

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «Вибір допоміжних речовин при розробці м'якого лікарського засобу для лікування різнокольорового лишая»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи

Фм19(4,10д)-01

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

**Олена ШЕВЦОВА**

**Керівник:** професор закладу вищої освіти кафедри  
заводської технології ліків, д.фарм.н., професор

**Інна КОВАЛЕВСЬКА**

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти

кафедри аптечної технології ліків, д.фарм.н.,  
професор

**Світлана ЗУЙКІНА**

**Харків – 2024 рік**

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 57 сторінок, 10 таблиць, 17 рисунків, список джерел літератури з 31 найменувань.

Метою роботи є обґрунтування складу лікарського засобу у вигляді емульгелю для лікування різнокольорового лишая. Розглянувши етіологію і патогенез даного захворювання, як АФІ обрані екстракти календули та вероніки, олія чайного дерева. На підставі проведення комплексу фізико-хімічних та технологічних досліджень визначено допоміжні речовини, що входять до складу емульгелю для місцевого застосування та встановлено їх раціональний вміст.

*Ключові слова:* склад, технологія, емульгель для місцевого застосування, екстракти календули та вероніки, олія чайного дерева.

## ANNOTATION

The qualification work contains 57 pages, 10 tables, 17 figures, a list of literature sources from 31 items.

The purpose of the work is to substantiate the composition of the medicinal product in the form of a emulgel for the treatment of multicolored lichen. Having considered the etiology and pathogenesis of diseases caused by fungals, calendula and veronica extracts, tea tree oil were selected as APIs. On the basis of a complex of physical, chemical and technological studies, auxiliary substances included in the composition of the emulgel for local use were determined and their rational content was established.

*Key words:* composition, technology, emulgel for local use, calendula and veronica extracts, tea tree oil.

## **ЗМІСТ**

|                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>ВСТУП</b>                                                                                                                                                              | 5  |
| <b>РОЗДІЛ 1 РІЗНОКОЛЬОРОВИЙ ЛИШАЙ ЯК ДЕРМАТОЛОГІЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЮДИНИ</b>                                                                                               | 7  |
| 1.1 Етіопатогенез різнокольорового або висівкоподібного лишаю                                                                                                             | 7  |
| 1.2 Фармакотерапія різнокольорового лишаю                                                                                                                                 | 10 |
| 1.3 Фітотерапія <i>tinea versicolor</i>                                                                                                                                   | 16 |
| Висновки розділу 1                                                                                                                                                        | 18 |
| <b>РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РІЗНОКОЛЬОРОВОГО ЛИШАЮ. ХАРАКТЕРИСТИКА ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЩО БУЛИ ВИКОРИСТАНІ У ДОСЛІДЖЕННЯХ</b> | 19 |
| 2.1 Аналіз фармацевтичних препаратів та обґрунтування доцільності створення нового препарату                                                                              | 19 |
| 2.2 Характеристика терапевтичних властивостей календули                                                                                                                   | 22 |
| 2.3 Перспектива використання препаратів вероніки у лікуванні захворювань шкіри                                                                                            | 32 |
| 2.4 Олія чайного дерева у дерматології                                                                                                                                    | 42 |
| Висновки розділу 2                                                                                                                                                        | 45 |
| <b>РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬГЕЛЮ НА ОСНОВІ НАСТОЙКИ КАЛЕНДУЛИ, ЕКСТРАНТУ ВЕРОНІКИ ТА ОЛІЇ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА ДЛЯ ТЕРАПІЇ РІЗНОКОЛЬОРОВОГО ЛИШАЮ</b>         | 46 |
| 3.1 Визначення розчинності екстрактів вероніки та календули                                                                                                               | 46 |
| 3.2 Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості емульгелю екстрактами вероніки та календули                                                                         | 50 |
| Висновки до розділу 3                                                                                                                                                     | 60 |
| <b>ВИСНОВКИ</b>                                                                                                                                                           | 61 |
| <b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>                                                                                                                                         | 62 |
| <b>ДОДАТКИ</b>                                                                                                                                                            | 65 |

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ГАМК - гамма-аміномасляна кислота

ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕМА - Європейське медичне агентство

LD 50 - летальна доза 50

МАО - моноаміноксидаза

МБК - мінімальна бактерицидна концентрація

МІК - мінімальна інгібуюча концентрація

ПЕО-400 - поліетиленоксид-400

ЦОГ-2 - циклооксигеназа-2

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Відомо, що дріжджі *Malassezia* викликають дерматологічні захворювання вже понад 150 років. Хоча це частина нормальної мікрофлори шкіри людини, цей рід патологічно причетний до кількох шкірних захворювань. Одним із таких станів є різнокольоровий лишай (*tinea versicolor*). *Tinea versicolor* є одним із найпоширеніших поверхневих мікозів.

Відповідно до результатів епідеміологічних досліджень, захворюваність і поширеність основних грибкових інфекцій і надалі буде викликати занепокоєння для громадського здоров'я. Протигрибкові методи лікування використовуються частіше, що призвело до появи штамів грибів, стійких до цих ліків. Тому виявлення нових класів протигрибкових препаратів із природних продуктів, таких як лікарські рослини, є життєво важливим через швидкий ріст штамів грибів, стійких до медикаментозного лікування.

**Мета дослідження.** Метою роботи є визначення складу допоміжних речовин при розробці емульгелю для місцевого застосування з екстрактами вероніки, календули та олією чайного дерева.

### **Завдання дослідження:**

1. Провести скринінг АФІ для подальшого включення до складу лікарського засобу з протигрибковою активністю.
2. Провести визначення фізико-хімічних, технологічних властивостей екстрактів вероніки та календули, визначити допоміжні речовини для одержання суміші з обраними АФІ.
3. Розробити склад отримання вмісту емульгелю для місцевого застосування з обраними АФІ.

**Об'єкт дослідження** – екстракти вероніки та календули, олія чайного дерева, гелеутворювачі, емульгатори, емульгель.

**Предмет дослідження** - вибір активних компонентів та допоміжних речовин до складу емульгелю з протигрибковою активністю; проведення

комплексу фізико-хімічних та технологічних досліджень з метою розробки складу і технології лікарського засобу у вигляді емульгелю для місцевого застосування.

**Методи дослідження.** В процесі роботи проведено: аналіз даних літератури, мікроскопічний аналіз, фармакотехнологічні випробування зразків з різними допоміжними речовинами в різних концентраціях, фізико-хімічні дослідження, статистичний аналіз.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати проведених досліджень були обговорені у роботі III Міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», яка присвячена 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала, яка відбулася 24 листопада 2023 року у Національному фармацевтичному університеті (м. Харків) з використанням інтернет-платформи ZOOM.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається зі вступу, основної частини, загальних висновків і списку використаних джерел літератури. Основна частина містить 57 сторінок, бібліографія включає 31 джерело літератури.

## РОЗДІЛ 1

### РІЗНОКОЛЬОРОВИЙ ЛИШАЙ ЯК ДЕРМАТОЛОГІЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЮДИНИ

1.1 Етіопатогенез різнокольорового або висівкоподібного лишаю

Висівкоподібний (різнокольоровий, кольоровий) лишай - поширена поверхнева грибкова інфекція шкіри. Пацієнти з різнокольоровим лишаєм, як правило, мають безсимптомні гіпопигментовані або гіперпигментовані, дрібнолускоподібні, овальні або круглі плями на тулубі та верхніх плечах. Іноді виникає свербіж, особливо коли стан є більш поширеним.

Цей вид лишаю викликають диморфні ліпофільні та ліпідзалежні дріжджі з роду *Malassezia* (раніше відомі як *Pityrosporum*), зокрема *Malassezia globosa* (*M. globosa*), *M. furfur* та *M. sympodialis*. Інші види, які були причетні включають *M. restricta*, *M. obtuse*, *M. slooffiae*, *M. pachydermatis* і *M. japonica*. Ці дріжджі є нормальними комменсалами на поверхні шкіри. Колонізація шкіри збільшується з віком. Хворіють 25% дітей і майже 100% дорослих. Лишай виникає, коли сапрофітна дріжджова або брунькувальна форма організму перетворюється на патогенну гіфальну або міцеліальну форму. Грибкова інфекція локалізується на роговому шарі шкіри [ 15 ]. Найчастіше зустрічається кругла форма - вражає волосяну частину голови та овальна форма, що вражає шкірні покриви тулуба.

