

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра медичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ПІДБІР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДУ ВИЗНАЧЕННЯ
МІНОКСИДИЛУ В КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБАХ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(5,0д)-08
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Дар'я Шаповаленко

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
медичної хімії, к.фарм.н., доцент Ірина СИЧ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент
Наталія ГАРНА

АНОТАЦІЯ

Розглянуто основні фізико-хімічні методи, підхожі для фармацевтичного аналізу міноксидилу в косметичних засобах, за швидкістю, економічністю та екологічністю обрано метод абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці та метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці, які задовольняють усім вимогам чинного законодавства та можуть бути використані в контролі якості косметичних та лікарських засобів. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, викладена на 47 сторінках, проілюстрована 9 рисунками та 4 таблицями, містить 54 джерела літератури.

Ключові слова: контроль якості, міноксидил, валідаційні характеристики, вартість аналізу, зелена хімія.

ANNOTATION

The main physico-chemical methods suitable for the pharmaceutical analysis of minoxidil in cosmetics were considered, the method of absorption spectrophotometry in the infrared region and the method of absorption spectrophotometry in the ultraviolet region were chosen for speed, economy and environmental friendliness, which meet all the requirements of current legislation and can be used in quality control cosmetics and medicines. The qualification work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of used literary sources, laid out on 47 pages, illustrated with 9 figures and 4 tables, containing 54 sources of literature.

Key words: quality control, minoxidil, validation characteristics, cost of analysis, green chemistry.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ I. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МІНОКСИДИЛУ	9
1.1. Хімічна структура та механізм дії.....	9
1.2. Біологічні ефекти міноксидилу та його застосування	11
1.3. Побічні ефекти міноксидилу	19
1.4. Асортимент лікарських та косметичних засобів з міноксидилом та їх ефективність	20
Висновок до розділу I	27
 РОЗДІЛ II. МЕТОДИ АНАЛІЗУ МІНОКСИДИЛУ	28
2.1. Фармакопейні методи визначення міноксидилу	28
2.1.1. Визначення міноксидилу методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці.....	28
2.1.2. Визначення міноксидилу за допомогою вискоефективної рідинної хроматографії	30
2.2. Нефармакопейні методи визначення міноксидилу	32
2.2.1. Потенціометричне визначення міноксидилу при місцевому застосуванні	32
2.2.2. Електрохімічне визначення міноксидилу за допомогою проточно- ін'єкційного аналізу.....	34
2.2.3. Визначення міноксидилу методом фотометричного проточного титрування	36
2.2.4. Дослідження міноксидилу в олії для волосся за допомогою методу тонкошарової хроматографії.....	39
Висновки до розділу II.....	40

РОЗДІЛ III. ПІДБІР МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ МІНОКСИДИЛУ В КОСМЕТИЧНОМУ ЗАСОБІ	41
3.1. Спектрофотометричне визначення міноксидилу в інфрачервоній ділянці	41
3.1. Спектрофотометричне визначення міноксидилу в ультрафіолетовій ділянці	42
3.3. Валідаційні характеристики запропонованих методик.....	44
3.4. Розрахунок вартості матеріалів для проведення аналізу	45
3.5. Екологічність запропонованих методик.....	47
Висновки до розділу III	49
 ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	47
 СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	52

ВСТУП

Міноксидил - це лікарський засіб, який використовується для лікування випадіння волосся. Вперше його розробили як препарат для лікування високого кров'яного тиску, але його здатність сприяти росту волосся була виявлена під час клінічних випробувань. Зараз міноксидил широко використовується як місцевий засіб або у складі косметичних засобів для лікування випадіння волосся у чоловіків і жінок.

Міноксидил схвалений Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для використання в якості засобу для лікування випадіння волосся. Він доступний без рецепта та найкраще підходить для людей, які страждають від легкого або помірного випадіння волосся, і менш ефективний для тих, хто вже втратив значну кількість волосся.

Вважається, що міноксидил діє, збільшуючи приплив крові до волоссяних фолікулів, що може стимулювати ріст волосся. Він наноситься місцево на шкіру голови і доступний у різних концентраціях, від 2% до 15%, а також у різних формах, включаючи піни, спреї та розчини. Концентрація 5% є найбільш поширеною для лікування випадіння волосся.

Міноксидил виявився ефективним у стимулюванні росту волосся у людей з андрогенною алопецією - найпоширенішою формою випадіння волосся. Його так само застосовують і для лікування інших видів випадіння волосся, включаючи гніздову алопецію, а також після операції з трансплантації волосся.

Оскільки використання міноксидилу в косметичних засобах продовжує зростати в популярності, дуже важливим є доведення його безпеки та ефективності. Як наслідок, виникла потреба в розробці надійних і точних методів визначення кількості міноксидилу, що міститься в цих продуктах.

Регуляторними органами були встановлені рекомендації щодо використання міноксидилу в косметичних продуктах. Ці рекомендації

визначають максимально допустиму концентрацію міноксидилу в косметичних засобах і вимагають, щоб ця концентрація була точно вказана на продукті. Тому існує потреба в методах точного вимірювання кількості міноксидилу в косметичних засобах для забезпечення відповідності нормативним вимогам.

Крім того, безпека косметичних засобів, що містять міноксидил, є надзвичайно важливою. Використання міноксидилу в косметичних засобах необхідно контролювати, щоб переконатися, що продукт є безпечним для використання і не викликає побічних ефектів. Методи визначення кількості міноксидилу в косметичних засобах можуть допомогти забезпечити безпеку цих продуктів і запобігти ненавмисному використанню або зловживанню препаратом.

Також, велике значення для людей чинить контроль якості продукту. Надійний метод визначення міноксидилу в косметиці може допомогти переконатися, що продукт має високу якість і не містить домішок. Це важливо для збереження цілісності продукту і забезпечення його якості та ефективності.

Тому, тема методів визначення міноксидилу в косметичних засобах залишається актуальною і сьогодні. Її актуальність полягає в забезпеченні безпеки, ефективності, відповідності нормативним вимогам, контролю якості косметичної продукції з міноксидилом. Ці методи допомагають гарантувати, що продукт є безпечним та ефективним у лікуванні випадіння волосся, а також підтримувати відповідність нормативним вимогам і контроль якості.

Мета дослідження. Метою дослідження стали добір методик ідентифікації та кількісного визначення міноксидилу в лікарських та косметичних засобах.

Завдання дослідження. Для досягнення вищезазначеної мети були поставлені наступні завдання:

- провести огляд літератури щодо захворювань, при яких призначають препарати міноксидилу, їх механізм дії, фармакологічні ефекти та

побічні дії;

- розглянути дані щодо асортименту лікарських засобів з міноксидилом та їх ефективність;
- розглянути фізико-хімічні властивості та сучасні можливі методи аналізу міноксидилу;
- підібрати методи ідентифікації та кількісного визначення міноксидилу в лікарських та косметичних засобах;
- порівняти валідаційні характеристики для обраних методик, розрахувати вартість реактивів та показники екологічності;
- порівняти отримані результати та зробити висновок про методи ідентифікації та кількісного визначення міноксидилу в лікарських та косметичних засобах.

Об'єкт дослідження – звіти науковців світу щодо проведених досліджень міноксидилу в субстанції та готових лікарських засобах, валідаційні характеристики методик визначення міноксидилу та його ідентифікації в лікарських та косметичних засобах методами спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці та абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці спектра.

Предмет дослідження. Провести порівняння методик контролю якості міноксидилу за валідаційними параметрами, зазначених в звітах, вартість матеріалів розраховувати згідно каталогу Sigma Aldrich, екологічність методик визначити за допомогою програмного забезпечення «AGREE».

Методи дослідження – зведення даних звітів по методам аналізу міноксидилу, підхожих для завдань фармацевтичного аналізу, математичні розрахунки та статистична обробка отриманих результатів.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені у вигляді усної доповіді на засіданні студентського наукового товариства кафедри медичної хімії в рамках XXIX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні

питання створення нових лікарських засобів» (Національний фармацевтичний університет, Харків, 19-21 квітня 2023 р.) та результати опубліковані у вигляді тез в рамках III Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та обдарованої молоді «Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології» (КЗВО «Рівненська медична академія», Рівне, 6-7 квітня 2023 р.):

1. Порівняння спектрофотометричних методик визначення міноксиду в лікарських та косметичних засобах. Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології : зб. тез доп. III Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та обдарованої молоді, м. Рівне, 6-7 квіт. 2023 р. / Д. Шаповаленко, О. Мала, О. Бевз, І. Сич. - Рівне : КЗВО «Рівненська медична академія», 2023. - С. 89-91.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати можуть бути використані у обґрунтуванні вибору методики визначення міноксиду в лікарських та косметичних засобах

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, викладена на 47 сторінках, проілюстрована 14 рисунками та 4 таблицями, містить 62 джерела літератури

РОЗДІЛ І

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МІНОКСИДИЛУ

1.1. Хімічна структура та механізм дії

Міноксидил являє собою похідне піперідино-піримідину з наступною хімічною структурою: 2,6-діаміно-4-піперідино-піримідин-1-оксид ($C_9H_{15}N_5O$) (мал.1.1). Розчин міноксидилу містить неактивні інгредієнти, зокрема воду, а також етанол і пропіленгліколь, які використовуються в якості носіїв для підвищення розчинності міноксидилу. Пропіленгліколь сприяє ефективній доставці ліків у волосяні фолікули; однак його часта індукція місцевого подразнення призвела до розроблення піни міноксидилу, що не містить пропіленгліколю. Немедичні інгредієнти в складі піни включають цетиловий спирт, стеариловий спирт і бутильований гідрокситолуол.

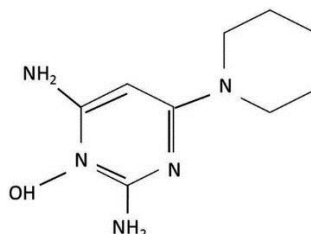


Рисунок 1.1. Хімічна формула міноксидилу

Порівняно з розчином міноксидилу, піна забезпечує ефективнішу доставку активного інгредієнта до цільової ділянки та легше проникнення лікарського засобу з меншим подразненням; отже, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) схвалило 5% піну міноксидилу для лікування андрогенної алопеції. Піна з міноксидилом також зручніша у використанні, оскільки швидше сохне і менше розтікається по периферії [1].

Механізм дії міноксидилу не встановлений. Сульфотрансфераза шкіри голови перетворює міноксидил на міноксидилсульфат, активну форму

молекули. Відмінності в активності сульфотрансфераз у різних людей можуть бути причиною невідповідності в ефективності міноксидилу.

Міноксидил діє, вкорочуючи фазу телогена, змушуючи волосяні фолікули, які перебувають у стані спокою, передчасно вступати у фазу анагена. Укорочення фази телогена може спричинити телогенову алопецію після початку терапії міноксидилом. Крім того, міноксидил подовжує тривалість фази анагена. Нарешті, збільшення довжини та діаметра волосся є клінічним ефектом міноксидилу [43] [44].

Міноксидил є потужним артеріолярним судинорозширювальним засобом, що відкриває калієві канали, розташовані на гладкій мускулатурі периферичних артерій, спричиняючи гіперполяризацію клітинної мембрани. Вчені припустили, що активність K^+ -каналу необхідна для переходу до стадії G1-клітинного циклу; отже, він може відігравати ключову роль у проліферації клітин на ранній стадії. Цю теорію було додатково підтверджено результатами дослідження на тваринах, у яких міноксидил збільшував синтез клітинної ДНК і посилював проліферацію клітин [1]. Отже, міноксидил діючи на калієві канали гладкої мускулатури судин і волосяних фолікулів, спричиняє наступні механізми:

- Стимуляція мікроциркуляції поблизу волосяних фолікулів за рахунок розширення артеріол, що може спричинити ріст волосся.
- Індукція експресії фактора росту ендотелію судин (VEGF) збільшує васкуляризацію навколо волосяних фолікулів, тим самим сприяючи росту волосся.
- Активація простагландин-ендопероксидсинтази, яка стимулює ріст волосся.
- Інгібування дії андрогенів на андрогенчутливі волосяні фолікули.
- Пряма стимуляція волосяних фолікулів: міноксидил може діяти як "епідермальний фактор росту" на клітини матриксу, сповільнюючи їхнє

старіння, тим самим подовжуючи тривалість фази анагену завдяки активації шляху бета-катеніну.

- Було продемонстровано, що міноксидил має антифібротичні властивості, вторинні щодо його впливу на синтез колагену [3].

Фармакокінетично приблизно 1,4% міноксидилу для місцевого застосування всмоктується через нормальну шкіру голови, при цьому підвищена абсорбція пов'язана з концентрацією препарату, частотою застосування препарату і порушенням бар'єрної функції рогового шару. Системна абсорбція місцевого міноксидилу становить менше 99% від кількості, нанесеної на шкіру голови. Міноксидил не зв'язується з білками плазми і не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Приблизно 95% препарату, що системно всмоктався, та його метаболітів виводиться через нирки протягом 4 днів [1] [5].

1.2. Біологічні ефекти міноксидилу та його застосування

Міноксидил використовується для лікування випадіння волосся вже кілька десятиліть. Препарат впливає на фолікулярні клітини, посилюючи ріст волосся і зменшуючи його випадіння. Припинення лікування призводить до прогресуючого випадіння волосся протягом 12 і 24 тижнів. Вчені виявили, що розсіяний склероз вкорочує фазу телогена до 1-2 днів у лікованих щурів порівняно приблизно з 20 днями у нелікованих щурів. Було відзначено збільшення швидкості синтезу ДНК в цибулинах анагена, що дає змогу припустити, що міноксидил стимулював вторинні зародкові клітини волосся в телогенових фолікулах і спричиняв швидкий перехід у фазу анагена.

