерматит. Тому актуальною є розробка лікарських засобів на основі інших компонентів, які виявляють схожі фармакологічні активності, але не мають таких виражених побічних дій, наприклад – бакучіол.

4. Бакучіол – це маяляний екстракт з насіння рослини псоралея ліщинолиста, яку ще називають бакучі або бабчі – звідси і назва інгредієнта. Фармакологічна активність бакучиолу: пригнічує активність бактерій *propionibacterium asnes*, відповідальних за виникнення акне; зменшує виразність ознак старіння; вирівнює текстуру шкіри; розгладжує дрібні зморшки; бореться з пігментними плямами; стимулює оновлення клітин.

5. Бакучіол є перспективним компонентом для створення лікарських засобів для лікування I та II ступеня тяжкості акне.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

Діючі речовини:

Бакучіол – являє собою жовту в'язку рідину, яка є екстрактом з насіння псорелії ліщинолистої (*Psoralea corylifolia*). Розчинний у широкому спектрі гідрофобних речовин. Має невисокий подразнюючий потенціал (при використанні 2-5 % дозування в олії не подразнює шкіру). Не мутагенний, не генотоксичний.

Має виражений антиоксидантний потенціал щодо всіх відомих активних форм кисню (супероксид, пероксид, гідроксильний радикал, пероксинітрил). Постачальник фірма «Мило опт» (рис.2.1).



а



б

Рис. 2.1. Зовнішній вигляд насіння псоралії ліщинолистої (а) і бакучіол (б)

Інформація від постачальника:

Норма введення: 0.25-2.0%.

Технологія: бажано попередньо розчинити в гідрофобному емоменті, додати емульсію на останньому етапі. Температура введення нижче 50 °С. Уникати контакту з іонами заліза та міді, оскільки бакучіол змінює забарвлення у

присутності іонів металів. Щоб уникнути цього ефекту, можливе використання хелаторів. Бакучіол сумісний із саліцилатами.

Шипшини олія (*Rosae oleum*) – оліїста рідина оранжевого кольору, гіркувата на смак, з специфічним запахом, яку отримують із насіння шипшини. Зберігають у прохолодному (8-15°C), захищеному від світла, недоступному для дітей місці. Допускається наявність незначного осаду, який розчиняється при нагріванні до +40°C. Постачальник Київське ОДКП «Фармацевтична фабрика» [1].

Олія аргани (*Oleum Arganiae*) – оліїста рідина від золотистого до насичено червоного кольору, яка має запах спецій та горіхів. В маслі міститься вітамін Е і до 80% ненасичених жирних кислот (переважно лінолева). Дезодоровані рослинні олії арганії стійкі до окиснення [39].

Допоміжні компоненти:

Емульгатор EASYNOV (*octyldodecanol & octyldodecyl xyloside & PEG-30 dipolyhydroxystearate*) – універсальний, сучасний ліпофільний загущувач емульсій. Основною перевагою є стабілізація та згущення при гарячому і холодному способах отримання емульсій. Забезпечує утворення емульсій різної щільності. Можливість застосування в засобах з великою кількістю води.

Еуксіл PE-9010 (90% Phenoxyethanol, 10% Ethylhexylglycerin) консервант – який являє прозору, практично безбарвну рідину. Консервант, що використовується в косметиці для запобігання розвитку патогенної мікрофлори. Він по праву вважається самим «зеленим» з існуючих консервантів, за силою можна порівняти з парабеновими аналогами. Еуксіл містить тільки біорозкладні комплектуючих виробів, не надає подразнюючої дії на шкіру, застосовується для приготування м'яких косметичних засобів.

Готові форми:

Лікарський препарат для лікування I та II ступеня тяжкості акне у вигляді крему на бакучіолу.

2.2 Методи дослідження

Методика 1. Опис. Контролюють зовнішній вигляд та характерні органолептичні властивості отриманих зразків, а саме колір, запах, консистенцію та ін. Для цього проводять перегляд кремів, нанесених на предметне скло шаром (2 - 4) мм з використанням кольорових стандартів.

Методика 2. Визначення термостабільності. Для дослідження термостабільності для кожного зразка використовували 5 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки наповнювали (8-10) мл досліджуваних зразків і поміщали їх у термостат марки ТС-80 МГ із температурою $(42,5 \pm 2,5)$ °С на 7 діб. Після цього зразки були перенесені на 7 діб у холодильник із температурою (6 ± 2) °С і потім протягом 3 діб витримували їх при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним.

Методика 3. Визначення колоїдної стабільності. Для проведення тесту використовували лабораторну з набором пробірок, ртутний термометр, а також секундомір і водяну баню.

Методика 4. Визначення рН водних витяжок. (згідно вимог ДФУ 2.2, «Потенціометричне визначення рН» (2.2.3)). 5,0 г крему (точна наважка) вносили в хімічну склянку місткістю 100 мл і розчиняли у 50 мл води очищеної при перемішуванні скляною паличкою, залишали на 10 хвилин для седиментації нерозчинних компонентів, після чого визначали величину рН одержаної водної дисперсії потенціометрично.

Методика 5. Визначення структурно-механічних (реологічних) параметрів. Відповідно до статті ДФУ 2.0. «Метод ротаційної віскозиметрії» (2.2.10). При дослідженні використовували віскозиметр BROOKFIELD HB DV-II PRO (США) з використанням адаптера ротаційного типу з коаксіальними

циліндрами в діапазоні градієнта швидкостей зсуву від 3,0 до 93,0 с⁻¹ (використовували шпindelь SC4-21 для камери об'ємом 8,3 г).

Методика 6. Дослідження мікробіологічної чистоти гелю. Визначення цього показнику проводили відповідно до вимог статті ДФУ 2.0. «Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів і субстанцій для фармацевтичного застосування» (5.1.4). та «Мікробіологічна чистота готових рослинних лікарських засобів для орального застосування та екстрактів, що використовують для їх виготовлення» (5.1.8). [9].

Методика 7. Статистична обробка результатів. Результати проведених досліджень були оброблені методом математичної статистики відповідно до вимог монографії ДФУ 5.3 «Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань та тестів» та 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N», для обробки результатів використовували програму Statistica 8.0 [21].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведені фізико-хімічні властивості діючих та допоміжних компонентів, які були використані у процесі розробки технології отримання крему на основі бакучіолу.

2. Представлені методики фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних методів, що були використані у процесі розробки технології отримання лікарського засобу.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АКНЕ

3.1. Аналіз місцевих лікарських засобів, що застосовуються для лікування акне на фармацевтичному ринку України

На першому етапі розробки нового лікарського препарату (ЛП) необхідно провести попередні дослідження щодо аналізу асортименту даної групи препаратів фармацевтичного ринку України [8].

Відповідно до класифікаційної системи АТС (Anatomical Therapeutic Chemical), препарати, що застосовуються для лікування акне, відносяться до дерматологічних засобів, групи D10 – препарати для лікування акне, яка розподілена на такі підгрупи:

- D10A – місцеві засоби для лікування акне
- D10B – препарати для системного лікування акне

Нами була досліджені підгрупа D10A (довідник лікарських засобів «Компендіум», дата звернення 27.08.2022), яка налічує 20 лікарських препаратів (таблиця 3.1).

Лікарські засоби (ЛЗ) закордонного виробництва поставляються в Україну з 8 країн світу. Їх кількість в даному сегменті ринку становить 65 %, вітчизняних виробників 35 % (ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», ПАТ «Лубнифарм», ТОВ «Тернофарм», ПРАТ «Фітофарм», ПАТ «Київмедпрепарат», ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»).