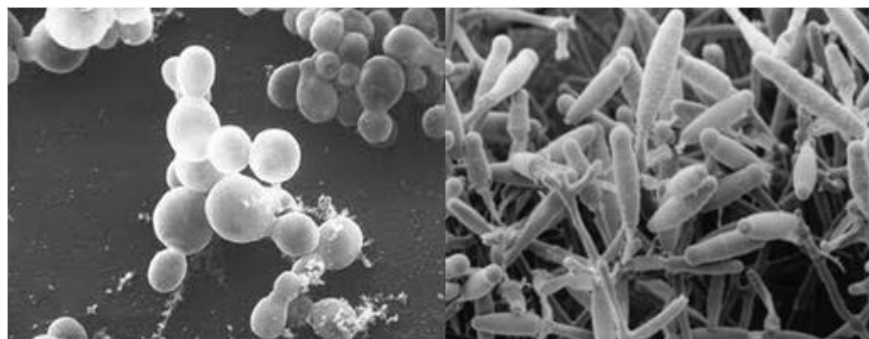


Рисунок 1.1. Форми гриба роду *Malassezia* (зліва – кругла, справа – овальна)

Факторами, що сприяють перетворенню в патогенну форму, є гаряче та вологе середовище, гіпергідроз, нанесення на шкіру жирного лосьйону або

крему, носіння масок, надмірне виділення сальних залоз, що містять ліпіди, неправильне харчування, поганий загальний стан здоров'я, використання оральних контрацептивів, вагітність, цукровий діабет, використання місцевих або системних кортикостероїдів, хвороба Кушинга, інфекція *Helicobacter pylori*, імунодефіцит і генетична схильність. Нещодавнє дослідження показало, що окислювальний стрес не відіграє ролі в патогенезі кольорового лишая. Вважається, що гіпопігментовані ураження (частіше спостерігаються на більш темних тонах шкіри) є результатом пошкодження меланоцитів та інгібування тирозинази азелаїновою кислотою (дикарбоновою кислотою), що виробляється залученими видами *Malassezia*, малими меланосомами та накопиченням ліпідоподібних речовин в роговому шарі, що блокує ультрафіолетове світло. З іншого боку, гіперпігментовані ураження (частіше спостерігаються на світліших тонах шкіри) можуть бути наслідком гіперемічної запальної реакції, спричиненої видами *Malassezia*, більшою кількістю тонофіламентів у зернистому шарі, товщого рогового шару і аномально великими меланосомами. Кератиназа, що виробляється видами *Malassezia*, викликає розпушення рогового шару з подальшим утворенням лусочок.

Висівкоподібний лишай характеризується помірно лускатими гіпопігментованими або гіперпігментованими плямами, які найчастіше вражають ділянки шкіри з високим вмістом шкірного сала, такі як тулуб (особливо верхня частина), шия та плечі. Ураження обличчя менш поширене у дорослих. З іншого боку, ураження обличчя є поширеним у дітей і може бути єдиним місцем ураження. Лоб є звичайним місцем ураження обличчя. Інші ділянки ураження, такі як передпліччя та стегна, зустрічаються рідше. Незвичайні місця ураження включають шкіру голови, повіку, пахвову западину, ареолу, навколоареоларну область, передлікткові ямки, підколінну ямку, лобок, пах, промежину, стовбур статевого члена та вульву.



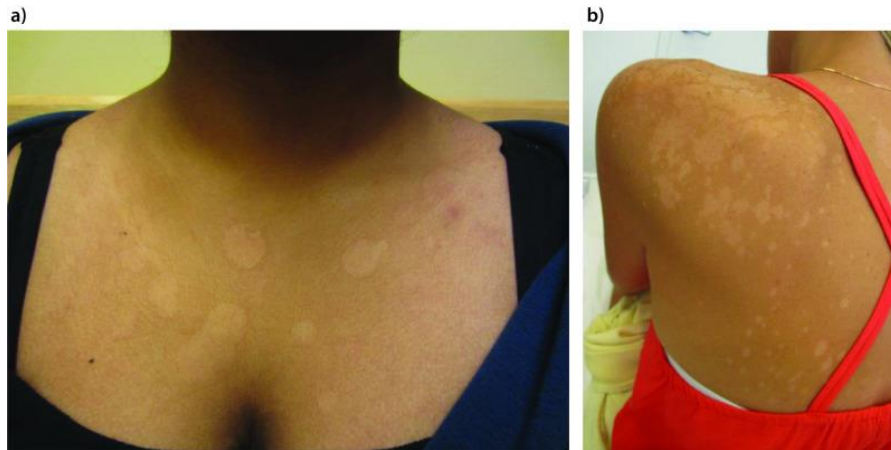


Рисунок 1.2. Різнокольоровий лишай у вигляді множинних гіпопігментованих плям і плям на грудях (частина а), лівому плечі та верхній частині спини (частина б) [15]

Як правило, ураження виникають у вигляді множинних, невеликих, добре обмежених, круглих або овальних плям. Плями меншого розміру можуть мати порошкоподібний вигляд через лущення. З часом плями збільшуються радіально та зливаються в плями або дуже поверхневі бляшки. Ураження вкриті дрібними лусочками, які часто важко оцінити під час клінічного огляду. З іншого боку, лусочки стають більш помітними, коли ураження розтягують або зішкрібають. Слід зазначити, що вилікувані ураження зазвичай не мають лусочок. У пацієнтів із різнокольоровим лишаєм, коли уражену шкіру протерти шматочком вологої тканини та зішкрегти, на ній утворюється значна кількість брудно-коричневого кератину. Різнокольоровий лишай (*Tinea versicolor*) зустрічається в усьому світі. Поширеність дуже висока в жаркому та вологому кліматі. У деяких тропічних країнах поширеність досягає 50%, тоді як у Швеції поширеність лише 0,5%. *Tinea versicolor* найбільш поширений серед у підлітків і молодих людей через підвищене вироблення шкірного сала в осіб цих вікових груп. Хоча нечасто, стан може виникати у маленьких дітей і людей похилого віку. Рідко повідомлялося про різнокольоровий лишай у немовлят, включаючи новонароджених. Дещо частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок, імовірно через підвищену активність сальних залоз у чоловіків. Позитивний

сімейний анамнез різнокольорового лишая присутній приблизно у 17% уражених осіб. Захворюваність *Tinea versicolor* однакова для всіх рас, хоча зміна пігментації шкіри більш помітна візуально у темношкірих людей [ 15 ].

## 1.2 Фармакотерапія різнокольорового лишая

### 1.2.1 Доцільність застосування місцевих протигрибкових засобів для лікування різнокольорового лишая

Багато місцевих протигрибкових засобів довели свою ефективність у лікуванні лишая. Доступні різні протигрибкові препарати, у тому числі шампуні, піни, гелі, лосьйони та креми, які зазвичай застосовуються один-два рази на день. Шампуню надають перевагу, коли уражається великий відсоток поверхні тіла. Схеми лікування варіюються від кількох днів до 4 тижнів. За даними досліджень показано, що більшість місцевих протигрибкових препаратів, які використовуються для лікування різнокольорового лишая, ефективні порівняно з плацебо, з кількістю, необхідною для лікування 1–3. Крім того, кращих показників лікування можна досягти за допомогою вищих концентрацій активних інгредієнтів у місцевих протигрибкових препаратах і більшої тривалості лікування. Найбільш поширеними побічними ефектами місцевих протигрибкових засобів є подразнення шкіри та контактна алергія.

### 1.2.2 Препарати з групи азолів

Місцеві азолові препарати (наприклад, кетоконазол, еконазол, еберконазол, ефінаконазол, біфоназол, луліконазол, клотримазол, міконазол, сертаконазол, сульконазол, оксиконазол, фентиконазол, тіконазол, флуконазол і дапаконазол) стали важливим класом лікування лишая. Ця група протигрибкових препаратів є фунгістатичною та діють шляхом інгібування Р-450-залежного ферменту ланостерол-14- $\alpha$ -деметилази, який бере участь у біосинтезі ергостеролу. Ергостерол є важливим структурним компонентом клітинних мембран грибів. Порушення біосинтезу ергостеролу може обмежувати клітинну функцію та ріст грибкових клітин. Рандомізовані клінічні випробування підтвердили ефективність різних азолових протигрибкових засобів для місцевого застосування. З усіх азолових

протигрибкових засобів для місцевого застосування кетоконазол найбільше вивчався для лікування лишаю. Окрім здатності блокувати синтез ергостеролу, кетоконазол зменшує саловиділення шляхом інгібування андрогенезу, має протизапальну дію через інгібування 5-ліпоксигенази та ефект відновлення бар'єру шляхом інгібування гіперпроліферації кератиноцитів. Оскільки кетоконазол дуже ліпофільний, він концентрується в місцях кольорового лишаю, тим самим додатково підвищується його ефективність. Систематичний огляд 2019 року 40 рандомізованих контрольованих досліджень (n=4566), зосереджених на застосуванні місцевого кетоконазолу для лікування станів, пов'язаних із *Malassezia*, таких як лишай *versicolor*, показали, що ефективність місцевого кетоконазолу для лікування лишаю становила 71–89%. Препарати азолу для місцевого застосування більш безпечні. Побічні явища зазвичай легкі та нечасті та включають сухість шкіри, подразнення, свербіж, відчуття печіння та еритему. Рідко може виникнути алергічний контактний дерматит.

Дослідження показали, що комбінована терапія з використанням 2% крему кетоконазолу та 1% гелю адапалену є більш ефективною для лікування лишаю, ніж монотерапія кремом кетоконазолу. Для подальшого підвищення ефективності місцевого застосування кетоконазолу майбутня розробка ліків має бути зосереджена на покращенні місцевого застосування до дозволяють краще проникати ліків у шкіру за допомогою наноструктурованих ліпідних носіїв, наночастинок, мікроемульсій, сополімерних міцел, ніосом та мікроемульсій. У зв'язку з цим розробка гелів для місцевого застосування, що містять тверді ліпідні наночастинок, навантажені флуконазолом, дозволяє використовувати флуконазол місцево, так як препарат проникає через шкіру внаслідок великої площі поверхні частинок і утворення плівки, що покращує контакт між флуконазолом і шкірою [15].