Клінічні випробування у пацієнтів з андрогенною алопецією, які отримували 2% або 5% розчин міноксидилу, показали помітне збільшення росту волосся і зменшення випадіння волосся, а чудові результати були очевидні при застосуванні 5% складу. Гіпертрихоз у необроблених ділянках дав змогу припустити, що препарат збільшує інтервал анагену у людей.

Експериментальне дослідження показало, що міноксидил подовжує фазу анагена в дермальному сосочку (ДС), індукуючи активність β -катеніна і стимулюючи проліферацію і диференціювання фолікулів. Гістологічно було відзначено збільшення розміру фолікулів і частки фолікулів в анагені [6] [7].

Лазерна доплерівська велосиметрія показала, що міноксидил може чинити судинну дію. Однак електронна мікроскопія показала ознаки збільшення фенестрації в стінці фолікулярних капілярів навколо анагенних цибулин із 4% розчину міноксидилу. Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) у клітинах ДС регулював перифолікулярну васкуляризацію, оскільки він різко зростає під час фази анагену та знижувався під час фаз катагену і телогену. Міноксидил збільшував експресію мРНК VEGF дозозалежним чином, при цьому експресія мРНК VEGF збільшувалася в шість разів при застосуванні міноксидилу. Крім того, недавнє дослідження, показало, що місцеве застосування міноксидилу індукує індукований гіпоксією фактор-1-альфа, від якого залежить індукція VEGF [1].

Препарати, що містять 2% і 5% міноксидилу, зазвичай використовують у разі алопеції волосистої частини голови у пацієнтів, старших за 18 років. Клініцисти можуть використовувати міноксидил у дітей; однак це вважається використанням не за прямим призначенням. Тривале застосування міноксидилу необхідне для підтримання клінічних результатів, оскільки ці ефекти регресують під час відміни препарату [3].

Застосування місцевого міноксидилу при захворюваннях волосся.

Показання, схвалені FDA:

- 1) Андрогенна алопеція
- 2) Випадіння волосся за жіночим типом

Використання не за прямим призначенням:

- 1) Вогнищева алопеція
- 2) Посилення росту бороди
- 3) Посилення росту брів
- 4) Центральна рубцева алопеція

- 5) Алопеція, спричинена хіміотерапією
- 6) Телогенова алопеція

Андрогенна алопеція та випадіння волосся за жіночим типом

Андрогенна алопеція являє собою нерубцеву алопецію, за якої термінальні волосинки перетворюються на мініатюрні волосинки. Як правило, у чоловіків облісіння супроводжується рецесією лобової ділянки і стоншенням верхівки. У той час як у жінок випадання волосся характеризується зменшенням щільності волосся на верхівці без залучення лобової лінії росту волосся, що також відоме як випадання волосся за жіночим типом. Тестостерон відіграє роль у патогенезі андрогенної алопеції після перетворення на дигідротестостерон (ДГТ) під дією 5-альфа-редуктаз.

Були проведені численні клінічні випробування міноксидилу для місцевого застосування в декількох концентраціях у різних препаратах для перевірки ефективності препарату. У чоловіків з андрогенною алопецією 5% розчин міноксидилу продемонстрували значне збільшення середньої різниці в густоті волосся порівняно з 2% розчином міноксидилу і лікуванням плацебо. Більш рання відповідь була відмічена на 45% більшого росту волосся в групі 5% розчину міноксидилу, ніж у групі 2% розчину міноксидилу на 48 тижні. І 2%, і 5% розчин міноксидилу показали багатообіцяючі результати у випадінні волосся за жіночим типом. Однак побічні ефекти, такі як дерматит, головний біль і гіпертрихоз, частіше зустрічалися за 5% розчином міноксидилу. Гіпертрихоз може бути проблематичним для жінок, приводячи до поганого дотримання режиму лікування, тому кращим є 2% розчин міноксидилу. Цікаво, що 1% розчин міноксидилу виявився ефективним в азіатських жінок зі значним збільшенням непушкового волосся порівняно з групою плацебо [8] [9].

Більш висока частота контактного дерматиту при розсіяному склерозі призвела до розробки складів піни, що не містить пропіленгліколь, для лікування випадіння волосся. Пацієнти з андрогенною алопецією добре переносили 5% піну міноксидилу і перевершували плацебо. Тільки 5%

пацієнтів відчували симптоми подразнення шкіри голови через 52 тижні лікування [9].

Для чоловіків з андрогенною алопецією рекомендоване лікування полягає в нанесенні двічі на день 1 мл 5% розчину міноксидилу і половини ковпачка 5% піни міноксидилу. Лікування, рекомендоване при облисінні волосся за жіночим типом, полягає в нанесенні двічі на день 1 мл 2% розчину міноксидилу і один раз на день пів ковпачка 5% піни міноксидилу. Було доведено, що місцеве застосування 5% піни міноксидилу один раз на день так само ефективне, як застосування двічі на день 2% розчину міноксидилу при облисінні волосся за жіночим типом зі значно меншою кількістю побічних ефектів. Лікування слід продовжувати протягом невизначеного часу, тому що припинення прийому препарату призводить до випадання волосся протягом 3-4 місяців. Хоча дані про тератогенність обмежені, про серйозні побічні ефекти не повідомлялося [25]. Як захід безпеки слід уникати застосування міноксидилу під час вагітності та годування груддю [26].

Зростає використання нової формули, розчину на основі міноксидилу сульфату, оскільки він є активним метаболітом міноксидилу. Було доведено, що він володіє вищою ефективністю, ніж звичайна формула, і може бути варіантом для пацієнтів з низькою активністю міноксидилсульфотрансферази. Однак через більшу молекулярну масу, що впливає на його проникність, і вищий ступінь деградації, ніж у розчині міноксидилу, розчин на основі міноксидилу сульфату може бути не таким ефективним. Щоб поліпшити реакцію, розчин на основі міноксидилу сульфату слід застосовувати у вищих концентраціях, а склад слід зберігати у невеликому пакуванні, щоб зменшити нестабільність розчину [6]. Дослідження, проведене у 44 пацієнтів з міноксидилом сульфату, показали, що у них є побічні ефекти. Побічними ефектами були стерпне подразнення, еритема і фолікуліт. Таким чином, розчин на основі міноксидилу сульфату є багатообіцяючим агентом для тих, кому не підходить розчин міноксидилу [27].

Вогнищева або гніздова алопеція

Вогнищева (гніздова) алопеція являє собою аутоімунне захворювання волосяних фолікулів з клінічними проявами від вогнищевої нерубцевої алопеції до повного випадання волосся на голові (тотальна алопеція) і тілі (універсальна алопеція). Існує безліч доступних методів лікування; тим не менш, жоден з них не отримав схвалення FDA. Міноксидил іноді використовують не за прямим призначенням як монотерапію або в поєднанні з іншими видами лікування [12].

Спочатку міноксидил був випробуваний у пацієнтів з вогнищевою алопецією, але не було задовільних даних про ефективність. Монотерапія топічним міноксидилом давала незадовільні результати, оскільки ріст волосся стимулювався тільки у випадках легкої, а не важкої форми вогнищевої алопеції [13]. Два рандомізованих контрольованих дослідження продемонстрували, що лікування 3% розчином міноксидилу деякою мірою посилювало відростання волосся порівняно з плацебо. Ріст волосся був виявлений раніше і став густішим на обробленій ділянці, але у пацієнтів з великою з вогнищевою алопецією не спостерігалось ніяких ефектів. Повідомлялося тільки про легкі побічні ефекти міноксидилу без ознак системних ефектів. Більш висока концентрація міноксидилу для місцевого застосування була кращою при лікуванні вогнищевої алопеції через його дозозалежний ефект [14]. При великій вогнищевій алопеції (залучення понад 75% волосистої частини голови) у 5% пацієнтів з розсіяним склерозом спостерігається відростання термінального волосся на рівні 81% порівняно з 38% в групі з 1% розсіяним склерозом. Більш того, вчені продемонстрували, що комбінація попереднього застосування системних кортикостероїдів (понад 6 тижнів) із наступним застосуванням 2% розчину міноксидилу (тричі на день) забезпечувала кращий результат при стійкому зростанні волосся, ніж без комбінації [28].

Гістологічні дослідження дії міноксидилу при вогнищевій алопеції продемонстрували зменшення перифолікулярної інфільтрації у

респондентів[16]. Аналогічні результати було отримано за значного зниження перифолікулярних клітин Лангерганса і Т-клітинної інфільтрації у відповідних пацієнтів. На відміну від попередніх досліджень, не було виявлено значних змін у перифолікулярній інфільтрації [30]. Отже, імунодепресивний ефект міноксидилу дотепер нез'ясований.

У сукупності багато досліджень показали, що місцевий міноксидил дає деякі переваги пацієнтам з вогнищевою алопецією, оскільки він трохи збільшує ріст волосся, не впливаючи на прогресування захворювання та не спричиняючи ремісії. Як монотерапія, місцеве лікування міноксидилом не продемонструвало статистично значущого поліпшення. Таким чином, він був рекомендований в якості ад'ювантної терапії вогнищевої алопеції [29].

Телогенова алопеція

Телогенова алопеція - це поширена нерубцева алопеція, що характеризується надмірним телогеновим випаданням волосся, викликаним стресовими подіями, такими як вагітність, серйозне захворювання і хірургічне втручання. Хронічна телогенова алопеція визначається як випадання волосся, що зберігається понад 6 місяців. Лікування хронічної телогенової алопеції може бути розчаровуючим, і багато ліків було випробувано, включно з міноксидилом. Були проведені обмежені клінічні випробування місцевого застосування міноксидилу для лікування телогенової алопеції. Проте пероральний міноксидил може бути багатообіцяючим варіантом лікування. Нещодавно було проведено ретроспективний огляд серед 36 пацієток із хронічною вогнищевою алопецією, які щодня отримували пероральний міноксидил у дозах від 0,25 до 2,5 мг. Помітне зменшення випадіння волосся спостерігалось через 6 і 12 місяців. У деяких пацієнтів як небажані явища відзначалися помірний гіпертрихоз обличчя, запаморочення і зміна артеріального тиску [17].

Рубцева алопеція

У разі рубцевої алопеції лікування слід починати якомога раніше. Метою лікування є збереження волоссяних фолікулів, що залишилися, і

припинення прогресування захворювання. Центральна відцентрова рубцева алопеція - поширена рубцева алопеція серед афроамериканок. Зазвичай проявляється випадінням волосся на маківці та поширюється до периферії. В одному невеликому ретроспективному дослідженні комбінація високоефективних місцевих стероїдів і місцевого міноксидилу не показала значного поліпшення. Однак зниження оцінки тяжкості захворювання у деяких пацієнтів може свідчити про те, що ліки можуть уповільнити перебіг захворювання [31].

Міноксидил для місцевого застосування використовувався для лікування лобової фіброзуючої алопеції (FFA), стану рубцевої алопеції, що вражає лобову і скроневу лінії росту волосся. В огляді випадків 50% пацієнтів з фіброзуючою алопецією ($n = 7$), які отримували спільне лікування 2% розчину міноксидилу двічі на день і системні стероїди або фінастерид, показали повільне прогресування захворювання. Іншим типом рубцевої алопеції, який, як повідомляється, покращується при місцевому застосуванні міноксидилу, є тракційна алопеція. Характерна риса відсутності рубців і оборотності на початкових стадіях стану може бути корисною при використанні міноксидилу. У двох пацієнтів, які не реагували на місцеве застосування триамцинолону протягом 1 року, спостерігався значний ріст волосся при застосуванні лише 2% міноксидилу [18]. Таким чином, місцевий міноксидил може бути корисним та може використовуватися як ад'ювант з іншими препаратами для лікування рубцевої втрати волосся.

Алопеція, спричинена хіміотерапією

Випадання волосся є одним із поширених побічних ефектів хіміотерапії. Рандомізоване контрольоване дослідження, показало, що 1 мл 2% розчину міноксидилу, що наноситься на всю шкіру голови двічі на день, скорочує тривалість алопеції приблизно на 50 днів у пацієнтів. Препарат застосовували протягом усього курсу хіміотерапії та протягом 4 місяців після неї. Однак у кількох випадках розсіяний склероз не зміг запобігти випадінню волосся в разі гінекологічних злоякісних новоутворень і солідних пухлин, які лікували

хіміотерапією на основі доксорубіцину. Навіть у пацієнтів із раком молочної залози, які застосовували 1,5 мл 5% розчин міноксидилу двічі на день, через 6 місяців після лікування не спостерігалось задовільного росту волосся. Отже, істинна ефективність місцевого міноксидилу в разі алопеції, спричиненої хіміотерапією, досі не продемонстрована [19].

Поліпшення росту волосся на тілі

Міноксидил для місцевого застосування використовується для стимуляції росту волосся на бровах і бороді. Брови виконують важливу роль періокулярних орієнтирів на обличчі. Гіпотрихоз брів - це стан, що включає зменшення густоти брів і відсутність росту. Нещодавнє 16-тижневе рандомізоване контрольоване дослідження показало, що застосування двічі на день 2% розчину міноксидилу перевершує плацебо під час лікування гіпотрихозу брів. Значні зміни загальної фотографічної оцінки спостерігалися в групі лікування порівняно з групою плацебо. Густота і діаметр брів також значно збільшилися. Статистичні відмінності як у суб'єктивній, так і в об'єктивній оцінці були відзначені з 8 по 16 тижень. Аналогічні результати були також відзначені при застосуванні 1% розчину міноксидилу двічі на день зі значними змінами в загальних фотографічних показниках, кількості волосся, діаметрі волосся і задоволеності пацієнтів. Крім того, було доведено, що розчин міноксидилу 3% так само ефективний, як 0,03% місцевий біматопрост для поліпшення форми брів. Проте контактний дерматит частіше зустрічався в групі з 3% розчином міноксидилу [20].