Діаграма співвідношення лікарських засобів за показником «Країна-виробник» наведена на рисунку 3.1.

Таблиця 3.1

Асортимент лікарських засобів для лікування акне

№	Назва	Активні речовини	Виробник	Країна виробника	Лікарська форма
1	2	3	4	5	6
D10A B Препарати, що містять сірку					
1.	Сірчана мазь	Сірка осаджена	ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола»	Україна	Мазь
2.			ПАТ «Лубнифарм»		
3.			ТОВ «Тернофарм»		
4.			ПРАТ «Фітофарм»		
D10A D Ретиноїди для місцевого лікування акне					
5.	Альтрено	Третиноїн	Bausch Health Companies Inc.	Канада	Лосьйон
6.	Дерива водний гель	Адапален	Glenmark Pharmaceuticals Ltd	Індія	Гель
7.	Дерива С	Адапален, кліндаміцин	Glenmark Pharmaceuticals Ltd	Індія	Гель
8.	Дерива С Мс	Адапален, кліндаміцин	Дерива С Мс	Індія	Гель
9.	Еффезел	Адапален, бензоїл пероксид	Galderma AS	Франція	Гель

1	2	3	4	5	6
D10A E Перекиси					
10.	Угресол	Бензоїл пероксид	Pharmascience Inc.	Канада	Лосьйон
D10A F Протимікробні препарати для лікування акне					
11.	Дуак	Бензоїлу пероксид безводний (у вигляді бензоїлу пероксиду водного), кліндаміцин	Стіфел Лабораторіз	Ірландія	Гель
12.	Зеркалін	Кліндаміцин	Jadran - Galenski Laboratorij d.d.	Хорватія	Розчин нашкірний
13.	Зинерит	Еритроміцину, цинку ацетату дигідрату	Delta Medical Promotions AG	Швейцарія	Порошок для приготування р-ну для зовнішнього застосування
14.	Акнестоп	Азелаїнова кислота	ПАТ «Київмедпрепарат»	Україна	Крем
15.	Куріозин	Цинк гіалуронат	ВАТ «Гедеон Ріхтер»	Угорщина	Гель
16.	Скінорен	Азелаїнова кислота	ЛЕО Фарма Мануфактурінг	Італія	Гель
17.	Угрин	Millefolii herba; menthae folia (calendulae officinalis flores; tanacetii flores; lavandulae herba; chelidoni herba; chamomillae recutitae flores; (екстрагент: етанол 40%).	ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»	Україна	Настойка

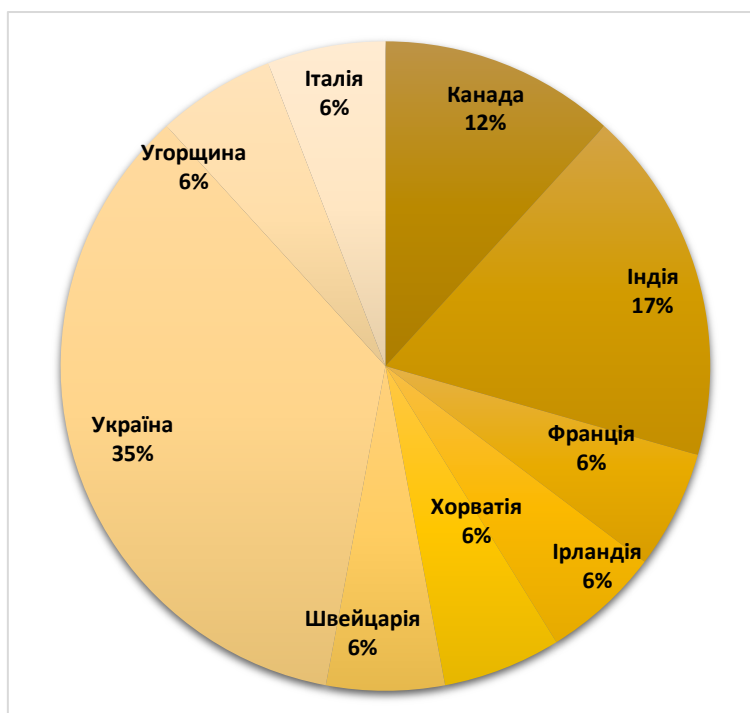


Рис. 3.1. Розподіл лікарських засобів за країною-виробником

Проаналізована група ЛЗ (табл. 3.1) представлена на фармацевтичному ринку України у різних лікарських формах (рис. 3.2).



Рис. 3.2 Розподіл лікарських засобів за лікарською формою

Найпоширенішими є засоби у формі гелю, частка яких становить 41 %. На другому місці за кількістю найменувань – засоби у формі мазей (23 %). Найменшу частку становлять такі лікарські форми, як: настоянка, порошок для приготування р-ну для зовнішнього застосування, крем, розчин наскірний – по 6 %.

Група D10A D Ретиноїди для місцевого лікування акне містить препарати на основі: третиноїну, адапалену, бензоїл пероксиду та кліндаміцину. У зв'язку з тим, що всі ці препарати мають побічну реакцію – ретиноевий дерматит, актуальним є розробка нових та безпечних лікарських засобів для лікування акне.

3.2. Розробка складу крему для лікування акне

На першому етапі досліджень проведено огляд основних компонентів основ для створення м'якої лікарської форми. При виборі компонентів керувалися такими вимогами: сумісність з активними компонентами лікарського препарату, забезпечення максимального вилучення активних речовин з основи [30]. Найбільш часто використовувані компоненти сучасних основ представлені у табл. 3.2. [5, 7].

Таблиця 3.2

Найбільш часто використовувані компоненти сучасних основ

Група речовин	Основні представники
1	2
Жири та жироподібні речовини	Ланолін, вазелін, рідкий парафін, білий м'який парафін, цетиловий спирт, стеариновий спирт, ізопропілу міристат, ізопропілу пальмітат, стеаринова кислота, касторове масло, масло какао.

1	2
Емульгатори	Ланолін і його похідні, поліетиленгліколі (макроголи), моностеарат гліцерину, ефіри фосфорної кислоти, ефіри жирних кислот, цетиловий спирт, стеариловий спирт, цетеариловий спирт, амонійні сполуки, ТЕА олеат, сорбітану монолаурат, сорбітану моностеарат, монопальмітат, моноолеат, гліцерину моностеарат, тригліцерала стеарат.
Зволожувачі	Пропіленгліколь, гліцерин і його похідні, сорбітол і його похідні, сечовина, пірролідонкарболовая кислота.
Речовини, що підсилюють проникнення	Пропіленгліколь, саліцилова кислота, сечовина, диметилсульфоксид
Консерванти	Пропіленгліколь, едетовая кислота / едетат натрію, гідроксибензоату (парабени), бензиловий спирт, лимонна кислота, аскорбінова кислота, фосфорна кислота, хлорокрезол, метабісульфіт натрію.
Розчинники	Вода, ізопропіловий спирт, пропіленгліколь, гліцерин, етанол, ефір, ацетон, хлороформ, метанол.

Основа для створення засобу для лікування акне повинна також добре всмоктуватися у шкіру, не залишати плівку, відповідати значенням рН шкіри, не проявляти комедогенної та подразнюючої дій [4, 6].

Для розробки емульсійної основи нами було обрано емульгатор EASYNOV. Це рідкий ліпофільний емульгатор, розроблений спеціально для використання в нових системах доставки, що включають велику кількість води і абсолютно нових на ринку косметики емульсій типу GELTRAP™ (запатентована технологія).