Сертаконазол - протигрибковий засіб для зовнішнього та місцевого застосування. Сертаконазол є похідним імідазолу та бензотіофену з широким спектром дії щодо патогенних грибів *Candida* spp. (в т.ч. *Candida albicans*,

*Candida tropicalis*), інших патогенних грибів (*Pityrosporum orbiculare*, *Malassezia* spp.), дерматофітів (*Trichophyton* і *Microsporum*), грампозитивних бактерій (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), а також *faecalis*, *Bacteroides* spp., *Trichomonas vaginalis*.

Еконазол - протигрибковий засіб для місцевого та зовнішнього застосування. Похідний імідазолу, має фунгіцидну та бактерицидну дію. Гальмує синтез ергостеролу, що регулює проникність клітинної стінки мікроорганізмів. Активний щодо дерматофітів, дріжджових і цвілевих грибів: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Candida albicans*, *Torulopsis*, *Rhodotorula Malasse* ний лишай, *Corynebacterium*, *Epidermophyton floccosum*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Scopulariopsis brevicautus* та деяких грампозитивних бактерій (стрептококів, стафілококів та *Nocardia minutissima*).

Ітраконазол – синтетичний протигрибковий засіб широкого спектру дії. Похідне тріазолу. Пригнічує синтез ергостеролу клітинної мембрани грибів. Активний щодо дермагофітів (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дріжджових грибів *Candida* spp. (включаючи *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*), цвілевих грибів (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp., *Penicillium marneffeii*, *Pseudallescheria boydii*, *Histoplasma* spp., *Coccidioides immitis* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatidis*), *Malassezia* spp [3].

Тербінафін - аліламіновий протигрибковий препарат, діє шляхом інгібування скваленепоксидази, блокуючи тим самим біосинтез ергостеролу. Накопичення сквалену пояснює його фунгіцидну активність, тоді як дефіцит ергостеролу пояснює його фунгістатичну активність. Існує дуже мало якісних досліджень, які порівнюють ефективність тербінафіну для місцевого застосування з місцевими азоловими препаратами для лікування лишаю. Більшість досліджень недостатньо потужні для виявлення клінічно значущих відмінностей. У відкритому клінічному дослідженні 60 дорослих із

різнокольоровим лишаєм були рандомізовані для отримання 1% крему еберконазолу або 1% крему тербінафіну один раз на день протягом 2 тижнів. Наприкінці періоду лікування спостерігалось значне покращення всіх клінічних параметрів в обох групах. Клінічне одужання спостерігалось у 80% пацієнтів у групі еберконазолу проти 63% пацієнтів у групі тербінафіну. Мікологічне лікування було досягнуто у 100% пацієнтів у групі еберконазолу проти 97% пацієнтів у групі тербінафіну. Жодних побічних явищ не відзначено.

Тербінафін плюс сечовина - тербінафін порушує біосинтез ергостеролу, що відбувається в грибах, на ранніх стадіях. Це веде до дефіциту ергостеролу та до внутрішньоклітинного накопичення сквалену, що спричиняє загибель клітини гриба. Дія тербінафіну здійснюється шляхом інгібування ферменту скваленоксидази, розташованого на клітинній мембрані гриба. Цей фермент не відноситься до системи цитохрому P450, тому тербінафін не впливає на метаболізм гормонів чи інших лікарських препаратів. Тербінафін має фунгіцидну дію щодо дерматофітів, пліснявих та деяких диморфних грибів. Активність щодо дріжджоподібних грибів, залежно від їх виду, може бути фунгіцидною або фунгістатичною. Сечовина - другий активний компонент, має пом'якшуючий, відлущувальний і зволожуючий ефект, здатна підвищувати дерматопенетрантність (проникнення в шкіру) і створювати високі концентрації тербінафіну в шкірі. Сечовина сприяє зв'язуванню води та розм'якшенню рогового шару шкіри [17].

Нафтифін - це синтетична похідна аліламіну з протигрибковою дією широкого спектру дії. Дія препарату полягає в блокуванні біосинтезу ергостеролу через пригнічення скваленоксидази, що призводить до накопичення сквалену, підвищення ламкості та проникності мембрани грибової клітини та пригнічення клітинної активності грибка. Оскільки нафтифін є високоліпофільним, він може ефективно проникати в епідерміс при місцевому застосуванні. Відкриті дослідження показали, що місцевий нафтифін є безпечним і ефективним у лікуванні лишаю.

Бутенафін - синтетичний бензиламіновий протигрибковий засіб із фунгіцидною дією, також використовувався місцево для лікування лишая. Препарат пригнічує епоксидування сквалену з блокуванням біосинтезу ергостеролу. Дослідниками були проведені рандомізовані контрольовані дослідження, які показали клінічну ефективність місцевого бутенафіну при лікуванні лишая. У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з паралельними групами швидкість мікологічного одужання у пацієнтів із лишаєм, які отримували місцеве лікування бутенафіном і місцеве застосування біфоназолу становило 87,5% і 83,3% відповідно через 2 тижні лікування. Рівень ефективної клінічної відповіді у пацієнтів із різнокольоровим лишаєм, які отримували лікування бутенафіном і біфоназолом, становив 91,7% і 83,3% відповідно. Не було суттєвої статистичної різниці щодо мікологічного лікування та ефективної клінічної відповіді між лікуванням місцевим бутенафіном і місцевим біфоназолом. Циклопіроксоламін є гідроксипіридоном із широким спектром протигрибкової дії. Препарат діє шляхом пригнічення транспорту основних елементів, необхідних для синтезу клітинної мембрани грибів. Циклопіроксоламін також перешкоджає синтезу ДНК, РНК і білок. Кілька досліджень показали, що циклопіроксоламін безпечний і ефективний для лікування лишая.

### 1.2.3 Препарати з групи глюкокортикостероїдів

Мометазон - кортикостероїд для інгаляційного та інтраназального застосування. Чинить протизапальну та протиалергічну дію.

Бетаметазон - кортикостероїд. Пригнічує функції лейкоцитів та тканинних макрофагів. Обмежує міграцію лейкоцитів у область запалення. Порушує здатність макрофагів до фагоцитозу, а також до утворення інтерлейкіну-1. Сприяє стабілізації лізосомальних мембран, знижуючи цим концентрацію протеолітичних ферментів у сфері запалення. Зменшує проникність капілярів, зумовлену вивільненням гістаміну. Пригнічує активність фібробластів та утворення колагену [ 5 ].

### 1.2.4 Вітаміновмісні препарати для лікування лишая

Декспантенол – похідне пантотенової кислоти. Пантотенова кислота - водорозчинний вітамін групи В - є складовою кофериенту А. Стимулює регенерацію шкіри, нормалізує клітинний метаболізм, збільшує міцність колагенових волокон. Підвищення потреби в пантотеновій кислоті спостерігається при пошкодженні шкірного покриву або тканин, а її недолік можна заповнити місцевим застосуванням декспантенолу. Оптимальна молекулярна маса, гідрофільність і низька полярність уможливають його проникнення в усі шари шкіри. Чинить регенеруючу, слабку протизапальну дію.

#### 1.2.5 Різновиди неспецифічних місцевих протигрибкових засобів

Неспецифічні місцеві протигрибкові засоби для лікування лишая включають сульфід селену, піритіон цинку, мазь Уїтфілда, пропіленгліколь, сірку плюс саліцилову кислоту та пероксид бензоїлу. Ці засоби місцевого застосування не діють спеціально проти видів *Malassezia*. Механізм їхньої дії полягає у видаленні мертвого інфікованого рогового шару фізичним та/або хімічним шляхом.

Сульфід селену, доступний у вигляді шампуню, лосьйону та крему в концентраціях 1-2,5%, безпечний і ефективний у лікуванні лишая. Дослідження показали, що ефективність шампуню з сульфідом селену при лікуванні лишая можна порівняти з біфоназолом і еконазолом для місцевого застосування. Переваги сульфиду селену включають безрецептурну доступність, низьку вартість і зручність застосування. Недоліки включають подразнення шкіри, неприємний запах, плями на одязі та постільній білизні та високий рівень рецидивів.

Мазь Уїтфілда складається з 3% саліцилової кислоти та 6% бензойної кислоти в емульгуючій мазі. Саліцилова кислота є кератолітичною, тоді як бензойна кислота має фунгістатичну дію [15].

Піритіон цинку має антипроліферативну дію на епітеліальні клітини і виявляє протигрибкову активність щодо *Pityrosporum ovale* і *Pityrosporum orbiculare*, що викликають надмірне лущення шкіри.

### 1.2.6 Лікарські взаємодії

Ступінь, за якою протигрибковий засіб взаємодіє з печінковою ферментною системою Р-450, впливає на його потенціал викликати значні взаємодії з лікарськими засобами. Азולי метаболізуються цитохромом Р-450 3А (СYP 3А) і можуть пригнічувати виведення інших лікарських засобів, що метаболізуються цим ферментом, таких як антиаритмічні засоби, кортизол, циклоспорин, естрадіол і такролімус. Тербінафін не є азолом. Він не впливає на СYP 3А і має невелику кількість лікарських взаємодій [23].