Волосся на бороді - це сукупність волосся на підборідді, які обрамляють риси обличчя і символізують мужність. Порівняно з плацебо, міноксидил краще стимулював ріст бороди, викликаючи лише легкі побічні ефекти. Були виявлені статистично значущі відмінності в загальних фотографічних показниках, кількості волосся і самооцінці пацієнтів порівняно з групою, що приймала плацебо, порівняно з групою, що приймала двічі на день 0,5 мл 3% розчин міноксидилу, порівняно з вихідним рівнем. Отже, міноксидил вважався безпечним і корисним для поліпшення форми брів і бороди [21].

1.3. Побічні ефекти міноксидилу

Міноксидил для місцевого застосування вважається безпечним; однак у деяких пацієнтів після застосування спостерігалися побічні ефекти. Найпоширенішим побічним ефектом при застосуванні міноксидилу є подразнювальний контактний дерматит із типовими симптомами свербіжу та лущення. Захворюваність нижча з 2% розчин міноксидилу, ніж за 5% розчин міноксидилу. Алергічний контактний дерматит також може виникати через сам пропіленгліколь або міноксидил. Для визначення збудників необхідно провести шкірний тест. Хоча алергічна реакція на міноксидил може виникнути, але це трапляється рідко. Якщо у пацієнтів алергія на пропіленгліколь, його слід замінити бутиленгліколем, гліцерином або полісорбатом. Крім того, замість нього слід призначати піну міноксидилу, формулу без пропіленгліколю, і якщо реакції зберігаються, слід запідозрити алергію на міноксидил. У цьому випадку слід припинити використання всіх препаратів міноксидилу [22].

Гіпертрихоз залежить від концентрації міноксидилу, з найвищою частотою небажаного росту волосся у тих, хто лікувався 5% розчином міноксидилу [23]. Це частіше трапляється в пацієнтів жіночої статі, ніж у пацієнтів чоловічої статі, і, хоча немає чіткого пояснення, у деяких пацієнтів жіночої статі може бути більша кількість чутливих до міноксидилу фолікулів, ніж в інших. Спонтанне розрішення виникло спочатку на обличчі та руках (1-3 місяці), а потім на ногах (4-5 місяців) після припинення прийому міноксидилу. Передбачалося, що надмірне місцеве застосування може спричинити системну абсорбцію, що призведе до надмірного росту волосся на необроблених ділянках [24]. Двічі на день місцеве застосування міноксидилу не спричиняє системних побічних ефектів, таких як гіпотензія, аномальна частота серцевих скорочень та збільшення ваги. Він вважається безпечним та забезпечує позитивні результати при різних захворюваннях волосся [2].

Пероральний міноксидил в основному метаболізується в печінці шляхом кон'югації з глюкуроною кислотою. Метаболізований міноксидил виводиться через нирки через 3-4 години після прийому, але судинорозширювальна властивість може зберігатися до 72 годин [1]. Повідомлялося про серйозні побічні ефекти, зокрема про затримку натрію та рідини, а також серцево-судинні ефекти (наприклад, ішемічну хворобу серця, перикардіальний випіт та легеневу гіпертензію) при системному введенні міноксидилу. Затримка натрію та рідини спричиняє збільшення маси тіла, а у тяжких випадках виникає застійна серцева недостатність. Це пов'язано з перерозподілом кровотоку від зовнішньої до внутрішньої кіркової речовини нирки, а також плазмово-реніноювою активністю [1] [2]. Повідомлялося про ішемічну хворобу серця, яка могла бути пов'язана з підвищенням потреби в кисні в міру збільшення частоти серцевих скорочень та серцевого викиду. Перикардіальний випіт, спричинений міноксидилом, виникає приблизно в 5 % пацієнтів з невідомим механізмом. Також було описано легеневу гіпертензію через підвищений тиск у легеневій артерії та високий серцевий викид під час прийому міноксидилу. Інші побічні ефекти включають гіпертрихоз, періодичний пульсуючий головний біль, свербіж в очах, шкірний висип, такий як бульозні висипання, і поліменорею. На нашу думку, переваг пероральних препаратів недостатньо, щоб виправдати схильність до ризику потенційних побічних ефектів [4].

1.4. Асортимент лікарських та косметичних засобів з міноксидилом та їх ефективність

Усі засоби з міноксидилом можна розділити на дві основні категорії залежно від їхнього призначення: місцеві та пероральні.

Місцевий міноксидил - це найпоширеніша форма міноксидилу, яка використовується для лікування випадіння волосся, він наноситься безпосередньо на шкіру. Існують дві основні форми молекули міноксидилу

для місцевого застосування. Одна з них у вигляді розчину, а інша - піна. Перший являє собою рідкий розчин, який наноситься на шкіру голови за допомогою піпетки. Другий - піна, яка поставляється в аерозольному балончику. Міноксидил для місцевого застосування доступний у різних процентних співвідношеннях, зокрема 1%, 2%, 3%, 5%, 7,5%, 10%, 12,5% і 15% [33]. Його наносять на уражену ділянку шкіри голови, щоб стимулювати ріст волосся і запобігти подальшому випадінню.

Міноксидил для місцевого застосування (5% піна, 5% розчин і 2% розчин) схвалений FDA для лікування андрогенетичної алопеції (АГА) у чоловіків і жінок [32].

У літературі немає порівняльних досліджень між цими двома препаратами у людей. У дослідженні на тваринах рецептура піни виявилася такою ж ефективною, як і рідка форма. Доведено, що роговий шар шкіри функціонує як бар'єр для поглинання, а подрапана або екзематозна шкіра є слабким шкірним бар'єром, що призводить до посиленого всмоктування препаратів для місцевого застосування. У дослідженні, проведеному Wester et al. місцева рідка форма міноксиду викликала найбільше збільшення шкірного кровотоку за допомогою Допплерівської велосиметрії та фотоімпульсної плетизмографії порівняно з 1% та 3% рідкою формою міноксиду для місцевого застосування. Цей результат свідчить про те, що збільшення концентрації міноксиду корелює зі збільшенням росту волосся [38].

Міноксидил для місцевого застосування був оцінений на ефективність у різних концентраціях від 1% до 15% при АГА. Ріст волосся при місцевому застосуванні міноксиду коливається від 17% до 70%. Було проведено рандомізоване порівняльне клінічне дослідження за участю 66 пацієнтів з АГА для оцінки безпечності та ефективності 15% розчину міноксиду та порівняння його з 5% розчином. Випробування проводилося протягом 24 тижнів, учасники були рандомізовані на дві групи: перша група отримувала 15% склад, а друга група отримувала 5% склад. Учасникам обох груп було

запропоновано наносити цей розчин на шкіру голови двічі на день. Учасників спостерігали протягом 24 тижнів, і результати оцінювали з використанням суб'єктивної оцінки задоволеності пацієнта лікуванням та об'єктивної оцінки з використанням глобальної оцінки дослідника (IGA), загальної фотографії шкіри голови та фототрихографії. Статистично значуща відмінність ($P < 0,005$) спостерігалася між двома групами з точки зору параметрів росту волосся. Міноксидил 15% показав себе значно краще, ніж 5% склад на 12-му і 24-му тижні.

У плацебо-контрольованому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 90 чоловіків з АГА протягом 36 тижнів учасників рандомізували на три групи: група А отримувала 5% розчин міноксидилу, група В отримувала 10% розчин міноксидилу, а група С отримувала плацебо. Наприкінці 36-тижневого періоду ефективність лікування оцінювали за клінічними ознаками та результатами трихоскопії. Кількість волосся в групі А була значно вищою, ніж у двох інших групах. Наприкінці дослідження тест на висмикування волосся був негативним у 37% пацієнтів у групі А порівняно з 37,5% у групі В, тоді як відсоткове поліпшення на загальній фотографії становило 88% проти 87,5% відповідно. Серед побічних ефектів - підвищене початкове випадіння волосся, контактний дерматит і гіпертрихоз були значно вищими в групі В. Несподівано в цьому дослідженні місцевий міноксидил 5% виявився кращим за обидві інші групи в поліпшенні росту волосся. Сексуальної дисфункції не було в жодній із досліджуваних груп.

Таблиця 1.1

Дослідження фармакологічних ефектів міноксидилу у різних концентраціях

Деталі дослідження	Отримані результати	Посилання
Рандомізоване, плацебо-контрольоване. Подвійне сліпе дослідження міноксидилу 5% проти 2% у чоловіків з АГА (n = 393) Параметри оцінювання ефективності: кількість волосся на цільовій ділянці шкіри голови, оцінка пацієнтом і дослідником поліпшення покриття шкіри голови.	Значно вища ефективність при використанні 5%, ніж 2% складу або плацебо для поліпшення кількості непушкового волосся. Більше свербіж та місцевого подразнення при місцевому застосуванні міноксидилу 5%	[57]
Рандомізоване клінічне дослідження місцевого міноксидилу 5% проти 1% при АГА (n = 300). Параметр оцінки ефективності: середня зміна кількості непушкового волосся на см ² порівняно з вихідним рівнем.	Місцевий міноксидил 5% був кращим, ніж 1%	[58]
Міноксидил 5% (n = 1495 чоловіків; вік 20-40 років) у рутинній клінічній практиці. Параметри оцінки: пацієнти, задоволені прийомом препарату і продовженням лікування, причини припинення лікування.	Припинення лікування через побічні ефекти лише в кількох пацієнтів, але припинення лікування багатьма через меншу кількість ефектів і огиду до місцевого лікування.	[59]
Рандомізоване клінічне дослідження за участю 66 пацієнтів з АГА 15% розчином міноксидилу порівняно з 5% розчином. Параметри оцінки ефективності: оцінка учасниками задоволеності лікуванням, загальна оцінка дослідника (IGA), глобальна фотографія шкіри голови та фототрихограма.	15%-й склад міноксидилу мав значно кращу ефективність, ніж 5%, на 12-му та 24-му тижнях. Немає суттєвих відмінностей у побічних ефектах між групами.	[60]

Продовж.табл. 1.1.

Деталі дослідження	Отримані результати	Посилання
Рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження (n = 90 чоловіків з АГА) 5% розчину міноксидилу, 10% розчину міноксидилу і плацебо. Параметри оцінки ефективності: клінічні ознаки (кількість волосся, тест на висмикування волосся) і трихоскопія.	Міноксидил 5% для місцевого застосування виявився кращим за дві інші групи в поліпшенні росту волосся.	[61]
Місцевий міноксидил 15% у жінок з характерним випадінням волосся, які не реагували на місцевий міноксидил 5%. Параметри оцінки ефективності: кількість волосся на цільовій ділянці, поліпшення загальної фотографічної оцінки.	Клінічно значуща відповідь у 60% пацієнтів	[62]

Порівняльне дослідження препаратів міноксидилу 2% і 5% показало, що міноксидил має дозозалежний ефект, який призводить до стабілізації його клінічної ефективності після досягнення певного порога. Згідно з цим звітом, міноксидил може почати слідувати цій кривій з концентрацій 7,5%, оскільки він нерозчинний у воді, а його максимальна розчинність у пропіленгліколі становить 7,5%, після чого він легко кристалізується. Таким чином, вищі концентрації не призводять до суттєвих відмінностей у бажаному терапевтичному ефекті [33].

Також, на фармацевтичних ринках є пероральний міноксидил у вигляді таблеток. Пероральний міноксидил фактично передував місцевому міноксидилу, і спочатку був схвалений як препарат, що відпускається за рецептом для лікування тяжкої гіпертонії, або високого кров'яного тиску. Спочатку схвалені FDA наприкінці 1970-х років як таблетки для лікування тяжкої гіпертонії, або високого кров'яного тиску, таблетки міноксидилу часто

мали неочікуваний побічний ефект: надмірний ріст волосся. Розробники ліків швидко побачили потенціал у цьому побічному ефекті і переформулювали міноксидил у засіб для місцевого лікування випадіння волосся.

Низькі дози перорального міноксидилу у вигляді таблеток (0,25-5 мг/день) використовувалися не за прямим призначенням для лікування різних форм алопеції. Використання перорального міноксидилу для лікування випадіння волосся значно зросло за останні кілька років із кількох причин: (1) багато пацієнтів вважають пероральне введення зручнішим за місцеве застосування розчину або піни; (2) місцеве застосування залежить від правильності використання, деякі ділянки шкіри голови можуть бути пропущені або недостатньо оброблені в пацієнтів із широко розповсюдженою алопецією; і (3) низькі дози перорального міноксидилу дають змогу уникнути місцевих побічних ефектів, пов'язаних із місцевим застосуванням міноксидилу, таких як подразнення й алергічний контактний дерматит. Проте основною проблемою перорального введення є потенційний ризик системних побічних ефектів [39].

Наразі немає достатньо якісних досліджень, які б підтверджували ефективність перорального прийому міноксидилу від випадіння волосся. Але кілька невеликих досліджень свідчать про те, що пероральний міноксидил може допомогти у лікуванні випадіння волосся і може бути також ефективним.

Було проведено невелике обсерваційне дослідження за участю жінок, які страждають від випадіння волосся за жіночим типом приймали один раз на день міноксидил 0,25 мг і спіронолактон 25 мг. Як зазначалося, ці препарати є пероральними антигіпертензивними засобами, які, як відомо, стимулюють ріст волосся.

Загалом у це обсерваційне пілотне дослідження було включено 100 жінок. Середній вік становив 48,44 року (від 18 до 80 років). Середня тяжкість випадіння волосся на вихідному рівні становила 2,79 (діапазон 2-5). Середній бал випадіння волосся на вихідному рівні становив 4,82. Середня тривалість діагностики становила 6,5 років (від 0,5 до 30 років). Середнє зниження

ступеня тяжкості випадіння волосся становило 0,85 через 6 місяців і 1,3 через 12 місяців. Середнє зниження показника випадіння волосся становило 2,3 через 6 місяців і 2,6 через 12 місяців. Середня зміна артеріального тиску становила -4,52 мм рт.ст. систолічний і -6,48 мм рт.ст. діастолічний. Побічні ефекти спостерігалися у восьми жінок, але загалом були легкими. У жодного з пацієнтів не розвинулася гіперкаліємія або будь-які інші відхилення в аналізі крові. Шість із цих жінок продовжили лікування, а дві жінки, у яких розвинулася кропив'янка, припинили лікування.