Easynov являє собою комбінацію алкілполіксилосиду та полімерну поверхнево-активну речовину (ПАР). Алкілполіксилосид – маленька, дуже рухлива молекула, яка швидко пересувається до кордону масло/вода. Пропелерна структура її розгалуженого ланцюга природно пристосована формувати емульсію із зовнішньою олійною фазою. PEC-30 диполігідроксистеарат – емульгатор з більшою за розміром і великою молекулярною вагою молекулою у формі гребеня, яка пересувається до межі фаз дещо повільніше. Це забезпечує дуже хорошу стабільність емульсії [18].

Завдяки цій новаторській комбінації EASYNOV поєднує в собі дві ключові переваги:

- рідка форма – легко використовувати і холодним, і гарячим способом;
- чудова емульгуюча здатність – при концентрації 1-4% EASYNOV дає емульсії, які повністю стабільні тривалий час при високих температурах.

Наступним етапом встановлені необхідні активності для лікувального крему, з огляду на клінічні прояви акне [19]:

- Регулювання вироблення шкірного себума;
- Зниження діяльності бактерій *P.acnes*;
- Антибактеріальний ефект;
- Зволоження пошкоджених ділянок шкіри;
- Нормалізація процесу оновлення епітеліальних клітин.

Отже, активними компонентами були обрані: бакучіол, олія шипшини та арганова олія. Вибір оптимальних концентрацій активних речовин, що забезпечує регулювання вироблення шкірного себума, зволожуючу, протизапальну дію, ґрунтувався на аналізі опублікованих результатів фармакологічних досліджень [25, 32].

Бакучіол розчиняють у масляній фазі, рекомендована концентрація до 2.0 %. Температура введення нижче 50 °С. Бакучіол сумісний із саліцилатами.

Однак, слід зазначити, що використання олій є обмеженим при низці дерматологічних захворюваннях, у зв'язку з комедогенністю деяких олій. На показники комедогенності варто в першу чергу звертати увагу тим, у кого шкіра жирна та схильна до появи акне. Для інших типів шкіри застосування комедогенної косметики не закінчить негативними наслідками.

Комедогенність – це здатність засобів сприяти утворенню комедонів, а також забрунювати та закупорювати пори шкіри. Чорні цятки на обличчі також можуть бути наслідком застосування олій, які мають високий рівень комедогенності.

Найкомедогеннішою традиційно вважається олія зародків пшениці. У нерозбавленому вигляді вона показана хіба що для сухої шкіри, а ось в інших випадках краще використовувати її в суміші з іншими косметичними інгредієнтами. Втім, локально наносити цю олія на шкіру можна для боротьби з лущенням і почервонінням при будь-якому типі шкіри.

До складу ЛЗ для лікування акне у вигляді емульсійного крему нами обрано дві олії, які проявляють певні фармакологічні характеристики та мають рівень комедогенності 0.

Олія шипшини (Rosae oleum) – олія, що отримується з насіння шипшини екстракцією органічним розчинником. До складу олії шипшини входять насичені та ненасичені жирні кислоти, каротиноїди, токофероли. Олія шипшини має дермапротективну дію за рахунок вмісту ненасичених жирних кислот, внаслідок цього прискорює репарацію кератиноцитів, скорочуючи терміни відновлення шкірного покриву.

Завдяки комплексу жирних кислот і вітаміну Е масло шипшини регулює метаболічні процеси, а завдяки наявності каротиноїдів має репаративну та антиоксидантну дію.

Олія шипшини використовується для внутрішнього та зовнішнього застосування, показано для лікування екземи, псоріазу, акне, нейродерміту, застосовується при проблемах шкіри, викликаних рентгенотерапією, опіках,

обмороженнях, при гінгівітах, стоматитах, при тріщинах сосків, пролежнях, трофічних виразках [34, 37].

Олія аргани (Oleum Arganiae) – оліїста рідина від золотистого до насичено червоного кольору, яка має запах спецій та горіхів.

Олію аргану одержують методом холодного пресування з подальшим дезодоруванням з кісточок плодів дерева арганія колюча (*Argania spinosa*), сімейство Сапотові (*Sapotaceae*).

В олії аргани міститься велика кількість: токоферолу або вітаміну «молодості» Е; каротину – жовто-оранжевого пігменту, що є провітаміном вітаміну А; сквалена, що належить до групи каротиноїдів; моно- і поліненасичених жирних кислот – Омега-3, Омега-6, Омега-9 і інших незамінних кислот; натуральних антиоксидантів [36].

Поліфеноли, які входять до складу олії, впливають на верхній шар дерми, допомагають позбавити її пігментації та нерівного кольору. А завдяки жирним кислотам омега-6 та омега-9 олія не залишає липких слідів та жирного блиску. При регулярному використанні аргану нормалізує клітинний та ліпідний запас, який зменшується через використання косметичних засобів [39].

Враховуючи характеристику діючих та допоміжних речовин, розроблено експериментальні зразки основ, рецептура яких наведена у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Рецептури модельних зразків основ

Найменування речовин	Концентрація речовини,% / номер зразка				
	1	2	3	4	5
Емульгатор Easynov	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0
Бакучіол	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Шипшини олія	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Арганова олія	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Вода очищена	до 100				

Далі проводили дослідження стабільності експериментальних зразків основ, були визначені їх термо- і колоїдна стабільність. Дані параметри дають змогу прогнозувати стійкість емульсійної основи в процесі виробництва та зберігання при змінах температурного режиму та механічних впливів [10, 12].

Випробовування проводили після повного структурування системи (24 години) та протягом зберігання (3 місяця) [29]. Результати наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Основні властивості експериментальних зразків

№	Колоїдна стабільність	Термо-стабільність	Органолептичні показники	pH
Через 24 години				
1	Нестабільна	Нестабільна	Рідка консистенція, візуально нестабільна	–
2	Нестабільна	Нестабільна	Дуже рідка а консистенція, добре всмоктується, слідів не залишає жирного блиска	6.8 ± 0.07
3	Стабільна	Стабільна	Консистенція рідкого крему «молочко», добре всмоктується, не залишає слідів жирного блиска	7.2 ± 0.05
4	Стабільна	Стабільна	Консистенція рідкого крему «молочко», добре всмоктується, не залишає жирного блиска	6.9 ± 0.04
5	Стабільна	Стабільна	Консистенція крему, всмоктується важче	7.0 ± 0.05
При зберіганні протягом 3 місяців				
3	Нестабільна	Нестабільна	Рідка кремopodobна консистенція	6.7 ± 0.06
4	Стабільна	Стабільна	Консистенція рідкого крему «молочко», добре всмоктується, не залишає жирного блиска	6.8 ± 0.08
5	Стабільна	Стабільна	Консистенція крему, всмоктується важче	7.2 ± 0.04

Отже, згідно з наданими даними у таблиці 3.4. зразки №1 та №2 не пройшли тест на термо- та колоїдну стабільність відразу після структурування системи. Тому були виключені із процесу досліджень.

Через 3 місяці було проведено повторні дослідження з стабільними зразками №3,4, 5. Однак, зразок №3 не пройшов випробування.

Стабільними виявились зразки № 4 та № 5, які які утворили стабільну, однорідну систему. За органолептичними показниками зразок № 5 – це консистенція густого крему, яка всмоктується важче, тому для створення м'якої лікарської форми для лікування акне, обрано зразок № 4. Цей зразок має консистенцію рідкого крему «молочко», що добре всмоктується, не залишає жирного блиска на шкірі.