### 1.3 Фітотерапія *tinea versicolor*

Фітотерапія давній і перевірений спосіб боротьби з висівкоподібним (кольоровим) лишаям. Вона передбачає велику кількість методів, що ґрунтуються на використанні мазей.

Щавлева мазь. Виготовляється на базі суміші, що складається з сметани, вершків і кашки з щавлю. Тривалість лікування становить не менше 10 днів.

Мазь із звіробою. Необхідно підготувати жирову основу у вигляді вазеліну, масла вершкового. В неї додають сухі трави в подрібненому вигляді. Також може застосовуватися кашка на основі свіжих рослин. У процесі змішування утворюється мазь, яка використовується для змазування області поширення недуги.

Також можна застосовувати мазі, зроблені за аналогічною схемою, на основі календули, чемериці, череди, чистотілу та інших рослин, що володіють помітними антисептичними ефектами [11].

Лікування різнобарвного лишая в домашніх умовах проводять із застосуванням настоянки квітів календули на спирту або горілці. Уражені ділянки змазують цим складом. Ефективним вважається сік ріпчастої цибулі і реп'яхову олію.

Для місцевого застосування використовують:

- Мазь на основі сметани з подрібненими насінням щавлю;
- Водний настій з листя звіробою;
- Відвар з листя чорної смородини;



- Сік молочаю;
- Яблучний оцет;
- Ріпчасту цибулю (сік).

Ріпчаста цибуля містить багато похідних сірки, яка ефективна в лікуванні грибкових інфекцій при зовнішньому застосуванні. Деякі речовини є летючими і мають гарну абсорбцію (всмоктування), що забезпечує гарну біодоступність природних фунгіцидів, що містяться в цибулі. Недолік використання - запах. Лускаті краї плям можуть фарбуватися в неприродний лимонно-жовтий або зеленуватий відтінок. Сік цибулі слід втирати до двох разів на день.

Більшість представників царства Гриби дуже вразливі до зміни Рh середовища, від лужного до кислого. Це явище і було помічено нашими предками, які використовували в побуті продукти бродіння. Яблучний оцет наноситься зовнішньо до 6-7 разів на день на уражені місця.

Для прийому всередину готують відвари з трави чистотілу і камедь сливи з додаванням меду. Всі ці доступні інгредієнти можна купити в аптеці або магазині, але ефект від застосування народних рецептів настає не так швидко як від лікарських препаратів [11].

## **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1**

1. Кольоровий або висівковий лишай - тривале хронічне захворювання, яке визначається як грибкова інфекція рогового шару епідермісу, відоме ще з часів Гіппократа. Клінічна картина була описана в 1853 році, а в 1951 році виділено форми збудника і зараховані до дріжджоподібних грибів.

2. Сьогодення вимагає розробки нових протигрибкових терапевтичних засобів для боротьби з цими збудниками хвороби.

**РОЗДІЛ 2**

**ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТУ**

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РІЗНОКОЛЬОРОВОГО ЛИШАЮ.**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЩО БУЛИ**

**ВИКОРИСТАНІ У ДОСЛІДЖЕННЯХ**

2.1 Аналіз фармацевтичних препаратів та обґрунтування доцільності створення нового препарату

Таблиця 2.1

**Порівняльна характеристика протигрибкових препаратів, що застосовуються для лікування різнобарвного лишай, а саме Флюкорем та Канізон**

| Показник                  | Назва лікарського засобу                                                                                                                                                   |                                                                                                                              |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | Флюкорем                                                                                                                                                                   | Канізон                                                                                                                      |
| Діюча речовина            | Флуконазол                                                                                                                                                                 | Клотримазон                                                                                                                  |
| Фармакологічна дія        | При зовнішньому та місцевому застосуванні має протигрибкову дію широкого спектру.                                                                                          | Протигрибковий засіб широкого спектру дії для зовнішнього застосування.                                                      |
| Показання до застосування | Лікування поверхневих мікозів шкіри, включаючи мікози стоп, пахової епідермофітії, грибкових уражень гладкої шкіри тіла, дріжджових інфекцій шкіри, різнокольоровий лишай. | Грибкові інфекції шкіри; міжпальцеві грибкові ерозії; мікози, ускладнені вторинною інфекцією; різнобарвний лишай; еритразма. |
| Фармакодинаміка           | Має доведену ефективність щодо мікроорганізмів,                                                                                                                            | Виявляє фунгіцидну та фунгістатичну                                                                                          |

Продовж. табл. 2.1

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | <p>відповідальних за дерматомікози.</p> <p>Висівкоподібний різнокольоровий лишай і шкірний кандидоз (тобто <i>Microsporum</i> spp., <i>Trichophyton</i> spp., <i>Epidermophyton</i> spp., <i>Candida</i> spp. та <i>Maiassezia furfur</i> або <i>Pityrosporum orhiculata</i>), а також дерматофітів, дрождофітів.</p> | <p>активність щодо дерматоміцетів (<i>Trichophyton rubrum</i>, <i>Trichophyton mentagrophytes</i>, <i>Epidermophyton floccosum</i>, <i>Microsporum canis</i>), дріжджоподібних та цвілевих грибів (<i>Candida</i> spp.).</p>                                        |
| Побічна дія    | Подразнення шкіри                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>З боку імунної системи: алергічні реакції, у т.ч. кропив'янка, задишка, артеріальна гіпотензія, непритомність. З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, пухирі, лущення, біль, дискомфорт, набряк. печіння, подразнення, еритема, поколювання.</p> |
| Курс лікування | 1-3 тижні                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Дозу, спосіб та схему застосування визначають індивідуально.                                                                                                                                                                                                        |
| Форма випуску  | Гель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Крем                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Виробник       | Інкьюб Етікалз Пвт. Лтд.,<br>Індія                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Аджіо Фармацевтикалз Лтд.,<br>Індія                                                                                                                                                                                                                                 |

З даних, поданих у таблиці видно, що препарат Флюкорем має широкий спектр дії щодо мікроорганізмів, зокрема відповідальних за дерматомікози – *Pityriasis versicolor* (висівкоподібний різнобарвний лишай). Має велику кількість показань до застосування, зокрема безпосередньо для лікування різнобарвного лишая. Має невелику кількість побічних ефектів на організм людини.

Висока ефективність та гарна переносимість роблять доцільним застосування препарату Флюкорем у формі 0,5% гелю для лікування різнобарвного лишая. Курс лікування цього препарату визначено 1-3 тижнями. Випускається у формі гелю. У порівнянні з кремом він швидше вбирається і не залишає слідів на одязі, що є додатковою перевагою [9].

Більшість пацієнтів із різнокольоровим лишаєм реагують на місцеву протигрибкову терапію, яка має кращий профіль безпеки (менша кількість побічних явищ, менша кількість лікарських взаємодій) і нижчу вартість порівняно із системним лікуванням, тому є лікуванням вибору. Пероральна протигрибкова терапія, як правило, призначена для пацієнтів із поширеним захворюванням, частими рецидивами або захворюванням, яке не піддається місцевій терапії. Переваги пероральної протигрибкової терапії включають підвищену готовність пацієнта до лікування, коротшу тривалість лікування, більшу зручність, менший час лікування та зниження частоти рецидивів. З іншого боку, пероральна протигрибкова терапія пов'язана з вищою вартістю, більшою кількістю побічних реакцій і потенційною взаємодією між ліками, тому не є лікуванням лишая першої лінії. Пацієнтам із частими рецидивами захворювання слід розглянути можливість тривалої періодичної профілактичної терапії. Вибір протигрибкових препаратів залежить від кількох факторів, включаючи ефективність, безпеку, місцеву доступність, легкість введення, ймовірність відповідності та потенційну лікарську взаємодію протигрибкового засобу [15].

## 2.2 Характеристика терапевтичних властивостей календули

Календула лікарська є важливою рослиною в традиційній медицині, що знайшла застосування в харчовій промисловості, а також у фармацевтичній промисловості завдяки наявності в рослині вторинних речовин. Рід *Calendula* охоплює приблизно 25 видів, серед яких *C. officinalis*, *C. tripterocarpa*, *C. arvensis*, *C. suffruticosa* та *C. stellata* є найбільш поширеними. *C. officinalis* – вид календули, що є найбільш вивченим. Її використовували в медицині аж з 12 століття. Назва «календула» походить від латинського слова «calends», що означає перший день кожного місяця, коли цвіте ця цілюща рослина. Також її називають «сонячною травою», враховуючи розквіт квітів календули вранці та їх зморщування ввечері. Календула лікарська - це однорічний вид рослини, який виростає у висоту до 80 сантиметрів і зустрічається поблизу теплих і вологих місць. Квіткова голівка розміром 4-6 см лежить на стеблі рослини. Голівка квітки складається з багатьох звужених ланцетних чашолистків, щільно покритих з обох боків залозистими волосками та жовто-помаранчевими трубчастими квітками з внутрішньої сторони. Рослина в основному зустрічається в Центральній Європі та середземноморських регіонах. Крім того зустрічається в країнах Близького Сходу, зокрема в Туреччині, на Кіпрі та Ірані. Культивують календулу в Індії та Китаї в більших масштабах.