Отже, прийом один раз на день капсул, що містять міноксидил 0,25 мг і спіронолактон 25 мг, видається безпечним та ефективним при лікуванні випадіння волосся за жіночим типом. Але, необхідні плацебо-контрольовані дослідження для подальшого вивчення та доказу ефективності цього явища [40].

У більш пізньому огляді, опублікованому в Журналі Американської академії дерматології в липні 2020 року, було розглянуто 17 досліджень за участю 634 пацієнтів з андрогенетичною алопецією. Огляд показав, що пероральний міноксидил загалом є ефективним і добре переноситься як альтернатива місцевому міноксидилу, хоча дослідники додають, що необхідні більш масштабні контрольовані дослідження [41].

Як висновок, можемо сказати, що пероральний міноксидил у низьких дозах можна розглядати для пацієнтів, які страждають на випадіння волосся, у яких стандартні варіанти лікування місцевим міноксидилом виявилися неефективними, протипоказаними або незручними. Слід зазначити, що пероральний міноксидил протипоказаний пацієнтам з феохромоцитомою або попередніми реакціями гіперчутливості до компонентів препарату. Відносними протипоказаннями є гіпотензія, серцеві супутні захворювання та вагітність. Рандомізовані клінічні дослідження необхідні для подальшої оцінки ефективності перорального міноксидилу окремо у вигляді таблеток або в комбінації з іншими методами лікування випадіння волосся у людей [42].

Висновки до розділу I

1. Була детально розглянута структура міноксидилу, його механізм дії та фармакокінетика. Встановлено, що точний механізм дії міноксидилу до кінця не вивчений, але, вважається, що він сприяє росту волосся, покращуючи приплив крові до волосяних фолікулів і стимулюючи ріст волосяних фолікулів.
2. Були розглянуті основні показання застосування міноксидилу, що одобрені FDA – андрогенна алопеція та випадіння волосся за жіночим типом, а також показання не за прямим призначенням – для посилення росту бороди, брів та інші. Також були вивчені основні біологічні ефекти при застосуванні вивчаємого препарату.
3. Основним побічним ефектом при застосуванні місцевого міноксидилу є контактний дерматит із типовими симптомами свербіжу та лущення, при застосуванні перорального міноксидилу - затримка натрію та рідини, а також серцево-судинні ефекти.
4. Усі засоби з міноксидилом можна розділити на дві загальні категорії залежно від їхнього призначення: місцеві та пероральні. Існують дві основні форми міноксидилу для місцевого застосування. Одна з них у вигляді розчину, а інша - піна. Основні пероральні засоби з міноксидилом представлені у вигляді таблеток.

РОЗДІЛ II

МЕТОДИ АНАЛІЗУ МІНОКСИДИЛУ

2.1. Фармакопейні методи визначення міноксидилу

Міноксидил (2,4-діаміно-6-піперидинопіримідин-3-оксид) – являє собою білий кристалічний порошок без запаху, нерозчинний у воді, ацетоні або лужних розчинах, малорозчинний у спиртах і вільно розчинний у кислих розчинах. Фармакопея США та Європейська фармакопея пропонують для проведення ідентифікації сполуки використовувати метод спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці та метод рідинної хроматографії.

2.1.1. Визначення міноксидилу методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці

Селективний та чутливий спектрофотометричний метод визначення міноксидилу був валідований за допомогою трьох простих, точних та економічних УФ-методів, розроблених для оцінки міноксидилу у фармацевтичному розчині.

Стандартний вихідний розчин чистого препарату, що містить 2 мкг мл⁻¹ міноксидилу, готували в системі метанол-дистильована вода. Робочі стандартні розчини препарату отримували розведенням вихідного розчину дистильованою водою. Для побудови калібрувальної кривої використовували серію розчинів в діапазоні концентрацій 5-40 мг/ мл⁻¹ РАМ. Лінійність відгуку детектора спостерігали в діапазоні концентрацій 5-40 мг/ мл⁻¹ для Методу А, Методу В та Методу С.

Метод А: Метод максимумів поглинання

Шляхом відповідного розведення вихідного розчину і сканування в режимі спектра від 400 нм до 200 нм для аналізу було обрано λ_{max} 285 нм.

Було побудовано калібрувальну криву, за якою можна визначити концентрацію розчину зразка. Результат наведено в таблиці № 2.1.

Метод В: Метод площі під кривою

Для аналізу була обрана площа під кривою в діапазоні 280-288 нм. Була підготовлена калібрувальна крива. Використовуючи калібрувальну криву, можна визначити концентрацію розчину зразка. Результат наведено в таблиці № 2.1.

Метод С: Спектроскопічний метод похідних першого порядку

Спектри похідних першого порядку препарату показали гострий пік при 267 нм, який був обраний для його кількісного визначення. Концентрацію лікарського засобу, присутнього у фармацевтичному розчині, визначали за калібрувальною кривою в режимі кількісного визначення. Результат наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Результати аналізу фармацевтичної рецептури

Метод	Заявлена концентрація на етикетці мг\мл	Виявлена кількість препарату	Стандартне відхилення від заявленої концентрації
А	20	19.98	99.90 \pm 0.152
В	20	19.58	97.90 \pm 0.087
С	20	19.99	99.95 \pm 0.135

Отримані результати. Методи, описані в цій роботі, забезпечують зручний і точний спосіб аналізу міноксидилу в його фармацевтичній лікарській формі. Максимум поглинання міноксидилу становить 302 нм (метод А), а діапазон довжин хвиль для кількісного визначення площі під кривою (метод Б) - 296-298 нм. Для аналізу було обрано метод похідної

спектроскопії першого порядку з гострим піком при 291 нм (метод С). Лінійність відгуку детектора спостерігалася в діапазоні концентрацій 1-12 мг/мл для методів А, В і С.

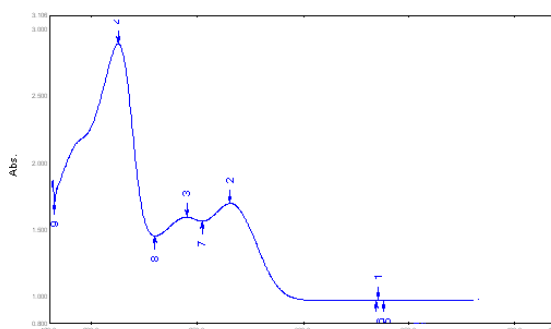


Рисунок 2.1. Ультрафіолетові спектри міноксидилу

Стандартне відхилення і коефіцієнт дисперсії для п'яти визначень зразка таблеток з використанням усіх методів було менше $\pm 2,0$, що свідчить про хорошу точність методів. Валідація запропонованого методу була підтверджена дослідженнями з вилучення, значення % вилучення варіюють від 98,0 до 101,0 %.

На основі отриманих результатів встановлено, що запропоновані методики є точними, прецизійними, відтворюваними та економічними і можуть бути використані для рутинного контролю якості лікарських форм міноксидилу [55].

2.1.2. Визначення міноксидилу за допомогою високоефективної рідинної хроматографії

Розроблено та валідовано чутливий метод ВЕРХ для визначення міноксидилу та споріднених речовин у новій лікарській формі для місцевого застосування. Високополярна молекула потребує водної рухомої фази для елюювання та розділення міноксидилу та його домішок. Розроблений метод виявився специфічним, відтворюваним і стабільним.

Стандартний розчин (200 мкг/мл) готували в метанолі, який використовували як розчинник. Близько 40 мг робочого стандарту переносили в мірну колбу на 200 мл, розчиняли в метанолі за допомогою ультразвуку і розбавляли до об'єму.

Підготовка зразків: близько 1 г препарату для місцевого застосування брали в конічну колбу на 100 мл, додавали 80 мл розчинника, обробляли ультразвуком протягом 10 хвилин і розбавляли до об'єму. Розчин далі розбавляли піпетуванням 10,0 мл розчину в мірну колбу на 25 мл, розбавляли до об'єму за допомогою розчинника до досягнення концентрації 200 мкг/мл.

Для розробки методики використовували системи BPERX Waters 2695 та хроматографічні колонки різних фірм (Phenomenex Synergi- Polar RP 80A (250 мм × 4,6 мм), 4μ (виробник - Phenomenex); XTerra RP18 (250 мм × 4,6 мм), 5 μ, (виробник - Waters); Waters Symmetry C18, (250×4.6 мм), 5 μ (виробник - Waters).)

Результати. Для оптимізації умов хроматографування використовували кілька колонок. Основними параметрами були час утримування міноксидилу, розділення супутніх домішок і термін служби колонки. Міноксидил не утримувався довше на неполярній колонці (C18), а пік елюювання відбувався в діапазоні 1-3 хвилин. У колонці X-Terra RP 18 спостерігалось погане утримування і роздільна здатність основного піку з піками домішок, а форма піку була негауссівського типу. Полярна колонка Phenomenex synergy RP 250x4,6 мм, 4μ підходить для розділення міноксидилу і всіх домішок протягом 22 хвилин.

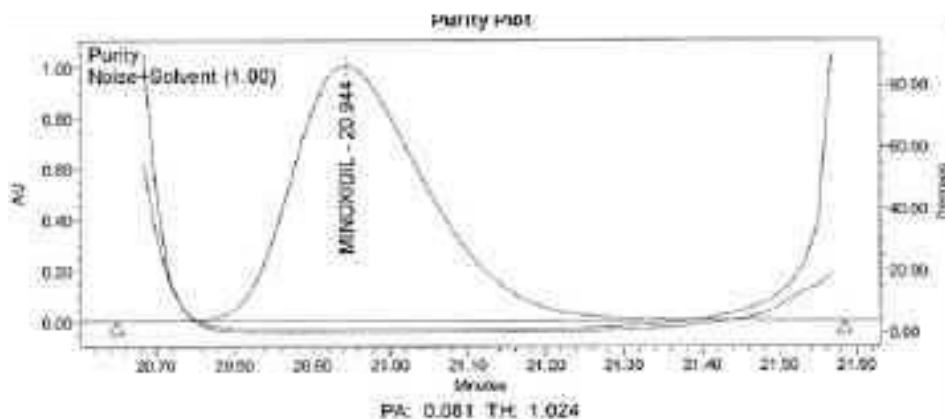


Рисунок 2.2. Хроматограма визначення чистоти міноксидилу

Як висновок, розроблений метод виявився надійним при розділенні та кількісному визначенні міноксидилу та споріднених речовин. Цей метод може бути використаний для рутинного аналізу виробничих зразків [56].

2.2. Нефармакопейні методи визначення міноксидилу

Як вже зазначалось, еталонним методом кількісного визначення міноксидилу, наведеним у Фармакопеї США та Європи є рідинна хроматографія та метод спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці. Але наряду з фармакопейними методами, було запропоновано дуже багато інших методів, які дозволяють швидко визначити міноксидил та є простими, точними та мають порівняно низьку вартість, наприклад потенціометричне та електрохімічне визначення міноксидилу, за допомогою проточно-ін'єкційного аналізу, за допомогою методу тонкошарової хроматографії та ін.

2.2.1. Потенціометричне визначення міноксидилу при місцевому застосуванні

Потенціометричне титрування було описано з використанням $K_2Cr_2O_7$.

Умови методу: $[міноксидил] = 1,00 \times 10^{-2}$ моль/л; $[K_2Cr_2O_7] = 1,00 \times 10^{-2}$ моль/л; об'єм $K_2Cr_2O_7 = 3,00$ мл; $[H_2SO_4] = 2,00 \times 10$ моль/л; об'єм $H_2SO_4(aq) = 5$ мл; час стабілізації = 3 хвилини. Зразки були виготовлені з використанням міноксидилу 2% (20 мг/мл^{-1}) у суміші етанолу та пропіленгліколю.

Потенціометричне титрування проводили у скляній комірці з платиновим електродом (індикаторним) і насиченим каломельним електродом (еталонним) та рН-метром Corning M 425.

Методика аналізу: 10,00 мл розчину $1,00 \times 10^{-3}$ моль/л-1 $K_2Cr_2O_7$ в 2,00 моль/л-1 H_2SO_4 додавали в комірку при контрольованій температурі $(60 \pm 1)^\circ C$. До розчину $K_2Cr_2O_7$ в кислому середовищі додавали аліквоти по 0,500 мл розчинів міноксидилу з бюретки на 10,00 мл з повною мірною кришкою. Після кожного додавання титранту системі давали стабілізуватися протягом 3 хвилин перед вимірюванням потенціалу.

Після тестового титрування, було виявлено, що пропіленгліколь та етанол, присутні у зразках, сильно заважають визначенню міноксидилу. Таким чином, вони були видалені спочатку за допомогою випарюванням етанолу в роторному випаровувачі при $70^\circ C$ під зниженим тиском з подальшим додаванням ацетону до отриманої в'язкої рідини. На цьому етапі міноксидил випадає в осад у вигляді білої твердої речовини, яку збирали фільтруванням на скляній пластинці. Осад сушили при $60^\circ C$ в сушильній шафі протягом 30 хвилин і розчиняли в 2,00 моль L-1 H_2SO_4 , а потім титрували.

Окисно-відновна реакція між $K_2Cr_2O_7$ та міноксидилом була дуже повільною при $25^\circ C$. Однак значна стабілізація потенціалу спостерігалася, коли систему витримували протягом 3 хвилин після кожного додавання титранту при $60^\circ C$. Вплив температури на профіль окисно-відновного титрування досліджували для 40, 50, 60 і $70^\circ C$, як показано на рисунку 2.3.