Наступним етапом було проведено експериментальні роботи з визначення консерванту для забезпечення мікробіологічної стабільності досліджуваного крему. Консервант виконує два завдання: зберігає терапевтичну ефективність лікарського препарату і захищає хворого від прийому контамінованих мікроорганізмами ліків [14, 15].

У виробництві м'яких лікарських форм застосовуватися консерванти, які дозволені до застосування у фармацевтичній промисловості. В якості консервантів застосовують спирти (етанол, бензиловий спирт і ін.), кислоти і їх солі (бензойна, саліцилова, сорбінова кислоти і ін.), Складні ефіри (парабени, гліцерінмонолаурат і ін.), феноли, альдегіди (формальдегід, бронопол), галогенсодержащие (діхлофен, хлоргексидин) і ін. Найбільш безпечними консервантами для шкіри вважаються парабени. Всі вони різняться за хімічною будовою, фізичними властивостями та рівнем антибактеріальної активності. На основі даних виробників до складу емульсійної основи введено рекомендовану концентрацію консерванту еуксилу [17].

За результатами проведених фармакотехнологічних досліджень, розроблений склад нового крему для лікування акне:

Діючі речовини:

Бакучіол	5.0 %
Олія шипшини	5.0 %
Олія аргани	5.0 %

Допоміжні речовини:

Емульгатор Easynov	3.0 %
Еуксил	0.5 %
Вода очищена	до 100 %

3.3 Розробка технологічної схеми отримання крему для лікування акне

Виробництво лікарських засобів повинно відповідати вимогам чинної нормативно-технічної документації. У процесі виробництва активні компоненти піддають різним впливам в залежності від виду лікарської форми: подрібнюють, нагрівають, розплавляють, фільтрують, емульгують, охолоджують, кристалізують та інше. Все це супроводжується процесами, пов'язаними з переходом речовин з однієї фази в іншу або з утворенням нових продуктів [27, 28].

Отримання стабільної емульсії залежить від послідовності змішування інгредієнтів один з одним, особливо емульгаторів. При стандартному способі отримання емульсії жирову фазу нагрівають до 75 °С, повністю розплавляють і з'єднують з нагрітою до 75 °С водою. Охолодження має відбуватися повільно та поступово, тому що при швидкому охолодженні можуть з'явитися тверді включення. Однак занадто повільне охолодження може стати причиною утворення кристалів. Найбільш оптимально повільне охолодження з повільним перемішуванням, це дозволить підтримувати рівномірну температуру у всій масі [2, 3].

Однак, існують так звані «холодні» емульгатори, які не потребують нагрівання жирової та водної фази для утворення стабільної емульсійної основи.

Такий спосіб отримання емульсій є актуальним при виробництві засобів з термолабільними речовинами, зокрема бакучіолу.

Блок-схема технологічного процесу виробництва крему на основі бакучіолу приведена на рис. 3.3.

Стадія 1. Дозування компонентів крему.

Активні та допоміжні речовини проходять вхідний контроль та перевірку сертифікатів якості. На терезах відважують: бакучіол, олія шипшини та арганова олія, емульгатор Easynov, еуксил. Відважені речовини переносять в окремі збірники. У мірнику відмірюють воду очищену.

Контролюють масу та об'єм компонентів крему.

Стадія 2. Приготування олійної фази.

Ліпофільні речовини зважують (бакучіол, олія шипшини та арганова олія, емульгатор Easynov,) та завантажують у реактор. Суміш перемішують лопатевою мішалкою зі швидкістю 500 об/хв до повного сплавлення компонентів.

Однорідність змішування контролюють візуально. Олійну фазу стислим повітрям перекачують через фільтр в реактор на стадію «Емульгування».

Стадія 3. Приготування водної фази. Відміряють воду очищену за допомогою мірного стакана, в якій розчиняють консервант еуксил. Розчин переносять у реактор, перемішують за допомогою лопатевої мішалками протягом 10 хвилин.

Однорідність та повноту розчинення контролюють візуально. Водну фазу стислим повітрям передають через фільтр в реактор на стадію «емульгування».

Стадія 4. Емульгування. Завантажують ліпофільну фазу до реактор-гомогенізатора. Вмикають турбінну мішалку зі швидкістю 2000 об/хв та за допомогою вакууму подають приготовлену водну фазу зі стадії 3. Масу гомогенізують протягом 20 хв під вакуумом для запобігання аерації до отримання однорідної емульсії. Після гомогенізації відбирають контрольні

проби з різних ділянок реактору та проводять проміжний контроль готового крему, що має відповідати вимогам методик контролю якості.