Протягом тривалого часу цю цілющу рослину використовували для лікування невеликих опіків, ран і проблем зі шкірою. На сьогодні використовуються ліки календули лікарської, що включають настоянку календули горщикової і карофіленову мазь, які містять каротиноїди, отримані з квіток. Входить до складу фірмового гомеопатичного препарату Траумель, який призначений для полегшення набряку та болю, викликаного травмуванням опорно-рухового апарату. Крім того, багато літературних джерел пропонують використовувати порошок пелюсток календули як економічну заміну шафрану, оскільки його барвник і ароматизатор використовувалися в харчових продуктах з давніх-давен.

Вона вважається безпечним лікарським засобом з огляду на її терапевтичний потенціал із належною дозою та іншими фармакологічними показаннями. Деякі токсикологічні дослідження довели безпеку гострого і підгострого застосування календули з точки зору фізичних і біохімічних параметрів. Відповідно до Європейського агентства з лікарських засобів, олія календули лікарської класифікується як рослинний медичний продукт і має заявлене значення LD 50, що становить 20 мл/кг маси тіла.

Деякі з важливих компонентів фармакологічної активності календули належать до різних класів хімічних сполук, терпеноїдів, флавоноїдів, ефірів тритерпенолу, фенольних сполук, стероїдів, каротинів, тритерпеноїдів, хінонів, жирних кислот, мінералів, ефірних олій, сапонінів, вуглеводів, токоферолів та стеринів. З хінонів були ідентифіковані сполуки токоферол, убіхінон, протохінон та філохінон. З петролейного ефірного екстракту квітів календули лікарської екстрагували терпеноїди. Деякі інші фітокомпоненти, присутні в рослині, це парафіни, календулі та календин. Усі ці вторинні речовини підкреслюють важливість цієї рослини як засіб традиційної медицини. Тритерпенові спирти та каротиноїди, як у вільній, так і в етерифікованій формах, також наявні. Відомо, що каротиноїдні пігменти та інші поліненасичені жирні кислоти, отримані з *C. officinalis*, такі як календрова кислота, мають протизапальну дію *in vivo* та *in vitro*. Незважаючи на це, доведено, що тритерпенові олігоглікозиди та календасапоніни А, В, С і D, що містяться в календулі, демонструють інгібіторні, гіпоглікемічні та гастропротекторні властивості. Екстракт листя календули містить жирні кислоти, тритерпени, стерини та екстракти хлороформу. У водному екстракті були виявлені флавоноїди та сапоніни, а в етанольному екстракті також алкалоїди. Календула також використовувалася для вилучення флавоноїдів, таких як кверцетин, ізокверцетин та ізорафнетин.

Таблиця 2.2

**Основні компоненти календули та їх відсотковий вміст у різних видах рослини**

| Види                    | Основний компонент           | Відсоток |
|-------------------------|------------------------------|----------|
| Календула сухоцвітна    | $\alpha$ -ліноленова кислота | 24,20    |
| Календула польова       | d-кадинен (сесквітерпіни)    | 15,10    |
| Календула лікарська     | $\alpha$ -кадинол            | 64,00    |
| Календула зірчаста      | ліналоол                     | 34,40    |
| Календула триптерокарпа | фенольні сполуки             | 11,22    |

Як бачимо з таблиці, саме у календули лікарської найбільший відсоток діючих речовин.

Таблиця 2.3

**Розподіл активних сполук у календулі лікарській**

| Частина рослини | Група БАР  | Речовини                                       |
|-----------------|------------|------------------------------------------------|
| Квітки          | терпеноїди | тараксастеол, лупеол                           |
|                 |            | еритродіол                                     |
|                 |            | календулозид                                   |
|                 |            | A і B глікозиди                                |
|                 |            | ацетат корнuoloї кислоти                       |
|                 | флавоноїди | календофлавозид, ізокверцитрин, рутин          |
|                 |            | ізорамнетин, кверцетин                         |
|                 | кумарини   | нарцисин, ізорамнетин-3-O- $\beta$ -D-глікозид |
|                 |            | скополетин, умбеліферон, ескулетин             |



Продовж. табл. 2.3

|        |                 |                                                                                                                                               |
|--------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | летючі<br>масла | оплопанон, кубенол, метил лінолеат, лімонен, неролідол, палюстрон р-цимен, нонанал, сабінен, карвакрол, $\alpha$ -пінен, т-мууролол, гераніол |
| Листя  | хінони          | $\alpha$ -токоферол, пластохінон, філохінон, убіхінон                                                                                         |
| Корінь | терпеноїд       | календулозид В                                                                                                                                |

Як бачимо з таблиці 2.3, у квітках календули лікарської міститься найбільше активних сполук.

Квітка календули лікарської, переважно оранжевого кольору, має високий рівень каротиноїдів. Помаранчеві види містять більше вуглеводнів, ніж жовті, які в основному містять оксигеновані похідні.

Каротиноїди, які в основному містяться в квітках рослин, складаються з бета-каротину, лікопіну, лютеїну, зеаксантину та флавоксантину. Деякі з інших каротиноїдів, які містяться в пилку та пелюстках, це лютеоксантин, віолаксантин, неоксантин, 9Z-віолаксантин, 9Z-неоксантин, мутатоксантин, ауроксантин, 9Z-антроксантин,  $\alpha$ -криптоксантин, 9/9'Z-лютеїн,  $\alpha$ -каротин,  $\beta$ -каротин і  $\beta$ -криптоксантин. На додаток до цього, каротиноїди, знайдені в стеблі та листі календули лікарської, включають віолаксантин, 9Z-віолаксантин, антраксантин, неоксантин, 9Z-неоксантин, мутатоксантиновий епімер 1 і 2, 9/9'Z-лютеїн,  $\alpha$ -криптоксантин,  $\beta$ -каротин, лютеїн, лютеоксантин,  $\beta$ -криптоксантин і 13Z-віолаксантин. Каротиноїди в основному відомі своєю антиоксидантною властивістю через механізм поглинання радикалів, що робить їх надзвичайно корисними у фармакотерапії окислювальних розладів. Такий же антиоксидантний потенціал і їх здатність утворювати штучні перехресні зв'язки сприяють ранозагоювальній дії. Відомо, що зеаксантин, каротиноїд, що не є провітаміном А, належить до сімейства ксантофілів, має

сприятливий терапевтичний ефект при віковій зміні стану шкіри завдяки своєму антиоксидантному потенціалу.

Терпеноїди, вміст яких найбільший в квітах і коренях календули лікарської, в основному відомі своєю антиоксидантною активністю. Ці сесквітерпеноїди, включаючи  $\alpha$ -кадинол,  $\tau$ -кадинол і  $\tau$ -мууролол, виявляють антиоксидантну дію через механізм поглинання радикалів. Таким чином, терпеноїди відіграють важливу роль у лікуванні захворювань і розладів, пов'язаних з окислювальними реакціями, такими як гіперпигментація шкіри, хвороба Альцгеймера та ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом. Крім того, терпеноїди мають широку протизапальну активність. Ця дія викликана інгібуванням ферменту циклооксигенази-2, прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкіни 1 і 6, синтезу простагландинів та фактора некрозу тканин.

Флавоноїди, присутні в календулі лікарській, особливо кверцетин, мають значну ранозагоювальну дію. Є кілька можливих механізмів для пояснення цієї дії. Одним із основних механізмів дії є антиоксидантна активність, що виявляється за поглинанням радикалів. Інший механізм пояснює зчеплення та збільшення фібробластів, які додатково спричиняють апробований ефект на клітинну активність у даній області. Крім того, флавоноїди, як відомо з даних літератури, мають дію проти зубного нальоту та проти гінгівіту. Існує досить багато механізмів для цієї дії, включаючи видалення зубного нальоту шляхом зменшення деградації колагену через інгібування рекомбінантних матриксних металопротеїназ людини, інгібування лізосомальної гідролази і подальше збільшення концентрації колагену. Крім того, відомо, що інші компоненти календули, що належать до класу флавоноїдів, такі як рутин, кемпферол, апігенін, лютеолін і вітексин мають захисну дію на шкіру через антиоксидантний механізм. Крім цього, флавоноїдні сполуки кверцетин і рутин мають антидепресивну активність. Ці сполуки діють через інгібування моноаміноксидаз і зниження рівня гамма-аміномасляної кислоти. Ізорамнетин з похідними кверцетину, такими як 3-О-

(2'',6''-ди-рамнозил)-глюкозиди, 3-О-(2''-рамнозил)-рамнозиди, 3-О-(2''-рамнозил)-глюкозиди, 3-О-(6''-рамнозил)-глюкозиди, 3-О-глюкозиди та 3-О-(6''-ацетил)-глюкозиди, як відомо, мають антиацетилхолінестеразну дію. Ця активність хімічно пояснюється наявністю рамнозильних та ацетильних груп у структурі флавоноїдів. Гіперозид, інша сполука класу флавоноїдів, має вплив на лікування остеосаркоми через стимулювання остеогенної диференціації клітин саркоми і стримування їх розмноження.