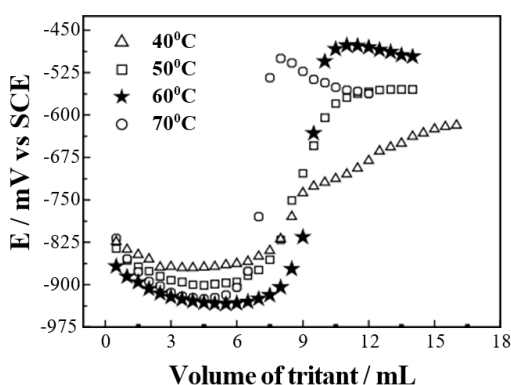


Рисунок 2.3. Підбір умов титрування міноксидилу

Найкращі результати щодо форми потенціометричної кривої та точності кінцевої точки були отримані при 60°C (мал. 2.3.)

Як висновок, запропонований метод, виявився ефективним при визначенні міноксидилу в комерційних зразках для місцевого застосування, враховуючи обмеження приладу та похибки, притаманні класичній методиці. Незважаючи на те, що ця процедура займає багато часу, вона може бути альтернативою для контролю якості в магістральних аптеках, маючи низьку вартість і хорошу точність порівняно з іншими більш дорогими та генеруючими методами, наприклад, хроматографія [51].

2.2.2. Електрохімічне визначення міноксидилу за допомогою проточно-ін'єкційного аналізу

Як вже зазначалось, еталонним методом кількісного визначення міноксидилу, наведеним у Фармакопеї США є рідинна хроматографія [34]; однак для його визначення у фармацевтичних формулах і в плазмі крові людини були запропоновані інші різні методи, серед них є простий і чутливий метод швидкого амперометричного кількісного визначення міноксидилу у фармацевтичних продуктах без попередньої обробки зразків.

Експерименти з циклічної вольтамперометрії проводили на електрохімічному аналізаторі, з'єднаному з персональним комп'ютером. Використовували звичайну трьохелектродну систему з платиновим електродом-лічильником, електродом порівняння Ag/AgCl/NaCl(3 M) і робочим електродом у вигляді склоподібного вуглецевого диска (діаметром 3 мм). Кількісне визначення проводили амперометрично, застосовуючи потрібний потенціал (порівняно з електродом порівняння Ag/AgCl/NaCl(3 M), даючи струму спадати до стаціонарного значення.

Як підтримуючі електроліти використовували фосфатні буферні розчини 0,050 з різними значеннями рН. Щодня готували свіжий стандартний

розчин міноксидилу у концентрації $1,00 \cdot 10^{-2}$ М. Подальші стандартні розчини готували відповідними розведеннями з буфером. Усі проаналізовані лікарські засоби мали рідку форму і містили 2,0 г% міноксидилу, а також бутилгідрокситолуол, спирт та допоміжні речовини.

Оптимальними умовами були: робочий потенціал 0,800 В, швидкість потоку 0,74 мл мін⁻¹; рН розчину 7,0.

Визначення інжекції потоку проводили амперометрично, застосовуючи бажаний робочий потенціал (порівняно з електродом порівняння Ag/AgCl/NaCl(3 М)) і дозволяючи струму спадати до його стаціонарного значення. Всі експерименти проводилися при кімнатній температурі.

Для аналізу лікарських засобів використовували три різні комерційні фармацевтичні препарати, що містять міноксидил та інші речовини. На рисунку 2.4. показано потенціодинамічні профілі i/E для стандартного розчину міноксидилу $5 \cdot 10^{-3}$ М і трьох різних фармацевтичних препаратів, розведених до кінцевої концентрації міноксидилу $5 \cdot 10^{-3}$ М.

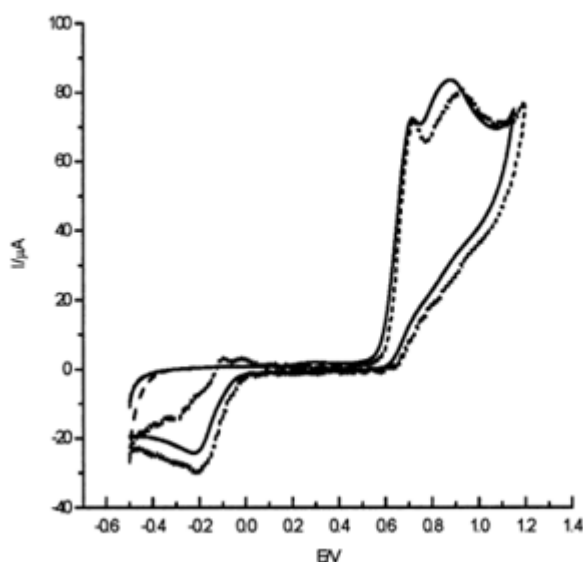


Рисунок 2.4. Циклічні вольтамперограми при 0,100 В в 0,05 М фосфатному буфері (рН 7,20) для різних фармацевтичних препаратів міноксидилу

Кількісне визначення міноксидилу проводили амперометричним методом за допомогою проточно-ін'єкційного аналізу. У всіх випадках процедури виконували тричі для кожного зразка. На рисунку 2.4. наведено середні результати амперометричного проточно-ін'єкційного аналізу визначення міноксидилу.

Також показані відносні похибки по відношенню до заявленого значення, оскільки можна помітити, що були отримані дуже хороші кореляції (відносні похибки нижче 10% у всіх випадках).

Тож, запропонований метод являє собою простий, швидкий аналіз без необхідності попередніх операцій, таких як розділення, екстракція або фільтрація. Склоподібний вуглецевий електрод показав дуже хороший відгук, генерував різкі піки струму, швидке вимивання і відмінну стабільність відповіді для кількісного визначення міноксидилу. Ще однією перевагою цього методу є низька ціна і простота його використання [52].

2.2.3. Визначення міноксидилу методом фотометричного проточного титрування

Ще одним методом визначення міноксидилу є фотометричне проточне титрування. Ця робота описує розробку і застосування простої і швидкої процедури для визначення міноксидилу у фармацевтичних препаратах, заснованої на знебарвленні окисно-відновної реакції з KMnO_4 , що використовується як самоіндикатор.

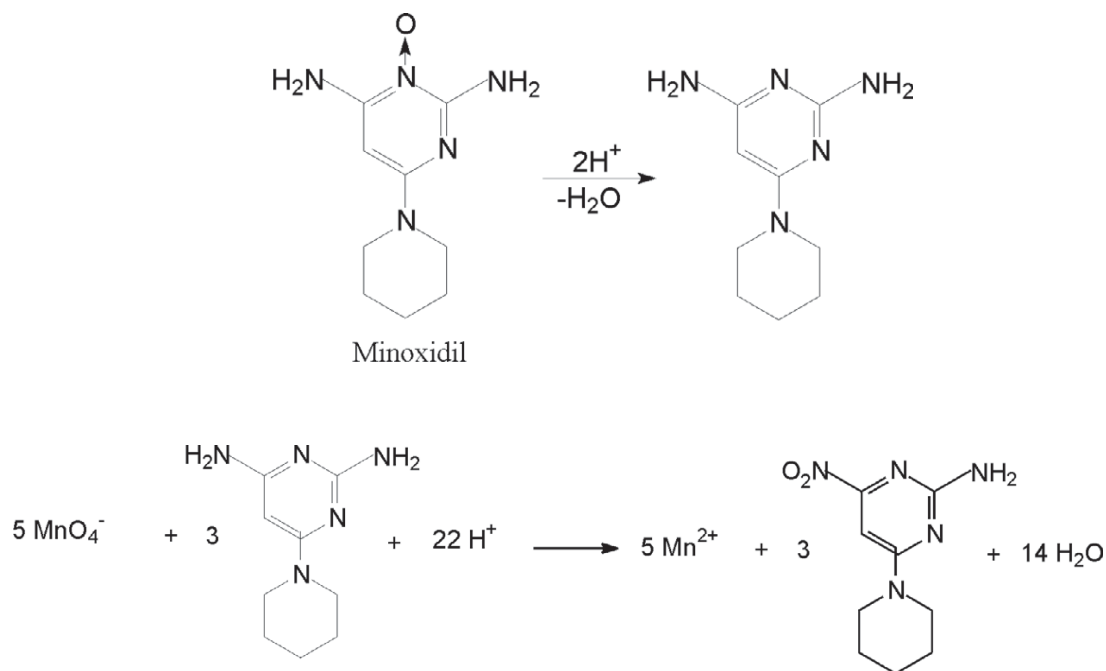
Фотометричне титрування полягає в експериментальній процедурі титрування, в якій точка еквівалентності виявляється за допомогою фотометричного детектора. Коли зразок, що титрується, безперервно перекачується з посудини для титрування в детектор, а потім назад, процедура називається проточним фотометричним титруванням.

Всі реагенти були аналітичного класу і використовувалися в тому вигляді, в якому були отримані. Розчини готували з використанням води, двічі дистильованої на кварцовому дистилаторі. Розчини перманганату калію (Merck, Німеччина) готували прямим розчиненням солі та стандартизували за допомогою оксалату натрію (Merck, Німеччина), в H_2SO_4 2,00 моль. Міноксидил отримували від Natural Pharma (Бразилія), а H_2SO_4 - від Mallinckrodt (Мексика).

Обидва зразки складалися з тематичних розчинів міноксидилу 2% (20 мг/мл⁻¹) в суміші етанолу та пропіленгліколю. Зразки готували шляхом точного перенесення відповідного об'єму кожного комерційного продукту в мірні колби на 50 мл і доповнювали об'єм H_2SO_4 (2,00 моль/л) для отримання розчину міноксидилу з концентрацією $1,00 \times 10^{-3}$ моль/л відповідно до інформації на етикетці.

Титриметрична процедура: аліквоту 0,750 мл свіжоприготованого і стандартизованого розчину KMnO_4 з концентрацією приблизно $1,00 \times 10^{-2}$ моль/л⁻¹ переносили в ерленмейєр, що містив 25 мл дистильованої води, в результаті чого отримували розчин KMnO_4 з концентрацією приблизно $3,00 \times 10^{-4}$ моль/л⁻¹, поглинання якого було близьким до 1,0. Для того, щоб забезпечити достатній час реакції, швидкість потоку регулювали до значення, близького до 17 мл/хв⁻¹. До системи додавали підготовлені зразки до тих пір, поки об'єм не збільшиться вдвічі - необхідно для досягнення кінцевої точки.

Для визначення стехіометрії використовували поліетиленову трубку (0,8 мм). Фотометричні сигнали контролювали за допомогою спектрофотометра Genesis 20 (Thermospectronics, США). Кінцеві точки визначали за перетином прямих ліній на графіках титрування. Такий коефіцієнт був визначений як 1,7, що відповідає 5 KMnO_4 : 3 міноксидилу. На основі цього стехіометричного співвідношення запропоновано реакцію окисно-відновного реакцію. Зв'язок $\text{N} \rightarrow \text{O}$ розкладається в кислому середовищі.



Розчин KMnO_4 виявляє поглинання між 450 і 600 нм, тоді як розчин міноксидилу і комерційний препарат не поглинають у видимій області. Таким чином, зміна кольору під час титрування може бути фотометрично визначена при 550 нм. На рисунку 2.5. представлено спектри міноксидилу, KMnO_4 та продуктів титрування.

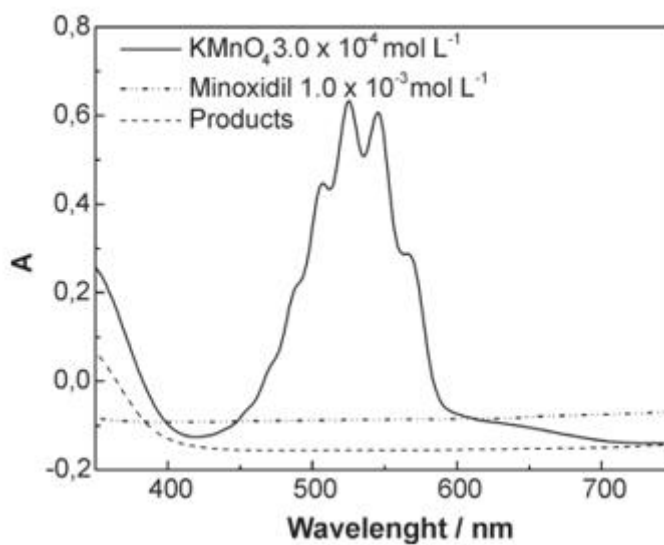


Рисунок 2.5. УФ-спектр продукту реакції міноксидилу з калію перманганатом

Отже, як висновок, запропонований метод потребує менше реагентів і

часу, ніж інші, описані в літературі, і може бути альтернативою для визначення міноксидилу в комерційних зразках швидким, недорогим, простим і таким, що дає низький рівень залишків [53].

2.2.4. Дослідження міноксидилу в олії для волосся за допомогою методу тонкошарової хроматографії

Тонкошарова хроматографія - це процес, який використовується для оцінки стандарту міноксидилу та визначення кількості сполук у суміші - чи є вона дійсно чистою чи ні, а також для виявлення сторонніх речовин. Розроблений метод є простим, точним і специфічним, а результати аналізу довели, що метод є селективним для визначення міноксидилу.

Для розробки надійного і придатного хроматографічного методу для оцінки міноксидилу, початкові дослідження були виконані з використанням ацетону, етилацетату, ацетонітрилу, метанолу для розчинення лікарської речовини - міноксидилу.

Невелику кількість зразка олії для волосся екстрагують метанолом, збовтують цей метанольний екстракт і дають постояти протягом 30 хвилин, після чого надшарову або прозору рідку частину використовують для ТШХ.