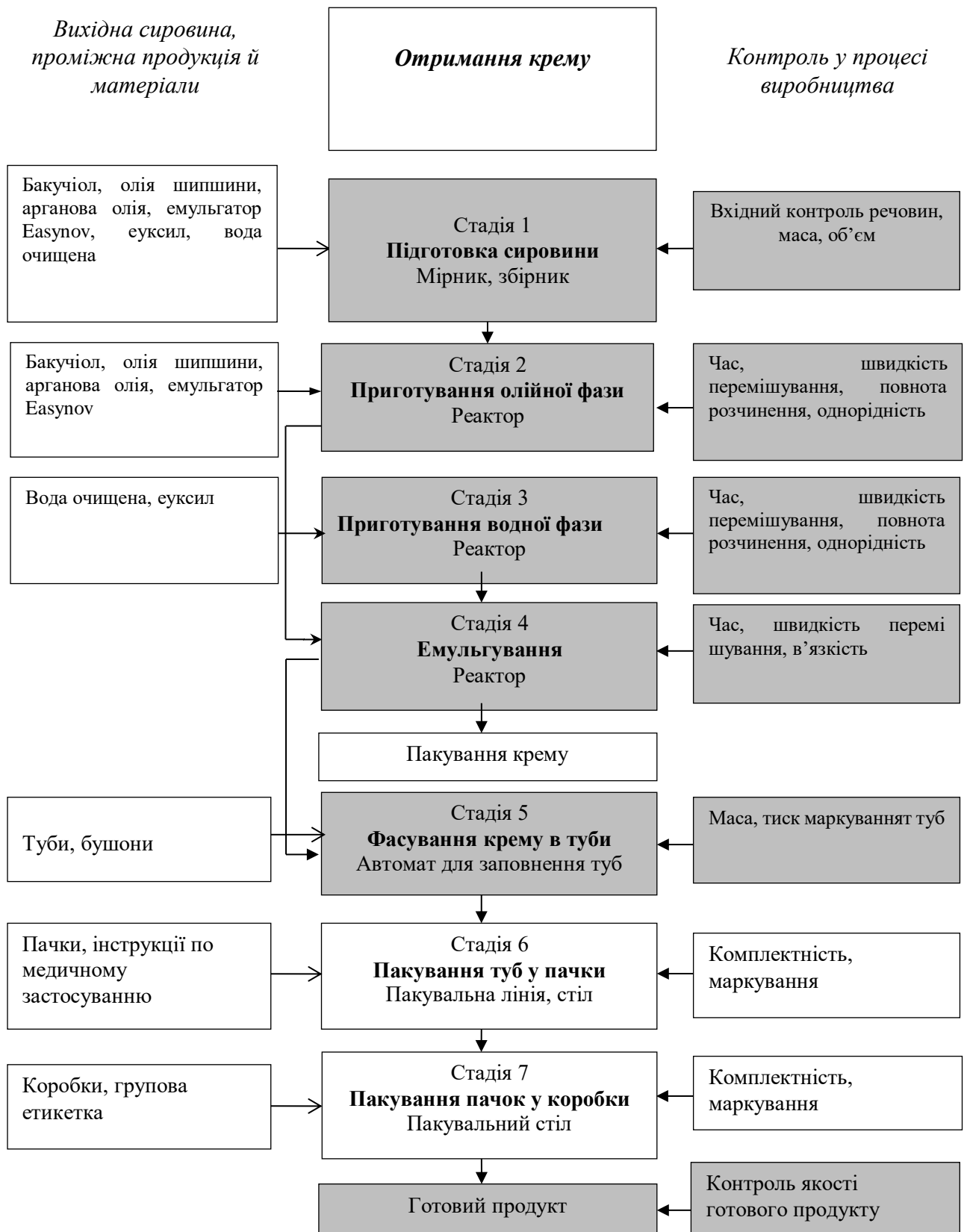


Рис. 3.3 Блок-схема технологічного процесу виробництва крему

Стадія 5. Фасування крему у туби. Перед початком фасування туби переглядають і відкидають браковані. Приготовлений крем перекачують у бункер тубонаповнюючого автомату та фасують по 50,0 г у туби з внутрішнім лаковим покриттям з бушоном. Проводять контроль точності дозування, продуктивності автомату та правильність маркування туб (номер серії і термін придатності).

Стадія 6 Пакування туб у пачки. Туби з інструкцією до застосування пакують у пачки на автоматі пакування туб у пачки. Контролюють комплектність упаковки (туба, інструкція до застосування, бушон).

Стадія 7. Упаковка пачок у коробки. Пакування пачок у коробки проводять вручну на пакувальному столі. Серію готової продукції формують з розрахунку одного завантаження реактора-гомогенізатора.

Послідовність технологічних стадій виробництва, температурний режим відповідають загальним технологічним вимогам виробництва м'яких лікарських форм.

3.4 Визначення основних показників якості отриманного крему

Відповідно до вимог загальної статті ДФУ 2.0. «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування» [9] та ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні» проводили дослідження зі встановлення параметрів якості отриманного крему лікувально-косметичної дії (табл. 3.5) [24].

Опис. Однорідна маса світло кремового кольору кольору, без видимих включень, запах нейтральний.

Однорідність. Маса однорідної консистенції, без ознак фізичної нестабільності (розшарування, коагуляції).

Колоїдна- та термостабільність. Досліджені зразки крему були колоїдно- та термостабільні.

Водневий показник (рН) Значення показника рН для зразків крему встановлено у межах фізіологічної норми – $6,9 \pm 0,08$. Визначення водневого показника встановлено потенціометрично відповідно до вимог статті ДФУ.

Таблиця 3.5

Результати дослідження сонвоних показників якості крему

№	Показник	Нормування	Результати
1	Зовнішній вигляд	Однорідна маса без сторонніх домішок	Однорідна маса без сторонніх домішок
2	Колір	Властивий кольору, встановленому у технічних вимогах на крем конкретної назви	Світло кремовий колір
3	Запах	Властивий запаху, встановленому у технічних вимогах на крем конкретної назви	Нейтральний запах
4	рН 10% водного витягу крему	5,0 — 9,0	$6,9 \pm 0,08$
5	Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний
6	Термостабільність	Стабільний	Стабільний

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено аналіз асортименту лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні акне на фармацевтичному ринку України. Лікарські засоби закордонного виробництва поставляються в Україну з 8 країн світу. Їх кількість в даному сегменті ринку становить 65 %, вітчизняних виробників – 35 %
2. Для розробки емульсійної основи нами було обрано емульгатор Easynov. Це рідкий ліпофільний емульгатор. Перевагами даного емульгатора є: рідка форма – легко використовувати і холодним, і гарячим способом; чудова емульгуюча здатність – при концентрації 1-4% EASYNOV дає емульсії, які повністю стабільні тривалий час при різних температурах.
3. Проведено оргнолептичні та фізичні дослідження експериментальних зразків з метою вибору оптимальної концентрації емульгатора. На основі отриманих результатів встановлена концентрація емульгатора Easynov (3.0 %), яка забезпечує оптимальні органолептичні та сенсорні властивості для створення лікарського засобу для лікування акне.
4. За результатами проведених досліджень розроблено крем наступного складу: бакучіол – 5.0 %, олія шипшини – 5.0 %, олія аргани – 5.0 %, емульгатор – Easynov 3.0 %, еуксил – 0.5 %, вода очищена до 100 %.
5. Розроблено раціональну технологію виробництва лікарського засобу для лікування акне. Розроблено блок-схема технологічного процесу виробництва крему.
6. Крем для лікування акне, за розробленим складом, було досліджено за такими показниками якості: зовнішній вигляд, колір, запах, водневий показник (рН), колоїдна стабільність, термостабільність.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Акне є запальним захворюванням шкіри, пов'язаним із змінами в пілосебаційних структурах. Соціальна значимість вугрової хвороби характеризується не лише її поширеністю у всьому світі, але і найчастіше з формуванням вторинних ушкоджень шкіри – постакне, при яких формуються осередки рубцювання.

2. При акне I ступеня тяжкості (відкриті та закриті комедони, значним переважанням відкритих, одиничні поверхневі папули та пустули) лікування починають із зовнішніх ретиноїдів, завдяки їх комедогенному, кератолітичному, протизапальному, антиандрогенному імуномодулюючих дій.

3. Найбільш виразною та частою побічною реакцією на будь-які зовнішні ретиноїди є ретиноєвий дерматит. Тому актуальною є розробка лікарських засобів на основі інших компонентів, які виявляють схожі фармакологічні активності, але не мають таких виражених побічних дій, наприклад – бакучіол.

4. Бакучіол – це маяляний екстракт з насіння рослини псоралея ліщинолистна, яку ще називають бакучі або бабчі – звідси і назва інгредієнта. Фармакологічна активність бакучіолу: пригнічує активність бактерій *propionibacterium asnes*, відповідальних за виникнення акне; зменшує виразність ознак старіння; вирівнює текстуру шкіри; розгладжує дрібні зморшки; бореться з пігментними плямами; стимулює оновлення клітин.

5. Бакучіол є перспективним компонентом для створення лікарських засобів для лікування I та II ступеня тяжкості акне.

6. Наведені фізико-хімічні властивості діючих та допоміжних компонентів, які були використані у процесі розробки технології отримання крему на основі бакучіолу.

7. Представлені методики фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних методів, що були використані у процесі розробки технології отримання лікарського засобу.

8. Проведено аналіз асортименту лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні акне на фармацевтичному ринку України. Лікарські засоби закордонного виробництва поставляються в Україну з 8 країн світу. Їх кількість в даному сегменті ринку становить 65 %, вітчизняних виробників –35 %

9. Для розробки емульсійної основи нами було обрано емульгатор Easynov. Це рідкий ліпофільний емульгатор. Перевагами даного емульгатора є: рідка форма – легко використовувати і холодним, і гарячим способом; чудова емульгуюча здатність – при концентрації 1-4% EASYNOV дає емульсії, які повністю стабільні тривалий час при різних температурах.

10. Проведено оргнолептичні та фізичні дослідження експериментальних зразків з метою вибору оптимальної концентрації емульгатора. На основі отриманих результатів встановлена концентрація емульгатора Easynov (3.0 %), яка забезпечує оптимальні органолептичні та сенсорні властивості для створення лікарського засобу для лікування акне.

11. За результатами проведених досліджень розроблено крем наступного складу: бакучіол – 5.0 %, олія шипшини – 5.0 %, олія аргани – 5.0 %, емульгатор Easynov – 3.0 %, еуксил – 0.5 %, вода очищена до 100 %.