В квітках календули містяться кумарини, які значною мірою запобігають окислювальному ушкодженню клітин. Одними з важливих кумаринів, присутніх у цій рослинній сировині, є скополетин, умбеліферон і ескулетин. Умбеліферон через антиоксидантний механізм дії, діє як захисний засіб для шкіри, особливо в сонцезахисних засобах. Скополетин має спазмолітичну активність. Він діє шляхом стримування спастичних скорочень м'язів сечостатевої системи та шлунково-кишкового тракту. Ескулетин, який відноситься до того ж класу кумаринів, діє як протизапальний та флеботонічний засіб, знижуючи проникність капілярів і омолоджуючи тонус вен. Також відомо з даних літератури, що він має антитромботичну дію завдяки своєму ефекту у збільшенні періоду оклюзії для утворення тромботичної тромбоцитарної пробки.

Фенольні кислоти, знайдені в календулі лікарській, такі як ванільна кислота, кавова кислота, хлорогенова кислота та кумарова кислота, мають доведену активність поглинання радикалів через їхню схильність до донорства водню. Це робить їх корисними для лікування окислювальних розладів. Той самий механізм дії пояснює роль фенольних сполук із календули лікарської у зниженні окисного стресу, спричиненого фізичним навантаженням. Календула лікарська містить різні жирні кислоти, такі як календова кислота, олеїнова кислота, лінолева кислота, пальмітинова кислота та диморфеколева кислота. Серед усіх жирних кислот календова кислота, основна жирна кислота, що міститься в календулі лікарській, відіграє вирішальну роль у функціях організму людини та має додаткову переважну цитотоксичну дію.

Механізм цієї дії полягає в перекисному окисленні ліпідів і зниженні регуляції гена *lcf1*, який бере участь у кодуванні довголанцюгової жирної ацил-КоА-синтетази.

Хінони, які в основному містяться в листі календули лікарської, складаються з  $\alpha$ -токоферолу, філохінону, убіхінону та пластохінону. Вони мають протираковий потенціал. Їх механізм дії полягає в алкілуванні та розщепленні ДНК за допомогою ДНК-топоізомерази I і II.

Відомо, що інші незначні компоненти СО, такі як феноли та таніни, мають антиоксидантну дію, а також противиразкову дію, яка забезпечується підтримкою та регенерацією слизової оболонки шлунка.

Треонін, лейцин, глутамін, аспарагін, пролін, серин, гістидин, фенілаланін, тирозин, та інші є деякими з амінокислот, які присутні в *C. officinalis*, були виявлені в її стеблах, листі і квітах. В листі було виявлено близько 5% амінокислот, в стеблах - 3,5% і в квітах календули лікарській - 4,5%.

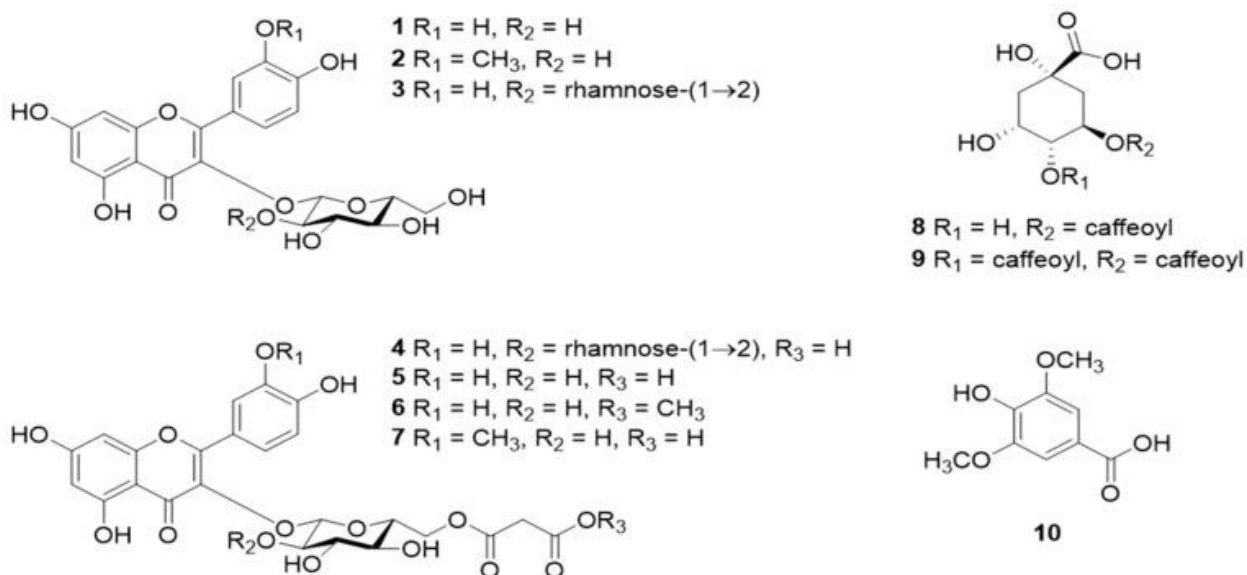


Рисунок 2.1. Хімічні структури деяких важливих хімічних компонентів, присутніх у календулі: кверцетин 3-О- $\beta$ -глюкозид (1), ізорамнетин 3-О- $\beta$ -глюкозид (2), кверцетин 3-О- $\beta$ -неогесперидозид (3), кверцетин 3-О-(2''-О- $\alpha$ -рамнозил-6''-О-малоніл)- $\beta$ -глюкозид (4), кверцетин 3-О-(6''-О-малоніл)- $\beta$ -глюкозид (5), кверцетин 3-О-6''-О-метилмалоніл)- $\beta$ -глюкозид

(6), ізорамнетин 3-O-(6''-O-малоніл)- $\beta$ -глюкозид (7), хлорогенова кислота (8), 3,4-дикафеоїлхінова кислота (9) і сиринова кислота (10)

Для вилучення активних компонентів доступні численні традиційні та нові методи. Серед традиційних методів, які використовувалися в останні десятиліття, виділяються гідродистиляція, екстракція розчинником, дистиляція з водяною парою, мацерація, кислотно-каталізована екстракція, експресія та екстракція за Сокслетом. Найбільш поширеними розчинниками, що використовуються в цих процесах, є етанол, метанол, ацетон і гексан. Завдяки наявності високого фенольного вмісту, використовуються розчинники з високою полярністю. Наприклад, 80% метанол при використанні в процесі екстракції призводить до більш високого виходу складових. Однак, ці звичайні методи є складними через довготривалу екстракцію, умови температури та тиску. У зв'язку з цим, з'являються нові методи: екстракція за допомогою ультразвуку, мікрохвильова дистиляція, гідродистиляція за допомогою мікрохвиль, твердофазна мікроекстракція у вільному просторі та холодна пальцева екстракція, які підтримують численні аспекти, такі як посилена екстракція з точки зору виходу та якості екстрактів, а також екологічні та економічні переваги. Календула має неперевершену протизапальну активність. Алкалоїди, дубильні речовини, флавоноїди, ефірні олії, стерини, сапоніни, тритерпенові спирти, каротиноїди, слиз, полісахариди та смоли - деякі з категорій вторинних речовин, що корелюють з протизапальними характеристиками. Язичкові квіти багаті на тритерпенові спирти, тритерпенові сапоніни, флавоноїди, ефіри жирних кислот, каротиноїди, кумарини, вуглеводні, ефірні олії та жирні кислоти. Відомо, що за протизапальну дію квіток календули відповідають тритерпеноїдні ефіри жирних кислот. Лауриловий, мірістоїловий та пальмітоїловий ефіри фарадіолу є найпоширенішими з них. Цим самим демонструють, що екстракт квітів календули є набагато ефективнішим для лікування як гострого (спричиненого декстраном і карагенаном), так і хронічного (спричиненого формаліном) набряку внаслідок пригнічення продукції прозапальних цитокінів (IL-6,

інтерлейкіну 6; IL-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ , фактор некрозу пухлини  $\alpha$ ; та IFN- $\gamma$ , інтерферону  $\gamma$ ) та ЦОГ-2 (циклооксигеназа 2).

Рослинні поліфеноли, такі як флавоноїди, є одними з найважливіших природних сполук з активною антиоксидантною дією. Поглинання радикалів або хелатування флавоноїдів відбувається через наявність гідроксильних груп. Антиоксиданти, як фенольні хімічні речовини, з іншого боку, діють як термінатори вільних радикалів. Таким чином, високий вміст флавоноїдів і фенольних фітохімічних сполук календули сприяє її антиоксидантній активності, сильній здатності поглинати радикали та надавати захисні ефекти. Група вчених досліджували антиоксидантні властивості листя та квітів календули за допомогою методів ТВА (тіобарбітурової кислоти) та FTC (тіоціанату заліза). Метод FTC розраховує кількість пероксиду, що утворюється на початковій стадії перекисного окислення лінолевої кислоти. В результаті їхніх досліджень показано, що концентрація антиоксиданту зменшується зі зменшенням значення абсорбції. У порівнянні зі звичайними вітамінами С і Е, водний екстракт пелюсток та листя показав високий рівень антиоксидантної дії на основі швидкості поглинання. Той факт, що водний екстракт пелюсток показав нижчу абсорбцію як з методами FTC, так і з ТВА, свідчить про те, що пелюстки володіють більшою антиоксидантною активністю, ніж листя.