Приготування стандартного розчину відбувалося шляхом розчинення 0,1 відсоткового розчину міноксидилу в метанолі. Приготування досліджуваного розчину відбувалося шляхом розчинення 0,1 г досліджуваної речовини зразка-1, зразка-2, зразка-3, зразка-4 в 100 мл метанолу. Нерухома фаза складалася з суміші 100 об'ємів метанолу та 1,5 об'ємів міцного розчину аміаку.

Процедура визначення міноксидилу методом тонкошарової хроматографії. На пластинку нанесли по одному з кожного розчину. Після проявлення, пластинка була висušена на повітрі та проаналізована при ультрафіолетовому світлі при 254 нм. Основна пляма на хроматограмі, отриманій з досліджуваним розчином, відповідає плямі на хроматограмі,

отриманій з розчином порівняння. Результати виявлення міноксиду наведені на рисунку 2.6.

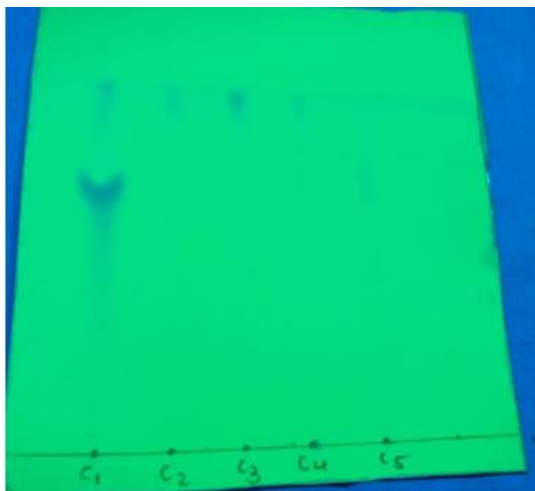


Рисунок 2.6. ТЛХ розчинів: C1 :- стандартний зразок міноксиду, C2 :- зразок-1, C3 :- Зразок-2, C4 :- Зразок-3, C5 :- Зразок-4

Спостереження показало що міноксидил присутній у всіх зразках згідно з експериментальним дослідженням. Як висновок, метод тонкошарової хроматографії є простим, надійним та ефективним у визначенні міноксиду в косметичних засобах [54].

Висновки до розділу II

1. Були детально розглянуті Фармакопеї США та Європи, де вивчалися запропоновані методики визначення міноксиду та його ідентифікації – це метод спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці та метод рідинної хроматографії. Вони вважаються еталонними методами кількісного визначення міноксиду.

2. Наряду з фармакопейними методами, було запропоновано дуже багато інших методів, які дозволяють швидко визначити міноксидил, наприклад потенціометричне та електрохімічне визначення, методом фотометричного проточного титрування, за допомогою методу тонкошарової хроматографії та ін.

РОЗДІЛ III

ПІДБІР МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ МІНОКСИДИЛУ В КОСМЕТИЧНОМУ ЗАСОБІ

3.1. Спектрофотометричне визначення міноксидилу в інфрачервоній ділянці

Для ідентифікації активного компонента в засобах запропоновано метод абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці спектра. Проводити дослідження рекомендовано, відповідно до методики монографії Фармакопеї США на готовий лікарський засіб міноксидилу в формі розчину. 1 мл випробовуваного розчину засобу для місцевого застосування випарюють під струменем азоту, нагріваючи при температурі 50°, після чого знімають спектр і порівнюють його зі стандартним зразком, або спектром електронної бази програмного забезпечення приладу. Внаслідок того, що на сьогодні цей метод є надзвичайно зеленим, оскільки не потребує додаткових реактивів, може бути рекомендований для проведення ідентифікації визначуваного компонента.

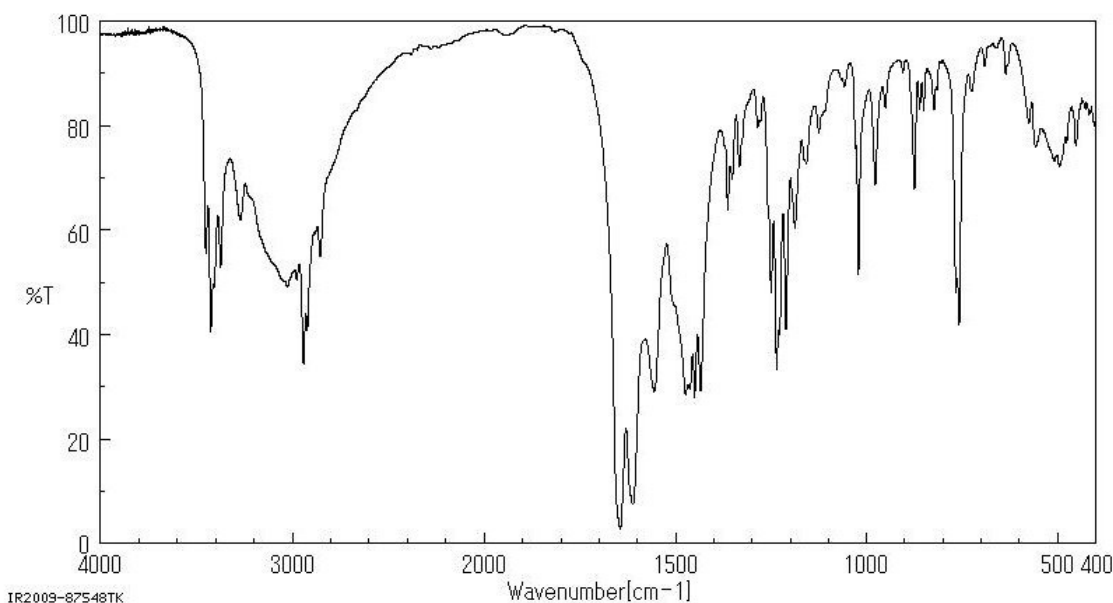


Рисунок 3.1. Визначення міноксидилу методом інфрачервоної спектроскопії

3.1. Спектрофотометричне визначення міноксидилу в ультрафіолетовій ділянці

Через те, що більшість засобів міноксидилу виготовляються невеликими косметичними підприємствами, то кількісне визначення міноксидилу в засобах рекомендовано проводити методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці, оскільки цей метод не потребує дорогого обладнання і спеціальних знань хіміка-аналітика. Для того, щоб підприємству було легше внести методику на виробництво та обґрунтувати вибір методу, нами були розглянуті методики Фармакопеї США та Європейської фармакопеї, які пропонують використовувати метод спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці, але наводять різні умови: I - в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, II - в середовищі 0,1 М розчину натрію гідроксиду, III - в середовищі метанолу для тесту «Ідентифікація».

I: Досліджуваний розчин. Розчиняють 20,0 мг у 0,1 М соляній кислоті і розбавляють до 100,0 мл тією ж кислотою (розчин А). Розбавляють 2,0 мл розчину А до 100,0 мл 0,1 М соляної кислоти [34].

II: Досліджуваний розчин. Розводять 2,0 мл розчину А до 100,0 мл 0,1 М розчином натрію гідроксиду [34].

III: Досліджуваний розчин. Розчиняють 10 мг розчину А в метанолі і розбавляють до 10 мл тим же розчинником [34].

При використанні метанолу як середовище розчинення, максимуми абсорбційних спектрів спостерігаються при довжинах хвиль 231 нм та 285 нм, довжина хвилі 285 нм є більш специфічною, тому обрана аналітичною.

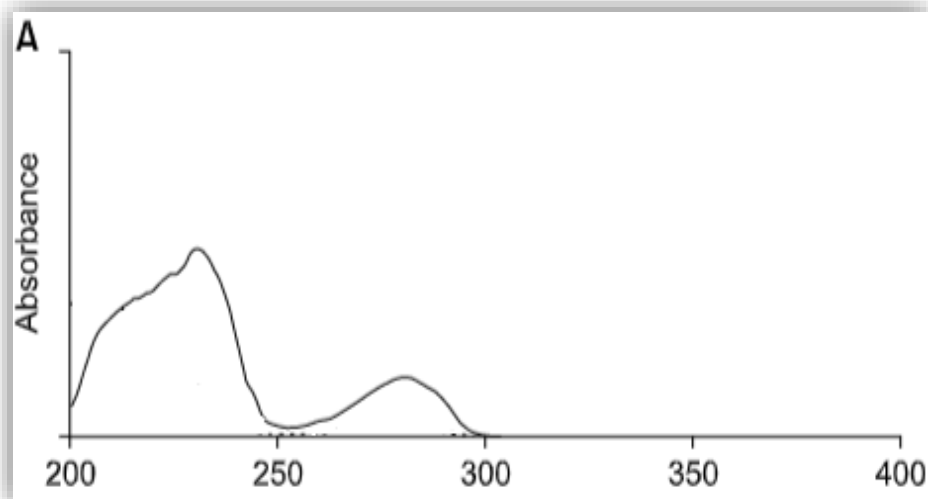


Рисунок 3.2. УФ-спектр випробуваного 10 мкг/мл розчину міноксидилу в середовищі метанолу

В середовищі 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти максимум світлопоглинання спостерігається при довжині хвилі 281 нм.

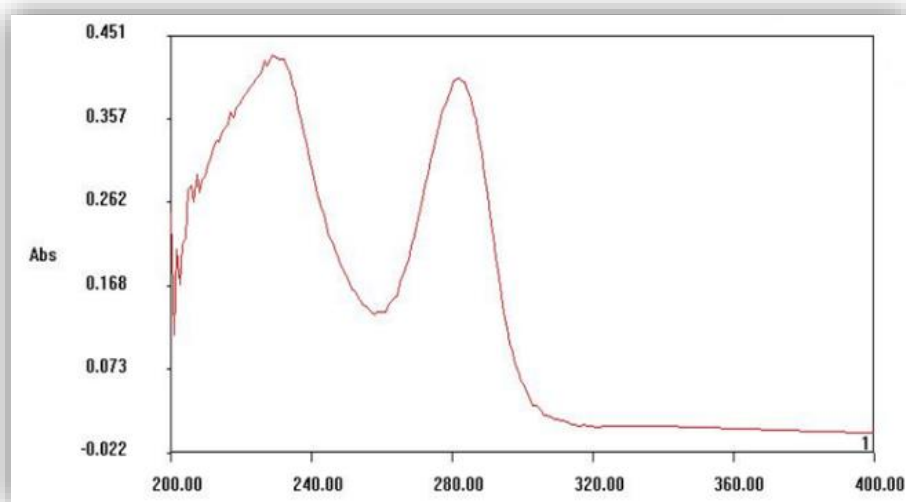


Рисунок 3.3. УФ-спектр випробуваного розчину міноксидилу в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої.

В середовищі 0,1 М розчину натрію гідроксиду наявно три максимуми світлопоглинання, при: 230 нм, 262 нм та 288 нм. Звіти науковців підтверджують специфічність максимуму при 262 нм.

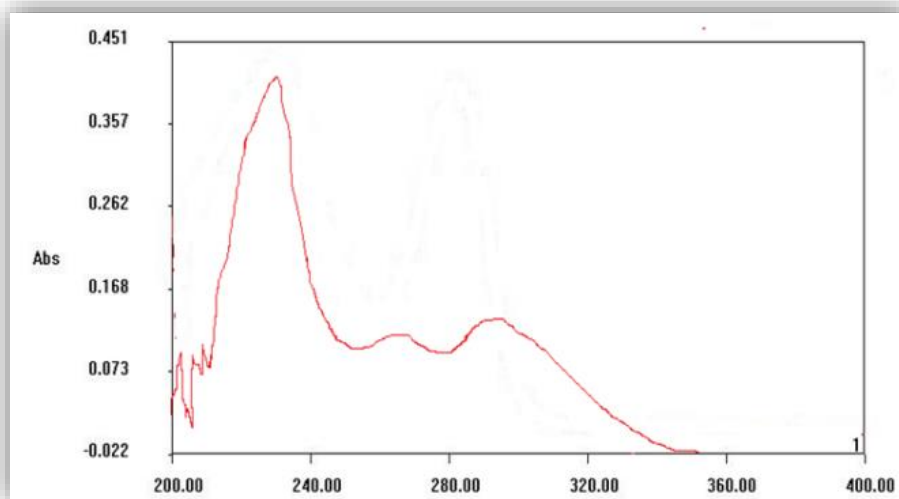


Рисунок 3.4. УФ-спектр випробовуваного розчину міноксиду в середовищі 0,1 М розчині натрію гідроксиду.

3.3. Валідаційні характеристики запропонованих методик

Для перенесення фармацевтичного аналізу для проведення кількісного визначення міноксиду, нами були досліджені валідаційні характеристики.

Таблиця 3.1

Валідаційні характеристики спектрофотометричних методик кількісного визначення міноксидилу в ультрафіолетовій ділянці

Параметри	Середовище розчинення		
	метанол	0,1 М розчин кислоти хлористоводневої	0,1 М розчин натрію гідроксиду
Межа виявлення, мкг/мл	0.092	0.122	0.047
межа кількісного визначення, мкг/мл	0.278	0.400	1.442
Відносне стандартне відхилення, %	1.140	0.850	0.110

Всі розглянуті методики за валідаційними характеристиками відповідають усім вимогам чинного законодавства та можуть бути запроваджені для проведення кількісного визначення міноксидилу в лікарських та косметичних засобах.

3.4. Розрахунок вартості матеріалів для проведення аналізу

Вартість усіх методик розрахована з урахуванням, що в якості розчину порівняння використовується робочий стандартний розчин міноксидилу, титровані розчини готуватимуться в лабораторії шляхом розведення вихідних реактивів, згідно з методикою Фармакопеї, без урахування вартості на електропостачання, заробітну плату персоналу та утилізацію викидів.