12. Розроблено раціональну технологію виробництва лікарського засобу для лікування акне. Розроблено блок-схема технологічного процесу виробництва крему.

13. Крем для лікування акне, за розробленим складом, було досліджено за такими показниками якості: зовнішній вигляд, колір, запах, водневий показник (рН), колоїдна стабільність, термостабільність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андріюк Л.В. та інш. Фітотерапія. Навчальний посібник за загальною редакцією д.мед.н., професора Андріюка Л.В., д.мед.н., професора Гарник Т.П. Видавництво «Папуга» 2013 с.
2. Баранова, И. И. Изучение реологических параметров гелей на основе модифицированного крахмала/ И. И. Баранова, А. Г. Башура// Запорожский медицинский журнал– 2010. – №2. – С. 81–84.
3. Баранова, І. І. Порівняльне вивчення реологічних та фізико-хімічних властивостей гелевої композиції комплексу ксантан/модифікований крохмаль/ І. І. Баранова, О. Г. Башура// Український вісник психонев-рології. – 2009. – Т. 17, вип. 2 (59). – С. 165–166.
4. Вишневська Л. І., Косячко Н. М., Набока О. І. Обґрунтування складу комплексного гелю протизапальної дії. Вісник фармації. 2011. № 3. С. 8–12.
5. Гончарова А. А. Аспекти вибору системи емульгаторів при створенні крему для застосування при синдромі діабетичної стопи / А. А. Гончарова // Збір. тез VIII Всеукраїнської наук.–практ. конф. з міжнар. участю Актуальні питання наукової і практичної косметології: м. Запоріжжя, 17–18 квіт. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 50–51.
6. Гончарова А. А. Обґрунтування складу крему для застосування при синдромі діабетичної стопи / А. А. Гончарова, І. І. Баранова, Ю. В. Ковтун // Наук.–практ. конф. з між нар. участю Косметологія: сьогодення та майбутнє: м. Харків, 15 лист. 2013р. – Х., 2013 р. – С. 60–61
7. Гурєєва СМ, Лукашів ОІ, Грошовий ТА. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Фармацевтичний часопис. 2012; 4:148-183.
8. Давтян, Л. Л. Дерматологічні м'які лікарські засоби на фармацевтичному ринку України / Л. Л. Давтян, К. Л. Дячук // Фармац. журн. – 2010. – № 4. – С. 6–10.

9. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
10. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2016. 720 с.
11. Калюжная Л.Д., Шармазан С.І., Копаниця О.М. Лікування вульгарних вугрів: метод. реком.- К., 2002.— 32 с.
12. Колеснікова, В. Є. Вибір умов зберігання і терміну придатності крему «Метроксал» / В. Є. Колеснікова, Н. П. Половко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : матеріали IV наук.–практ. конф. з міжнар. участю; м. Харків, 16–17 жовт. 2014 р. –Х., 2014. –С. 146.
13. Кубанова А.А., Самсонов В.А., Забненкова О.В. Современные особенности патогенеза и терапии акне // Вест. дерматол. и венерол.–2003.–№ 1.– С. 9–15
14. Кухтенко, Г. П. Вивчення структурно–механічних властивостей крему на основі емульсії I роду [Електронний ресурс] / Г. П. Кухтенко, О. О. Ляпунова, О. А. Лисокобилка // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. –2012. –№ 3. –С. 83–87. –Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/j-pdf/apfимntp_2012_3_22.pdf
15. Ляпунов, А.Н. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами / А.Н. Ляпунов, Н.В. Воловик // Фармаком. - 2001. -№ 2. - С. 52-61.
16. Маркетинговий огляд ринку м'яких лікарських форм / Г.Л. Пан-філова, Н. П. Половко, А. А. Башура та ін.// Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики : матеріали наук.–практ. конф., м. Харків, 14–15 квіт. 2011 р. –Х. : НФаУ, 2011. –С. 250–251.
17. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу.

- [Інтернет]. 2007 [цитовано 2021 Бер. 14]. Наказ № 339. 2007 червень 19. Доступно: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=7108>.
18. Новые технологии загущения и эмульгирования для водных и неводных систем / М. Старч, Т. Остергаард, А.Л. Гирбуа и др. // SÖFW (Рус-ская версия).— 2006 —№ 4/5. —С. 42–49.
 19. Обґрунтування складу крему для лікування дерматологічних захворювань, ускладнених демодексом/ В. Є. Юрченко, Н. П. Половко, Т. М. Ковальова, О. Є. Струс //Укр.біофармац.журн. —2013. —№ 2 (25). —С.10–13.
 20. Овсяк В. М., Курченко Д. Ю., Крюкова А. І., Ковальова Т. М., Коноваленко І. С. Актуальність розробки дерматологічних засобів на основі сировини псоралей ліщинолистій. Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022.— С. 170-173
 21. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.
 22. Резніченко Н. Ю., Дюдюн А. Д. Сучасні аспекти етіопатогенезу вугрової хвороби. Дермтовенерология. Косметология. Сексопатология. 2007 № 1-4. С 169 – 174.
 23. Резніченко Н.Ю. Сучасні погляди на проблему та лікування вугрової хвороби.— Запоріжжя: «Просвіта», 2008. — 108 с
 24. Савченко Л.П., Георгіянц В.А., Умінська К.А., Донченко Н.В. Обґрунтування підходів до стандартизації мазей аптечного виготовлення. Український медичний альманах. 2013;16(1): 98-99.
 25. Сучасна фітотерапія: навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків: «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.
 26. Технологія косметичних засобів: підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура, О. І. Тихонов, В. В. Россіхін та ін.; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. Х.: НФаУ; Оригінал, 2017. 552 с.

- 27.Технологія ліків промислового виробництва / В. І. Чуєшов та ін. ; за ред. В. І. Чуєшова. Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2003. 720 с.
- 28.Тимофеев В. А. Новые эмульсионные продукты с функциональными свойствами / В. А. Тимофеев, О. С. Восканян // Управление торговлей: теория, практика, инновации: матер. IV Международной научно-практической конференции (15-19 ноября 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 381–384.
- 29.Умінська КА. Розробка методик для контролю якості та визначення стабільності комбінованих екстемпоральних мазей з компонентами рослинного походження.[дисертація]. Харків: НФаУ. 2018. 193с.
- 30.Шматенко ВВ. Обґрунтування складу основи з метою створення м'якого лікарського засобу для лікування раневого процесу. Вісник фармація;2(78):20-24.
- 31.Chaudhuri RK, Wojanowski K. Bakuchiol. A retinol-like functional compound revealed by gene expression profiling and clinically proven to have anti-aging effects. Int J Cosmet Sci 2014;36(3):22
- 32.Chaudhuri RK, Marchio F. Bakuchiol in the management of acne-affected skin. Cosmetics & Toiletries. 2011;126:502–10.
- 33.Chen Z, Jin K, Gao L et al. Anti-tumor effects of bakuchiol, an analogue of resveratrol, on human lung adenocarcinoma A549 cell line. Eur J Pharmacol 2010;643(2–3):170–179.
- 34.Chrubasik C, Roufogalis BD, Müller-Ladner U, Chrubasik S: A systematic review on the Rosa canina effect and efficacy profiles. Phytother Res 2008, 22(6):725–733.
- 35.Colleir C., Haper J., Cantell W. The prevalence of acne in adults 20 years and older. J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 58. P. 56
- 36.E.I Fakhar, N., Charrouf, Z., Coddeville, B., Leroy, Y. et al., New triterpenoid saponins from Argania spinosa. J. Nat. Med. 2007, 61, 375–380.
- 37.Ercisli S: Chemical composition of fruits in some rose (Rosa spp.) species. Food Chemistry 2007, 104(4):1379–1384.

38. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (Suppl.1): S1–37.
39. Guillaume, D., Charrouf, Z., Argan oil. Monograph. *Alter. Med. Rev.* 2011, 16, 275–278.
40. Haraguchi H, Inoue J, Tamura Y et al. Antioxidative components of *Psoralea corylifolia* (Leguminosae). *Phytother Res.* 2002; 16:539–44.
41. Katsura, H., Tsutikiyama, R., Suzuki, A., Kobayashi, M., 2001. In-vitro antimicrobial activities of bakuchiol against oral microorganisms. *Antimicrobial Agents Chemother.* 45(11), 3009–3013.
42. Lakshmi C. Hormone therapy in acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:322-337.
43. Rottboel L, de Foenss S, Thomsen K, Christiansen H, Andersen SM. Exploring valrubicin's effect on *Propionobacterium acnes*-induced skin inflammation in vitro and in vivo. *Dermatol Rep.* 2015;7:6246.
44. Sagransky M., Yentzer B.A., Feldman S.R. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10 (15): 2555–2562.
45. Sareen, R. Carbopol- based gels: characterization and evaluation / R. Sareen, S. Kumar, G. D. Gupta // *Curr. Drug. Deliv.* – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 407-415.
46. Titus S, Hodge J. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician.* 2012;86(8):734-740.
47. Waugh J., Noble S., Scott L.J. et al. Adapalene: a review of its use in the treatment of acne vulgaris. *Drugs* 2014; 64 (13): 1465–1478.
48. Zari, S. and Turkistani, A. (2017) Acne Vulgaris in Jeddah Medical Students: Prevalence, Severity, Self-Report, and Treatment Practices. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications.* March 2017;7(1):67-76. doi: 10.4236/jcdsa.2017.71007.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ



Матеріали

II міжнародної науково-практичної конференції
Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference

**ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ**

***FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY***

13 жовтня 2022 р.

October 13, 2022

Харків, Україна

Kharkiv, Ukraine

Мета дослідження. Дослідження органолептичних та фізико-хімічних показників якості олійного екстракту з суміші ЛРС.

Методи дослідження. Для контролю якості олійного екстракту згідно вимог ДФУ 2.0 необхідно визначати такі показники: опис, ідентифікація АФІ, розчинність, густина, кислотне число, йодне число, мікробіологічна чистота, кількісне визначення АФІ. Визначення органолептичних показників (прозорість, колір, запах) та фізико-хімічних показників (розчинність, густина, кислотне число, йодне число) олійного екстракту здійснювали відповідно до вимог та за методиками ДФУ 2.0 [2].

Основні результати. За результатами аналізу різних серій зразків екстракту встановлено, що олійний екстракт – це прозора рідина із незначною опалесценцією, темно-зеленого кольору, зі слабким, характерним для ЛРС та екстрагенту, запахом. Розчинність олійного екстракту у різних розчинниках визначали за методикою ДФУ 2.0. Встановили, що екстракт практично не розчинний у воді очищеній, 96% етанолі, легко розчинний у хлороформі. Відносна густина зразків олійних екстрактів, яку визначали з використанням ареометра відповідно до методики ДФУ, становить $0,9260 \pm 0,0010$. В проєкт МКЯ закладено значення густини в межах $0,9260 - 0,9290 \text{ г/см}^3$. Кислотне число (КЧ) визначали за методикою ДФУ 2.0. Визначене значення — $1,23 \pm 0,02$, тому в проєкті МКЯ значення КЧ повинно бути не більше 3,0. Йодне число, яке визначали за методикою ДФУ 2.0, має значення 120. Тому значення показника йодне число повинно бути в межах 110-130.

Висновки: Визначено органолептичні та фізико-хімічні показники якості олійного екстракту з суміші ЛРС. За результати дослідження використані при розробці проєкту МКЯ на олійний екстракт.

Список літературних джерел

1. Дослідження з обґрунтування умов отримання олійного екстракту фітокомпозиції / Т. М. Нестерук, Н. П. Половко, Н. Ю. Бевз. Український біофармацевтичний журнал. 2020. № 4 (65). С. 52-57.
2. Державна фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.

АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ СИРОВИНИ ПСОРАЛЕЇ ЛІЩИНОЛИСТОЇ

Овсюк В. М., Курченко Д. Ю., Крюкова А. І.,

Ковальова Т. М., Коноваленко І. С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Проблема хронічних дерматозів присвячено значну кількість досліджень. До найбільш поширених дерматозів належать псоріаз, atopічний дерматит та акне. Для цих захворювань характерно тривалий перебіг із періодами загострення та ремісії. Для хронічних дерматозів характерні свербіж, запальні зміни шкірних покривів, болючість та висипання. Нерідко пацієнти

страждають даними захворюваннями роками, що значно впливає на їх якість життя.

При системній терапії псоріазу базисним препаратом у всьому світі є метотрексат – похідне фолієвої кислоти, належить до цитотоксичних засобів класу антиметаболітів. Однак у 61-95 % пацієнтів, які приймають даний препарат, розвиваються такі побічні ефекти, як мієлосупресія, панцитопенія, тромбоцитопенія, лейкопенія та мегалобластна анемія.

Базовими препаратами для лікування акне, що мають патогенетично обґрунтований терапевтичний вплив, є ретиноїди та антибіотики. Найбільш виразною та частою побічною реакцією на будь-які зовнішні ретиноїди є ретиноєвий дерматит – ірритантний контактний дерматит, що характеризується суб'єктивно свербінням, печінням та підвищеною чутливістю шкіри, а об'єктивно еритемою, лущенням, тріщинами шкіри біля очей та у куточках рота.

З огляду на широкий спектр побічних дій актуальним є розробка нових та безпечних лікарських засобів для лікування захворювань шкіри, зокрема псоріазу та акне.

Мета дослідження. Вивчити сировину та основи біологічно активні речовини псоралеї ліщинолистої, що застосовується для лікування різних дерматологічних захворювань шкіри. Дослідити можливість використання даної сировини при розробці нових лікарських засобів.

Методи дослідження. В роботі працювали з відомостями наукової та науково-практичної літератури методами аналітичного та структурного аналізів. На основі проаналізованих даних узагальнено дані щодо актуальності використання сировини псоралеї ліщинолистої.

Основні результати. За результатами проведеного аналізу літературних джерел, встановлено, що перспективною лікарською рослинною сировиною для створення дерматологічних засобів є псоралея ліщинолиста.

Псоралея ліщинолиста (*Psoralea corylifolia*) відноситься до сімейства бобові (*Fabaceae*) є прямостоячою однорічною трав'янистою рослиною, що росте на піщаних, суглинистих ґрунтах, в природних умовах висотою до 30-60 см, в культурі – до 160 см. Зовнішній вигляд рослини псоралея представлено на рисунку 1. Місце зростання рослини – територія Індії, Китаю та Шрі Ланки.



Рис. 1. Зовнішній вигляд рослини (а) та плодів (b) псоралеї ліщинолистої (*Psoralea corylifolia*)

Максимальна кількість фурокумаринів, які є основною групою біологічно активних речовин, містяться в плодах псоралеї ліщинолистої. Тому для подальшого детального вивчення були обрані саме плоди рослини.