Було показано, що сапоніни, одна з виділених активних сполук календули лікарської, виявляють антимутагенну дію. Круцеріу та ін. продемонстрували протипухлинну дію метанольних екстрактів календули за допомогою дослідження клітинної лінії. Дослідники повідомили, що екстракти календули лікарської можуть проявляти протиракову дію шляхом активації каспази 3 і каспази 7 на рівні білка, індукування апоптозу, та зниження регуляції цикліну D1, D3, A, E та кількох циклінзалежних кіназ.

Хронічні рани та уповільнене їх загоєння є серйозними медичними проблемами, які створюють складні клінічні перепони для лікарів і мають серйозні соціально-економічні наслідки. З давніх-давен трави та їх препарати

використовувалися на додаток до традиційної медицини для прискорення регенерації ран. У цьому контексті препарати (спиртові та ліпофільні), виготовлені з квітів календули лікарської, є засобами для лікування нетяжких запалень шкіри та повільно загоюваних ран. Це досягається шляхом збільшення кількості кисню та крові, що надходять до місця рани, цим самим спонукаючи організм виробляти нову тканину. Висушені пелюстки рослин календули використовуються для виготовлення настоянок, мазей і промивань для лікування легких інфекцій, саден, подряпин і опіків. Також календула лікарська сприяє підтримці шкіри зволоженою, стимулюючи вироблення колагену. Гунасекаран разом з іншими вченими продемонстрували ранозагоювальну активність календули у зимовій лінії щурів-альбіносів. Результати показали, що рослинна мазь з вмістом календули, може пригнічувати активацію макрофагів і прискорювати міграцію та проліферацію фібробластів та кератиноцитів, які відповідають за загоєння ран. Це було досягнуто шляхом зниження окислювального стресу в місці рани та запобіганню вивільненню прозапальних цитокінів.

Незважаючи на те, що протягом останніх років антибіотики відіграють значну роль у лікуванні інфекційних захворювань, спричинених грибами та бактеріями, було помічено, що за останні роки почастишали випадки появи небезпечних бактерій, стійких до антибіотиків. Через зростаючу поширеність патогенів, стійких до медикаментів, існує потреба виявити та виділити нові біологічно активні речовини, отримані з лікарських рослин, використовуючи стандартизовані та сучасні аналітичні методи. Сполуки, отримані з лікарських рослин, можуть забезпечити унікальні та відносно прості методи лікування патогенних мікроорганізмів. Екстракти календули також виявилися ефективними як антимікробні засоби.

За рахунок біологічних перевірок було виявлено, що багато природних сполук мають антипаразитарну дію, часто з надзвичайною ефективністю та високою вибірковістю. Самра та інші вчені досліджували протипротозойну активність календули. Метаноловий екстракт календули містив нову

фітоскладову під назвою (6Z,9Z)-гептадека-6,9-дієн-5,11-діон (I). Структуру I було виявлено шляхом дослідження спектрів ЯМР. Вченими були проведені тести на протипротозойні та антибактеріальні властивості. Сполука I продемонструвала помірну антитрипаносомну активність, лейшманіцидну активність проти амастиготи *L. Donovanі* і лейшманіцидну активність проти екдизону *L. Donovanі* [ 14 ].

Крім того встановлено, що календула має протигрибкові властивості. Вченими була порівняна протигрибкова активність календули з 2% розчином хлоргексидину проти *C. albicans*. Було виявлено, що порівняно з календулою хлоргексидин демонструє набагато вищу протигрибкову активність проти *C. albicans*. Однак, календула має певну протигрибкову ефективність проти *C. albicans*. [ 31 ].

### 2.3 Перспектива використання препаратів вероніки у лікуванні захворювань шкіри

В даний час рід *Veronica* належить до сімейства *Plantaginaceae*, тоді як раніше його відносили до родини *Scrophulariaceae*. Сімейство налічує 120 родів рослин з 7055 науковими назвами рослин, з яких 1614 є прийнятими назвами видів. Ці види поширені в Північній півкулі та в Австралазійському регіоні (Австралія, Нова Гвінея, Нова Зеландія), з центрами різноманітності в Західній Азії та Новій Зеландії. Більшість видів вероніки зустрічається в регіонах із середземноморським режимом опадів від моря до високих альпійських висот. Широке розмаїття рослин роду вероніки від водних до сухих степових ареалів і від рівня моря до високогірних регіонів, може бути пов'язано з широким спектром традиційного використання в цих культурах. Як приклад, *Veronica peregrina* L. корисна для лікування виразки шлунка, кровотечі, інфекцій і захворювань, пов'язаних із запальними розладами, опосередкованими макрофагами, як висвітлено в корейській традиційній медицині. Добре відомим засобом у народній медицині є чай з *Veronica spicata* L.. Види вероніки виявляють цитотоксичну та протизапальну дію. Вероніка лікарська використовується для лікування печінки, виразок, екземи, укусів



змій, загоєння ран і уражень шкіри в балканській традиційній медицині. Види вероніки використовуються в народній медицині для лікування кровохаркання, ревматизму, грижі, ларингофарингіту, а також захворювань легенів і дихальних шляхів (наприклад, від кашлю або як відхаркувальний засіб). Також вони мають протицингові та сечогінні властивості, а також ранозагоювальні. Три види вероніки, а саме *V. officinalis*, *Veronica chamaedrys* L. і *Veronica herba*, використовуються в традиційних австрійських рослинних лікарських засобах. Вероніка лікарська є популярною рослиною, яка використовується як комерційний рослинний продукт у багатьох європейських країнах. Різні складові вероніки використовуються для загоєння ран і проти ревматичних болів та як сечогінний засіб у турецькій народній медицині [24]. Трава вероніки лікарської містить глікозиди аукубін і вероніцин, ефірну олію, дубильні й гіркі речовини, сапоніни, органічні кислоти (яблучну, лимонну і молочну), флавоноїди, вітамін С (230 мг %) тощо [25].

Основними фенольними сполуками, охарактеризованими у вероніці лікарській були ферулова кислота, п-кумарова кислота, лютеолін, апігенін, кверцитрин, гіспідулін, кверцетин і стерин  $\beta$ -ситостерин. Деякі з цих сполук (ферулова кислота, кумарова кислота, лютеолін та апігенін) також були виявлені в *V. teucrium* L. і *V. orchidea* Crantz. Аглікони еупаторин, гіспідулін і еупатілін також були вперше виявлені в роду *Veronica*, головним чином після гідролізу, що свідчить про наявність глікозильованих форм. Еупатілін був знайдений тільки в екстрактах *V. orchidea*.

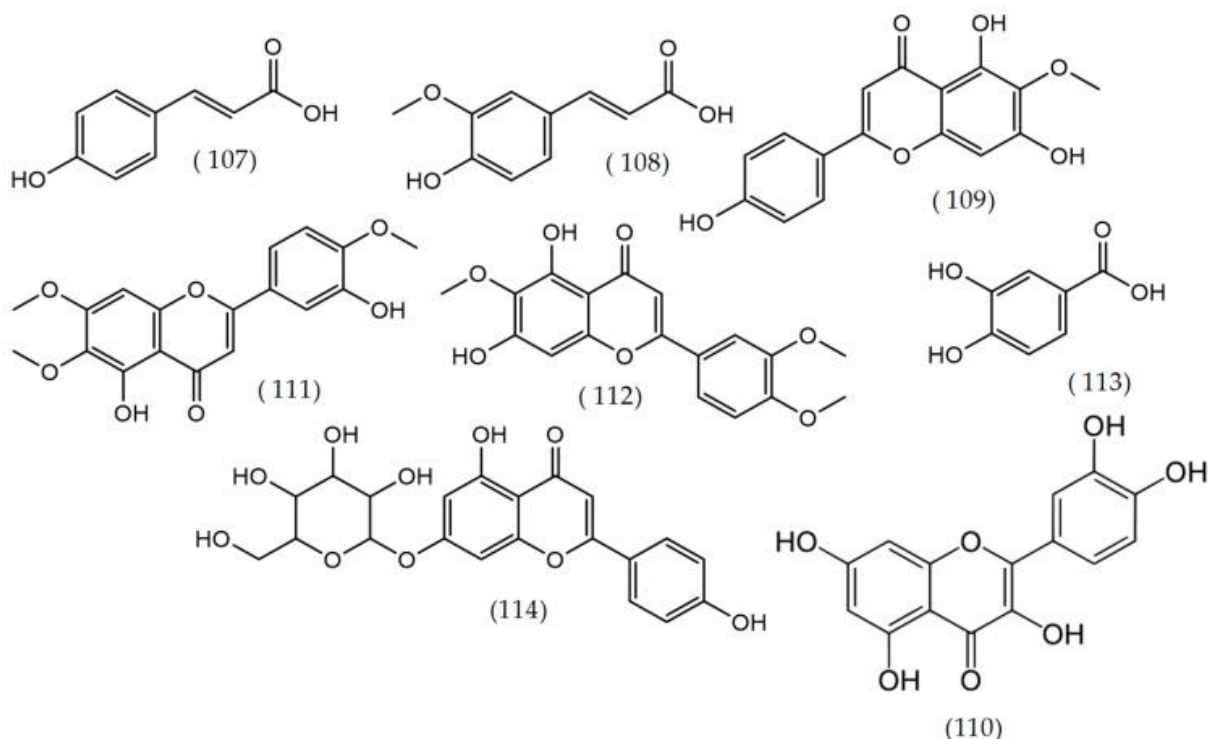


Рисунок 2.3. Структури хімічних сполук, знайдених у кількох видах вероніки: вероніка лікарська, вероніка рожевата вероніка війчаста: 107 – *p* - кумарова кислота, 108 - ферулова кислота, 109 – гіспідулін, 110 – кверцетин, 111 – еупаторин, 112 – еупатілін, 113 – 3,4-дигідроксибензойна кислота, 114 – кверцитрин [25]

З лікувальною метою використовують надземну частину, яку заготовляють під час цвітіння рослини. Траву зрізають на висоті 7-10 см від землі. Сушать у теплих, сухих, добре провітрюваних приміщеннях або на горищі, розстилаючи тонким шаром на марлі або чистому папері. Не рекомендується сушити надворі, навіть у затінку. Сировину зберігають у застелених папером дерев'яних ящиках, у сухих приміщеннях з гарною вентиляцією.