Таблиця 3.2

Розрахунок вартості матеріалів для проведення аналізу

Середовище розчинення	Матеріал	Ціна, євро	Кількість на 1 аналіз	Вартість, євро
Водно-метанольне	метанол безводний, 99,8%, 1 л	94,40	40 мл	3.76
	латексні рукавички з пудрою №100	12.56	1	0.13
	шапочка медична одноразова неткана №100	2.50	1	0.03
	бахіли медичні стерильні №50	3.50	1	0.07
	Вартість матеріалів			3.99
0,1 М розчину кислоти хлористоводневої	кислота хлористоводнева 2.5 л	128.00	0.008 мл	0.01
	латексні рукавички з пудрою №100	12.56	1	0.13
	шапочка медична одноразова неткана №100	2.50	1	0.03
	бахіли медичні стерильні №50	3.50	1	0.07
	Вартість матеріалів			0.24
0,1 М розчину натрію гідроксиду	кислота хлористоводнева 2.5 л	128.00	0.008 мл	0.01
	Натрію гідроксиду, 1 кг	53.60	4.2 г	0.23
	латексні рукавички з пудрою №100	12.56	1	0.13
	шапочка медична одноразова неткана №100	2.50	1	0.03
	бахіли медичні стерильні №50	3.50	1	0.07
	Вартість матеріалів			0.47

Як висновок, вартість матеріалів для проведення одного аналізу в середовищі метанолу буде коштувати близько 4 євро, а в титрованих розчинах до 50 євроцентів.

3.5. Екологічність запропонованих методик

Екологічність методів оцінювали за аналітичною шкалою AGREE. За отриманими результатами, методики є надзвичайно зеленими з числовими значеннями 0,77, 0,82 та 0,82 в середовищі метанолу, 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та 0,1 М розчину натрію гідроксиду, відповідно. Результати наведені на рисунках 3.5; 3.6; 3.7.



Рисунок 3.5. Проведення аналізу з використанням в якості розчинника метанол



Рисунок 3.6. Проведення аналізу з використанням в якості розчинника 0.1М кислоти хлористоводневу



Рисунок 3.7. Проведення аналізу з використанням в якості розчинника 0.1М натрія гідроксид

Підводячи підсумки, для ідентифікації міноксидилу в лікарських та косметичних засобах рекомендовано метод абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці спектра. Кількісне визначення рекомендовано проводити методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, або 0,1 М розчину натрію гідроксиду, або метанолу, в залежності від забезпечення та

можливостей підприємства. Через те, що обрані методики є експресними, екологічними, економічними, чутливими та специфічними.

Висновки до розділу III

1. Для ідентифікації активного компонента в засобах запропоновано метод абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці спектра. Проводити дослідження рекомендовано, відповідно до методики монографії Фармакопеї США на готовий лікарський засіб міноксидилу в формі розчину.
2. Кількісне визначення міноксидилу в засобах рекомендовано проводити методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці. Були розглянуті різні умови: I - в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, II - в середовищі 0,1 М розчину натрію гідроксиду, III - в середовищі метанолу для тесту «Ідентифікація».
3. Всі розглянуті методики за валідаційними характеристиками відповідають усім вимогам чинного законодавства.
4. Вартість матеріалів для проведення одного аналізу в середовищі метанолу буде коштувати близько 4 євро, а в титрованих розчинах до 50 євроцентів.
5. Щодо екологічності – методи відповідають екологічним стандартам ISO і відносяться до зелених методів.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. В ході роботи була розглянута структура міноксидилу, показання до застосування, основні біологічні ефекти, а також побічні дії та асортимент досліджуваним засобом.
2. Були розглянуті основні фізико-хімічні властивості та сучасні можливі методи аналізу міноксидилу. Вивчено, що еталонним методом кількісного визначення міноксидилу, наведеним у Фармакопеї США та Європи є рідинна хроматографія та метод спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці. Але було також запропоновано багато інших методів, які дозволяють швидко визначити міноксидил та є простими та точними, наприклад потенціометричне та електрохімічне визначення міноксидилу, за допомогою проточно-ін'єкційного аналізу, за допомогою методу тонкошарової хроматографії та ін.
3. Для ідентифікації міноксидилу в лікарських та косметичних засобах рекомендовано метод абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці спектра, кількісне визначення проводити методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, або 0,1 М розчину натрію гідроксиду, або метанолу.
4. Вартість матеріалів для проведення одного аналізу в середовищі метанолу буде коштувати близько 4 євро, а в титрованих розчинах до 50 євроцентів. Вартість усіх методик розрахована з урахуванням, що в якості розчину порівняння використовується стандартний зразок міноксидилу, титровані розчини готуватимуться в лабораторії шляхом розведення вихідних реактивів, згідно з методикою Фармакопеї, без урахування вартості на електропостачання, заробітну плату персоналу та утилізацію викидів.
5. Для перенесення фармацевтичного аналізу для проведення кількісного визначення міноксидилу, нами були досліджені валідаційні

характеристики. Всі розглянуті методики за валідаційними характеристиками відповідають усім вимогам чинного законодавства.

6. Прорахована екологічність демонструє зеленість двох порівнюваних методів, що доводить відповідність методик екологічним стандартам ISO. За аналітичною шкалою AGREE, числові значення показали 0,77, 0,82 та 0,82 в середовищі метанолу, 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та 0,1 М розчину натрію гідроксиду, відповідно.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Poonkiat Suchonwanit, Sasima Thammarucha, Kanchana Leerunyakul. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019. Vol. 13. P. 2777–2786.
2. Campese V. M. Minoxidil: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use. *Drugs*. 1981. Vol. 22, № 4. P. 257-278.
3. Talel Badri, Trevor A. Nessel, Dinesh Kumar D. Minoxidil.
4. Minoxidil Use in Dermatology, Side Effects and Recent Patents / A. Rossi et al. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2012. Vol. 6, № 2. P. 130-136.
5. Lowenthal D. T., Affrime M. B. Pharmacology and pharmacokinetics of minoxidil. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1980. № 2. S93-S106.
6. Messenger A. G., Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*. 2004. Vol. 150, № 2. P. 186-194.
7. Headington I. T., Novak E. Clinical and histological studies of male pattern baldness treated with topical minoxidil. *Curr Ther Res*. 1984. Vol. 36. P. 1098-1106.
8. Efficacy of treatment for androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis / A. K. Gupta et al. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32, № 12. P. 2112-2125.
9. Olsen E. A., Weiner M. S., Amara I. A., DeLong E. R. Five-year follow-up of men with androgenetic alopecia treated with topical minoxidil. *J Am Acad Dermatol*. 1990. Vol. 22, № 4. P. 643–646.
10. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men / E. A. Olsen et al. *J Am Acad Dermatol*. 2007. Vol. 57, № 5. P. 767–774.
11. Clinical utility and validity of minoxidil response testing in androgenetic alopecia / A. Goren et al. *Dermatol Ther*. 2015. Vol. 28, № 1. P. 13–16.

12. Gupta A. K., Carviel J., Abramovits W. Treating Alopecia Areata: Current Practices Versus New Directions. *Am J Clin Dermatol*. 2017. Vol. 18, № 1. P. 67-75.
13. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies / L. C. Strazzulla et al. *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78, № 1. P. 15-24.
14. Price V. H. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 1987. Vol. 16, № 3, Pt 2. P. 730-736.
15. Price V. H. Topical minoxidil (3%) for alopecia areata including long-term efficacy. *J Am Acad Dermatol*. 1987. Vol. 16, № 3, Pt 2. P. 737-744.
16. Weiss V. C., West D. P. Topical minoxidil therapy for hair regrowth. *Arch Dermatol*. 1985. Vol. 121, № 2. P. 191–192.
17. Harrison S., Sinclair R. Telogen effluvium. *Clin Exp Dermatol*. 2002. Vol. 27, № 5. P. 385-389.
18. Khumalo N. P., Ngwanya R. M. Traction alopecia: 2% topical minoxidil is promising. Report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007. Vol. 21, № 3. P. 433–434.
19. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia / M. Duvic et al. *J Am Acad Dermatol*. 1996. Vol. 35, № 1. P. 74–78.
20. Worapunpong N., Tanglertsampan C. Treatment of eyebrow hypotrichosis with 1% minoxidil lotion: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2017. Vol. 100, № 5. P. 574-577.
21. Ingprasert S., Tanglertsampan C., Tangphianphan N., Reanmanee C. Efficacy and safety of minoxidil 3% lotion for beard growth: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *J Dermatol*. 2016. Vol. 43, № 8. P. 968–969.
22. Friedman E. S., Friedman P. M., Cohen D. E., Washenik K. Allergic contact dermatitis to minoxidil topical solution: etiology and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2002. Vol. 46, № 2. P. 309–312.

23. Dawber R. P., Rundegren J. Hypertrichosis in women using topical minoxidil solution and in healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003. Vol. 17, № 3. P. 271–275.
24. Rogers N. E., Avram M. R. Medical methods of treatment of male and female pattern baldness. *J Am Acad Dermatol*. 2008. Vol. 59, № 4. P. 547-566.
25. Kelly Y., Blanco A., Tosti A. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options. *Drugs*. 2016. Vol. 76, № 14. P. 1349–1364.
26. Transfer of drugs and other chemicals into human milk / American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Pediatrics*. 2001. Vol. 108, № 3. P. 776–789.
27. Dias P. C. R., Miot H. A., Trueb R. M., Ramos P. M. Use of Minoxidil Sulfate versus Minoxidil Base in Androgenetic Alopecia Treatment: Friend or Foe? *Skin Appendage Disord*. 2018. Vol. 4, № 4. P. 349-350.
28. Olsen E. A., Carson S. C., Turney E. A. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol*. 1992. Vol. 128, № 11. P. 1467–1473.
29. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies / L. C. Strazzulla et al. *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78, № 1. P. 15-24.
30. Topical minoxidil in alopecia areata: no effect on the perifollicular lymphoid infiltration / E. L. Khoury et al. *J Invest Dermatol*. 1992. Vol. 99, № 1. P. 40-47.
31. A Retrospective Review of Treatment Results for Patients With Central Centrifugal Cicatricial Alopecia / A. Eginli et al. *J Drugs Dermatol*. 2017. Vol. 16, № 4. P. 317–320.
32. Gupta A. K., Talukder M., Venkataraman M., Bamimor M. A. Minoxidil: a comprehensive review. *J Dermatolog Treat*. 2022. Vol. 33, № 4. P. 1896-1906.
33. Does topical minoxidil at concentrations higher than 5% provide additional clinical benefit? / Shreya Singh et al. *Clin Exp Dermatol*. 2022. Vol. 47, № 11. P. 1951-1955.

34. Minoxidil / European Pharmacopoeia 10.0. Strasbourg, 2020. P. 3277-3278.
35. Minoxidil (Topical Route). URL: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/minoxidil-topical-route/proper-use/drg-20068750> (Date of access: 01.11.2022).
36. Minoxidil. Tablets. URL: <https://my.clevelandclinic.org/health/drugs/19493-minoxidil-oral-tablets> (Date of access: 01.11.2022).
37. Minoxidil. URL: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-5C8F4BBF-46C6-4822-BB7C-22D21F84A54A_4_en-US (Date of access: 01.11.2022).
38. Tugrul Purnak, Engin Senel, Ceren Sahin. Liquid formulation of minoxidil versus its foam formulation. *Indian J Dermatol*. 2011. Vol. 56, № 4. P. 462.
39. Safety of low-dose minoxidil for the treatment of hair loss: A multicenter study in 1404 patients / Sergio Vano-Galvan et al. *J Am Acad Dermatol*. 2021. Vol. 84, № 6. P. 1644-1651.
40. Rodney D Sinclair. Female pattern hair loss: a pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. *Int J Dermatol*. 2018. Vol. 57, № 1. P. 104-109.
41. Michael Randolph, Antonella Tosti. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2021. Vol. 84, № 3. P. 737-746.
42. Gomolin A., Litvinov I. V., Netchiporouk E. Oral Minoxidil: A Possible New Therapy for Androgenetic Alopecia. *J Cutan Med Surg*. 2020. Vol. 24, № 1. P. 88-89.
43. Minoxidil in focal alopecia. A systematic review and meta-analysis / P. C. B. Freire et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33, № 9. P. 1792-1799.
44. Suchonwanit P., Thammarucha S., Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair diseases: a review of the drug. *Des Devel Ther*. 2019. Vol. 13. P. 2777-2786.

45. Minoxidil use in dermatology, adverse reactions and recent patents. Medicines for allergies / A. Rossi et al. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2012. Vol. 6, № 2. P. 130-136.
46. Gargallo V., Gutierrez C., Vanaclocha F., Guerra-Tapia A. Generalized hypertrichosis due to local application of minoxidil. *Actas Dermosifiliogr.* 2015. Vol. 106, № 7. P. 599-600.
47. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review / G. Fabbrocini et al. *Int J Womens Dermatol.* 2018. Vol. 4, № 4. P. 203-211.
48. Anouar I., Hjira N., Boui M. Loose Anagen Syndrome: A Little Response to Minoxidil. *J Trichology.* 2019. Vol. 11, № 2. P. 89-91.
49. MacMillan A. R., Warshawski F. J., Steinberg R. A. Minoxidil overdose. *Chest.* 1993. Vol. 103, № 4. P. 1290-1291.
50. Headington J. T. Hair follicle biology and topical application of minoxidil: Possible mechanisms of action. *J. Dermatologica.* 1987. Vol. 175. P. 19–22.
51. Rogério Adelino de Sousa¹, Éder Tadeu Gomes Cavaleiro. Potentiometric determination of minoxidil when applied topically. *Eclética Química.* 2008. Vol. 34, № 2. P. 23-27.
52. Pfaffen V., Ortiz P. I. Electrochemical determination of minoxidil in different pharmaceutical formulations by flow injection analysis. *Anal Sci.* 2006. Vol. 22, № 1. P. 91-94.
53. de Sousa R. A., Semaan F. S., Baio J. A. F., Cavaleiro E. T. G. Rapid determination of minoxidil by photometric flow titration. *Eclética Química.* 2005. Vol. 30, № 3. P. 1590.
54. Explore minoxidil adulteration in hair oil using thinlayer chromatography (TLC) method / N. K. Patel et al.
55. Zahid A Zaheer, Shahed Mirza, Ismail Moazzam, Imran W Sayad. UV-Spectrophotometric determination of minoxidil and its application to the assay in pharmaceutical dosage forms. *Der Pharma Chemicals.* 2012. Vol. 4, № 1. P. 568-573. URL: derpharmachemica.com/pharma-chemicals/ (Date of access: 01.11.2022).