Плоди псоралеї довгасті і сплюснені, шорсткі, темно-коричневі, вкриті волосками, довгасті, плескаті, 2-4 мм завдовжки, 2-3 мм завширшки і 1-1,5 мм завтовшки, тверді, з приємним ароматним запахом. Смак ароматний, гіркуватий. У плодах псоралеї містяться кумарини – арилкумарин та псоралідин; флавоноїди – псоракорилифол, гідроксипсораленол А і В, ізобавачин, астрагалін, бавахінони А і В, бавакуместан С, коріфолі А, В і С; D і Е, ізофлавоноїди – дадзін та дадзеїн; флаволи – бавачін, бакузофлавонол, бакуфлавонон; ізофлаволи – геністеїн; халкони – бавахалкон, ізобавахалкон, кориліфолінін, ксантаангелол, монотерпени – бакучіол, гідроксибакучіол; ефірні олії – дигідроксикуместан, псоракуместан. Структурні формули основних біологічно активних речовин (БАР), що відповідають за фармакологічну активність даної сировини наведено на рисунку 2.

Висновки. Завдяки наявності певного складу біологічно активних речовин у плодах псоралеї ліщинолистої (бакучіолу, псоралену, ізопсоралену та псоралідину), сировина володіє антиоксидантною, антибактеріальною, фотосенсибілізувальною, протипухлинною, імуномодулюючою діями. Отже, плоди псоралеї ліщинолистої є перспективною сировиною для створення нових дерматологічних засобів.

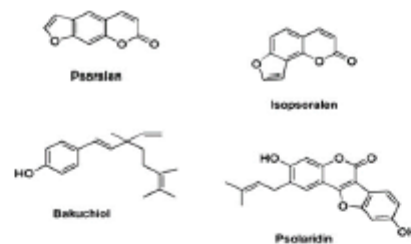


Рис. 2. Структурні формули основних БАР псоралеї ліщинолистої

Список літератури

1. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *British journal of pharmacology*. 2010; 160(4): 810-820. PMID: 20590580. PMCID: PMC2935988. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00702.x.
2. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 Suppl 1: S1—37.
3. Shilandra K.U., Yadav A.S., Sharma A.K., Rai A.K., Raghuvanshi D.K., Badkhane Y. The botany, chemistry, pharmacological and therapeutic application of *Psoralea corylifolia* Linn. A review. *Int. J. Phytomed.* 2010; 2(2):100-107.

Продовж. дод. А



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра аптечної технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«28» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Віталіни ОВСЮК

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Опрацювання складу крему для лікування акне». керівник кваліфікаційної роботи: Анна КРЮКОВА, к.фарм.н. затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Запропоновано склад лікарського складу для лікування акне у вигляді крему.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
 - проаналізувати дані літератури щодо основних характеристик захворювання акне: етіологія, патогенез, види та класифікація за ступенем тяжкості;
 - вивчити біологічно активні речовини, які за своїми фармакологічними властивостями є аналогами ретиноїдів, проте не мають подібного спектру побічних дій;
 - провести аналіз асортименту лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні акне на фармацевтичному ринку України;
 - обґрунтувати склад лікарського засобу для лікування I та II ступеня тяжкості акне у вигляді м'якої лікарської форми;
 - провести дослідження з визначення оптимальної основи для створення крему на основі встановлених активних компонентів;
 - провести дослідження з розробки оптимальної технології виробництва крему для лікування акне;
 - провести дослідження з встановлення основних показників якості крему для лікування акне.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 6 , рисунків – 8.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Анна КРЮКОВА, асистент кафедри аптечної технології ліків	28.09.2022	28.09.2022
2	Анна КРЮКОВА, асистент кафедри аптечної технології ліків	20.10.2022	20.10.2022
3	Анна КРЮКОВА, асистент кафедри аптечної технології ліків	01.12.2022	01.12.2022

7. Дата видачі завдання: «28» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Концепція та дизайн дослідження	вересень 2022 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	жовтень 2022 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень-листопад 2022 р.	виконано
4	Аналіз та інтерпретація одержаних результатів	листопад-грудень 2022 р.	виконано
5	Оформлення роботи	грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Віталіна ОВСЮК

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Анна КРЮКОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «Медицина»), ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 4 р. 6 міс., заочна форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Овсюк Віталіна Миколаївна	Опрацювання складу крему для лікування акне	Elaboration of the composition of the cream for the treatment of acne	к.фарм.н., асистент кафедри аптечної технології ліків Крюкова А.І.	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технології ліків Буряк М. В.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 109000 від «5» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Овсюк Віталіни Миколаївни, 5 курсу, 03а групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Опрацювання складу крему для лікування акне / Elaboration of the composition of the cream for the treatment of acne», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

6%

22%

ВІДГУК

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

Віталіни ОВСЮК

на тему: «Опрацювання складу крему для лікування акне».

Актуальність теми. Згідно з алгоритмом патогенетичного лікування різних форм акне, препаратами першого вибору при лікуванні акне є місцеві ретиноїди. Найбільш виразною та частою побічною реакцією на будь-які зовнішні ретиноїди є ретиноєвий дерматит.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Результатом даної дослідницької роботи є розробка складу та технології отримання лікарського засобу для лікування акне.

Оцінка роботи. Для досягнення поставлених цілей у роботі використані сучасні наукові методи досліджень (органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні та математичні). За обсягом та змістом кваліфікаційна робота відповідає вимогам кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота виконана на необхідному рівні і може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії при Національному фармацевтичному університеті.

Науковий керівник

Анна КРІУКОВА

«08» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Віталіни ОВСЮК

на тему: «Опрацювання складу крему для лікування акне».

Актуальність теми. Акне, або вугрова хвороба - одне з самих поширених захворювань у сучасному світі, у 100 % випадків вражає шкіру обличчя, рідше – шкіру спини (60 %) та грудної клітини (15 %). Захворюванню схильні до 85 % людей віком від 12 до 25 років;

Теоретичний рівень роботи. Проведено аналіз літературних даних за характеристиками, клінічними проявами та фармакотерапією акне; теоретично обґрунтовано перспективність використання бакучиолу як активного компонента для лікування акне; проведено структурний аналіз лікарських засобів, які застосовуються у фармакотерапії акне на фармацевтичному ринку України.

Пропозиції автора з теми дослідження. Обґрунтовано склад та технологію виготовлення нового лікарського засобу у вигляді крему.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Отримані дані можуть бути використані в подальших дослідженнях з метою розширення асортименту лікарських засобів.

Недоліки роботи. За змістом роботи зустрічаються орфографічні помилки, технічні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Віталіни ОВСЮК може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент _____

доц. Марина БУРЯК

«16» грудня 2022 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 6

«19» грудня 2022 року

м. Харків

засідання кафедри

_____ аптечної технології ліків _____

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

Секретар: докт. філ., асистент Коноваленко І. С.

ПРИСУТНІ:

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Ковальова Т. М., Крюкова А. І., Марченко М. В.,
Половко Н. П., Ромась К. П., Семченко К. В., Хохлова К. О.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

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

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти групи Фм18(4,5з)-мед-03а
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Віталіна ОВСЮК – з
доповіддю на тему «Опрацювання складу крему для лікування акне»
(науковий керівник, ас. Анна КРЮКОВА).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф. _____

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент _____

Ілона КОНОВАЛЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Віталіна ОВСЮК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Опрацювання складу крему для лікування акне».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Віталіна ОВСЮК успішно вирішила поставлені завдання. Проявила себе як цілеспрямований й активний науковець.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Анна КРЮКОВА

«08» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

_____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«19» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Володимир ЯКОВЕНКО/