56. Development and validation of stability indicating HPLC method for the estimation of minoxidil and related substance in topical formulation / H. K. Gaidhane et al. *Journal of Pharmacy Research*. 2011. Vol. 4, № 12. P. 4481-4484.

57. Olsen E. A., Dunlap F. E., Funicella T. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo for the treatment of androgenic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2002. Vol. 47, № 3. P. 377-385.

58. Tsuboi R., Arano O., Nishikawa T. Randomized clinical trial comparing 5% and 1% topical minoxidil for the treatment of androgenetic alopecia in Japanese men. *J Dermatol*. 2009. Vol. 36, № 8. P. 437-446.

59. Mapar M. A., Omidian M. Is topical minoxidil solution effective on androgenetic alopecia in routine daily practice? *J Dermatolog Treat*. 2007. Vol. 18, № 5. P. 268-270.

60. Goldust M. Minoxidil 15% solution compared with minoxidil 5% solution in the treatment of androgenetic alopecia. *British journal of dermatology*. 2020. Vol. 183, № 1. P. 91.

61. Ghonemy S., Alarawi A., Bessar H. Efficacy and safety of a new 10% topical minoxidil compared with 5% topical minoxidil and placebo in the treatment of male androgenetic alopecia: a trichoscopic evaluation. *J Dermatolog Treat*. 2021. Vol. 32, № 2. P. 236-241.

62. McCoy J., Goren A., Kovacevic M., Shapiro J. Minoxidil dose-response study in patients with female pattern hair loss who did not respond to 5% minoxidil topical. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016. Vol. 30, № 4. P. 1153-1155.

ДОДАТКИ



Збірник тез доповідей

**III Всеукраїнської науково-практичної
конференції студентів та обдарованої молоді**

**«Новини науки: дослідження, наукові
відкриття, інноваційні технології»**

6 – 7 квітня 2023 року

Рівне-2023

Продовження додатку А

МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ НАПРЯМ

*Дар'я ШАПОВАЛЕНКО, Олена МАЛА***ПОРІВНЯННЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИХ МЕТОДИК
ВИЗНАЧЕННЯ МІНОКСИДИЛУ В ЛІКАРСЬКИХ ТА КОСМЕТИЧНИХ
ЗАСОБАХ**

Наукові керівники: канд. фарм. наук Олена БЕВЗ

канд. фарм. наук, доц. Ірина СИЧ

*Національний фармацевтичний університет**Харків, Україна*dashka.sh143@gmail.com

Актуальність. Міноксидил є сильнодіючим периферичним вазодилататором, який впливає на гладку мускулатуру кровоносних судин. При нанесенні на шкіру голови міноксидил стимулює відновлення росту волосся у пацієнтів з алопецією. Ці властивості міноксидилу збільшили попит використання речовини як лікарського засобу для місцевого застосування, а також косметичних засобів таких як шампуні, спреї та ін.

Тому, розробка / підбір методик визначення міноксидилу в лікарських та косметичних засобах є актуальним завданням, що гарантуватиме якість та безпеку продукції, що містить міноксидил. Фармакопея США та Європейська фармакопея пропонують для проведення ідентифікації сполуки використовувати метод спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці, але наводять різні умови: в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, в середовищі 0,1 М розчину натрію гідроксиду та в середовищі метанолу.

Мета і завдання. Метою роботи є порівняння спектрофотометричних методик в залежності від обраного середовища розчинення для проведення ідентифікації та кількісної оцінки міноксидилу в лікарських та косметичних засобах за параметрами: межі визначення, екологічність та економічність.

Матеріали та методи. Дослідження порівняння методик проводили за валідаційними параметрами, вартості матеріалів, які розраховували згідно каталогу Sigma Aldrich, та екологічності методик, що визначали за допомогою програмного забезпечення «AGREE».

Продовження додатку А

МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ НАПРЯМ

Отримані результати. При використанні метанолу в якості середовища розчинення, максимуми абсорбційних спектрів спостерігаються при довжинах хвиль 231 нм та 285 нм, в якості аналітичної довжини хвилі для проведення кількісного визначення обрано довжину хвилі 285 нм, межа виявлення міноксидилу в цій довжині хвилі становить 0.092 мкг/мл, межа кількісного визначення – 0.278 мкг/мл. Відносне стандартне відхилення – 1,14 %. Вартість матеріалів для проведення одного аналізу становить 3,76 євро, за аналітичною шкалою AGREE, цифрове значення визначення міноксидилу методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці складає 0,77 (відноситься до зеленої зони за екологічністю).

Затратність на матеріали при проведенні спектрофотометричного визначення в середовищі 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти становить 0,10 євро, результати досліджень демонструють межу виявлення міноксидилу в максимумі світлопоглинання при довжині хвилі 281 нм на рівні 0.122 мкг/мл, межа кількісного визначення – 0.400 мкг/мл. Відносне стандартне відхилення – 0.85 %. Метод входить до зеленої зони за екологічністю з показником 0,82.

При проведенні дослідження в попередньому розчиненні в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти з подальшим розведенням в 0,1 М розчині натрію гідроксиду, максимуми світлопоглинання, згідно монографії Європейської фармакопеї, спостерігаються при довжинах хвиль 230 нм, 262 нм та 288 нм. Дослідження валідаційних характеристик при довжині хвилі 262 нм характеризуються межею виявлення міноксидилу на рівні 0.047 мкг/мл, межа кількісного визначення – 1.442 мкг/мл. Відносне стандартне відхилення – 0,11 %. Методика є зеленою, із показником екологічності 0,82. Вартість проведення аналізу складає 0,26 євро.

Вартість усіх методик розрахована з урахуванням, що в якості розчину порівняння використовується стандартний зразок міноксидилу, титровані розчини готуватимуться в лабораторії шляхом розведення вихідних реактивів, згідно методики Фармакопеї, без урахування вартості на електропостачання, заробітну плату персоналу та утилізацію викидів.

Продовження додатку А

| МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ НАПРЯМ

Висновки. За усіма валідаційними параметрами та екологічністю, методики відповідають усім стандартам якості та чинному законодавству України, тому можуть взаємозаміно використовуватись для проведення контролю якості засобів міноксидилу як на фармацевтичному виробництві, так і на косметичному і незалежними лабораторіями в залежності від устаткування та доступності реактивів.



III Всеукраїнська науково-практична
конференція студентів та обдарованої молоді
«Новини науки: дослідження, наукові відкриття,
інноваційні технології»

СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Реєстраційний номер № 23320105-2023

Організаційний комітет підтверджує, що Шаповаленко Дар'я

брала(в) участь у роботі III Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та обдарованої молоді «Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології» 6 – 7 квітня 2023 року, м. Рівне

Форма участі: публікація тез

Тривалість заходу – 12 годин

Науково-практична конференція внесена до ПЕРЕЛІКУ міжнародних та всеукраїнських наукових конференцій здобувачів вищої освіти та молодих учених Міністерства освіти і науки України на 2023 рік до Розділу Всеукраїнських конференцій №332

РЕКТОР

КЗВО «РІВНЕНСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ»

професор Ростислав САБАДИШИН



(Handwritten signature)





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДИПЛОМ

III СТУПЕНЯ

нагороджується

Шаповаленко Дар`я

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
медичної хімії

XXIX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
**«Актуальні питання створення нових
лікарських засобів»**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р.
м. Харків



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра медичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА
« 22 » серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Дар'ї ШАПОВАЛЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Підбір оптимального методу визначення міноксидилу в косметичних засобах »
керівник кваліфікаційної роботи: Ірина СИЧ, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 59
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: вивчення фармакологічних властивостей, використання в фармацевтичній та медичній практиці, а також в косметології міноксидилу, фізико-хімічні властивості та сучасні фармацевтичні методи аналізу міноксидилу в лікарських та косметичних засобах.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести огляд літератури щодо захворювань, при яких призначають препарати міноксидилу, їх механізм дії, фармакологічні ефекти та побічні дії; розглянути дані щодо асортименту лікарських засобів з міноксидилом та їх ефективність; розглянути фізико-хімічні властивості та сучасні можливі методи аналізу міноксидилу; підібрати методи ідентифікації та кількісного визначення міноксидилу в лікарських та косметичних засобах; порівняти валідаційні характеристики для обраних методик, розрахувати вартість реактивів та показники екологічності; порівняти отримані результати та зробити висновок про методи ідентифікації та кількісного визначення міноксидилу в лікарських та косметичних засобах.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 4, рисунків – 14

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ірина СИЧ, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	Вересень 2022	Вересень 2022
2	Ірина СИЧ, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	Листопад 2022	Листопад 2022
3	Ірина СИЧ, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	Січень 2023	Січень 2023

7. Дата видачі завдання: « 22 » серпня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
	Міноксидил: асортимент лікарських та косметичних засобів	вересень 2022	виконано
	Фармакокінетика та фармакодинаміка міноксидилу	жовтень 2022	виконано
	Фармацевтичний аналіз міноксидилу	листопад 2022	виконано
	Вибір об'єкта дослідження і підбір методів для проведення дослідження	грудень 2022	виконано
	Проведення експериментальної частини роботи	січень-лютий 2023	виконано
	Обробка і узагальнення отриманих результатів	березень 2023	виконано
	Оформлення роботи і надання в Екзаменаційну комісію	квітень 2023	виконано

Здобувач вищої освіти

Дар'я ШАПОВАЛЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

Ірина СИЧ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету
від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Шаповаленко Дар'я Дмитрівна	Підбір оптимального методу визначення міноксидилу в косметичних засобах	Selection of a method for the determination of minoxidil in cosmetics	доц. Сич І. А.	доц. Гарна Н. В.

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

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

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

№ 112440 від « 21 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Шаповаленко Дар'ї Дмитрівни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Підбір оптимального методу визначення міноксидилу в косметичних засобах / Selection of a method for the determination of minoxidil in cosmetics», 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

0%

15%

ВІДГУК

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

Дар'ї ШАПОВАЛЕНКО

**на тему: «Підбір оптимального методу визначення міноксидилу в
косметичних засобах».**

Актуальність теми. Тема підбору методів визначення міноксидилу в косметичних засобах є актуальною на сьогодні у зв'язку з переглядом законодавства України з вимог до якості косметичної продукції. У зв'язку з чим є необхідність підбор/розробки методик контролю якості, які б були доступні усім виробникам і відповідали вимогам чинного законодавства.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Практична цінність результатів кваліфікаційної роботи полягає у отриманні даних щодо валідаційних характеристик, розрахунку вартості реактивів для проведення аналізу та екологічність методики спектрофотометричного визначення міноксидилу в косметичних засобах, що може використовуватись як обґрунтування при виборі методики для внесення в методики контролю якості на косметичні засоби міноксидилу.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому науковому рівні, одержані результати надійні, висновки логічні та обґрунтовані. Загальна оцінка роботи є позитивною.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Дар'ї ШАПОВАЛЕНКО за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним та практичним значенням, відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник

Ірина СИЧ

«07» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Дар'ї ШАПОВАЛЕНКО

на тему: «Підбір оптимального методу визначення міноксидилу в
косметичних засобах».

Актуальність теми. Згідно чинного законодавства всі косметичні засоби мають піддаватись хімічному контролю, тому розробка та підбір методик контролю якості міноксидилу в косметичній продукції є актуальним завданням для забезпечення ефективності та безпеки.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні із застосуванням сучасних теоретичних підходів до аналізу сучасної наукової літератури та сучасних методів аналізу для проведення досліджень для визначуваної речовини.

Пропозиції автора з теми дослідження. Здобувачем вищої освіти запропоновано для проведення визначення міноксидилу в косметичних засобах спектрофотометричні методики, для яких розраховано валідаційні характеристики, екологічність та економічність.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати, отримані в кваліфікаційній роботі можуть використовуватись для обґрунтування вибору методики визначення міноксидилу в косметичних засобах.

Недоліки роботи. Принципових недоліків в роботі не виявлено.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Дар'ї ШАПОВАЛЕНКО відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент

доц. Наталія ГАРНА

«14» квітня 2023 р.

ВИТЯГ
з протоколу засідання кафедри медичної хімії
№ 10 від 21 квітня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, проф. Андрій ФЕДОСОВ, доц. Вадим ЗУБКОВ,
доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ,
доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита
СУЛЕЙМАН, ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фс18(5,0д)-08 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Дар'ї ШАПОВАЛЕНКО на тему: «Підбір оптимального методу визначення міноксидилу в косметичних засобах»

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фс18(5,0д)-08 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Дар'ї ШАПОВАЛЕНКО на тему: «Підбір оптимального методу визначення міноксидилу в косметичних засобах», керівник – доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії, к.фарм.н., доцент Ірина СИЧ.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Дар'ї ШАПОВАЛЕНКО до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

**Завідувачка кафедри медичної хімії,
професор**

Ліна ПЕРЕХОДА

**Секретар кафедри медичної хімії,
доцент**

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Дар'я ШАПОВАЛЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Підбір оптимального методу визначення міноксидилу в косметичних засобах»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Дар'я ШАПОВАЛЕНКО у повному обсязі виконав кваліфікаційну роботу. За актуальністю, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень кваліфікаційна робота відповідає вимогам і допускається до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ірина СИЧ

«07» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Дар'я ШАПОВАЛЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 16 » червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/