Існує декілька традиційних застосувань роду вероніки, які можуть бути пов'язані з антимікробними властивостями. У традиційній китайській медицині ці види використовуються як відхаркувальні, тонізуючі, загальнозміцнюючі засоби, а також для лікування грипу та інших респіраторних захворювань. У румунській медицині надземні частини

вероніки відомі своїми ранозагоювальними властивостями, а також використовуються для лікування кашлю та катару. Незважаючи на їх широке використання в народній медицині, інформації про антимікробну дію недостатньо. Лише кілька досліджень підтвердили, що деякі види вероніки демонструють помітну біоактивність, таку як протигрибкову антибактеріальну та противірусну дію.

Незважаючи на те, що види вероніки традиційно використовуються через їх антибактеріальний ефект, є лише кілька досліджень, які показали його сильний антибактеріальний ефект. Антибактеріальна активність проти грам негативних і грампозитивних видів залежить від типу екстракту (виду, використаного розчинника, екстрагованої частини тощо). Досліджувалися екстракти з етилацетатом, метанолом або водою дифузійним методом та методом мікророзведення. В ході дослідження виявлено, що бактеріальні штами, використані в дослідженні, чутливі до метанольного та етилацетатного екстрактів із значеннями мінімальної інгібуючої концентрації від 1,25 до 5 мг/мл за допомогою методу мікророзведення, тоді як водні екстракти були неактивними. Екстракти, отримані з листя, показали більші зони інгібування порівняно з квітами *V. spicata*, що вказує на сильнішу антимікробну активність. Інші вчені, використовуючи метод мікророзведення, досліджували антибактеріальну дію метанольного екстракту *V. urticifolia* проти грамнегативних бактерій, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, і *Pseudomonas aeruginosa*, а також грампозитивних бактерій *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* та *L. monocytogenes*. Після вимірювання мінімальної бактерицидної концентрації і значень мінімальної інгібуючої концентрації було виявлено, що найбільш чутливим мікроорганізмом є *Staphylococcus aureus*. Протистафілококовий ефект зумовлений основною фенольною сполукою актеозидом, яка може пригнічувати включення лейцину та порушувати синтез білка. Такі ж антистафілококові ефекти були виявлені в інших дослідженнях. Інші хімічні сполуки також можуть відповідати за цю антибактеріальну активність, наприклад,  $\beta$ -ситостерин, стигмастерин, кампестерол, гіспідулін і

флавоноїди. Ці результати важливі для здоров'я людини, оскільки *S. Aureus* є збудником, який важко піддається лікуванню з розвитком стійкості до антибіотиків. У зв'язку з цим для вирішення цієї проблеми корисні природні альтернативні методи лікування. Інші дослідження показали антибактеріальну активність метанолу, етанолу або водних екстрактів *Veronica orchidea* Crantz, *Veronica urticifolia* Jacq., *V. persica* та *Veronica montana* L. проти грамнегативних і грампозитивних бактерій.

Таблиця 2.4

### Антимікробна активність різних видів вероніки

| Види<br><b>Veronica</b>           | Частина<br>рослини | Екстракт                             | Ефект                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Veronica spicata</i> L.        | Стебла і квіти     | Етилацетатний і етаноловий екстракти | Значення МІК становили від 1,25 до 5 мг/мл проти <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Micrococcus flavus</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Bacillus cereus</i> і <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>Veronica urticifolia</i> Jacq. | Надземні частини   | Метаноловий екстракт                 | Найбільш чутливим мікробом був <i>Staphylococcus aureus</i> зі значенням МІК, що становив 7,5 мг/мл                                                                                                                                                        |
| <i>Veronica lycica</i> E. Lehm.   | Надземні частини   | Метаноловий екстракт                 | Антимікробну активність визначали проти <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Proteus</i>                                                                                                           |

|                                                                                |                  |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                |                  |                         | vulgaris, B. cereus, Mycobacterium smegmatis, L. monocytogenes, Micrococcus luteus, Rhodotorula rubra, Kluyveromyces fragilis, Candida albicans. Проти цих досліджуваних мікроорганізмів спостерігався слабкий антимікробний ефект                                                                                       |
| Veronica anagallis-aquatica L.                                                 | Надземні частини | Метаноловий екстракт    | Екстракти були протестовані проти двох штамів дріжджів та п'яти штамів бактерій. В ході дослідження продемонстровано значне пригнічення порівняно з позитивним контролем (гентаміцин)                                                                                                                                    |
| Veronica teucrium L.,<br>Veronica orchidea Crantz,<br>Veronica officinalis L., | Надземні частини | 70% етанольний екстракт | Використовували два штами анаеробних бактерій: Fusobacterium nucleatum та Peptostreptococcus anaerobius. V. teucrium і V. orchidea показали вищу активність (МІК = 31,25 мг/мл і МВС = 62,5 мг/мл), ніж V. officinalis (МІК і МВС = 62,5 мг/мл), причому найбільш чутливим штамом виявився Peptostreptococcus anaerobius |

Продовж. табл. 2.4

|                                          |                  |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------|------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| V. officinalis, V. teucrium, V. orchidea | Надземні частини | 70% етанольний екстракт  | Було використано вісім штамів бактерій: Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Listeria monocytogenes, Listeria ivanovii, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis, Escherichia coli та Salmonella typhimurium. Найбільш чутливими штамми були Staphylococcus aureus, Listeria ivanovii та Listeria monocytogenes зі значеннями МІК від 3,9 до 15,62 мг/мл. |
| Veronica persica Poir                    | Надземні частини | 70% метанольний екстракт | Екстракт V. persica продемонстрував протигрибковий ефект проти Aspergillus niger та Candida albicans у концентрації 300 мкг/мл екстракту.                                                                                                                                                                                                                         |

У 2005 році Dulger і Ugurlu оцінили антимікробну активність метанольних екстрактів, отриманих з ендемічних представників Plantaginaceae з Туреччини, в тому числі Veronica lycica E. Lehm. Антимікробну активність визначали у S. aureus, E. coli, Klebsiella pneumoniae, B. cereus, P. aeruginosa, Proteus vulgaris, Mycobacterium smegmatis, L. monocytogenes, Micrococcus

*luteus*, *Candida albicans*, *Kluyveromyces fragilis* та *Rhodotorula rubra* за допомогою методу дискової дифузії. У цьому випадку *V. lycica* мав слабку антимікробну дію проти досліджуваних мікроорганізмів. *V. anagallis-aquatica* було протестовано за допомогою аналізу дифузії в лунках агару проти двох штамів дріжджів та п'яти бактеріальних. Жоден із екстрактів цього виду вероніки не виявив значного інгібування порівняно з позитивним контролем (гентаміцин).

Крім того визначено антимікробну активність виділених сполук. У дослідженні, проведеному Моканом та іншими вченими, *V. officinalis*, *V. orchidea* і *V. teucrium* були відібрані з природної флори Румунії та досліджені їх антимікробну та антиоксидантну активність проти штамів анаеробних бактерій з акцентом на ізольовані сполуки, хлорогенову та кавову кислоти. *V. teucrium* і *V. orchidea* показали вищу активність (МІК = 31,25 мг/мл і МВС = 62,5 мг/мл), ніж *V. officinalis* (МІК і МВС 62,5 мг/мл), причому найбільш чутливим штамом був *Peptostreptococcus anaerobius*. Усі проаналізовані види містили як хлорогенову, так і кавову кислоти, де найбільшим джерелом кавової кислоти був *V. officinalis*, а найбільшу кількість хлорогенової кислоти було виділено у *V. teucrium*. Інші дослідження продемонстрували протигрибковий ефект видів вероніки. Мокан та інші вчені досліджували протигрибкові властивості *V. persica* проти *Penicillium hirsutum* та *Aspergillus niger* за допомогою дифузиметричного методу. Протигрибковий ефект був вищим для *A. niger*, ніж для *P. hirsutum*, і це пов'язано з фенольними сполуками. Використовуючи той самий метод, протигрибкові ефекти екстракту *V. persica* проти *Candida albicans* та *A. Niger* були продемонстровані в іншому дослідженні. В ході дослідження було показано, що найвищий протигрибковий ефект для обох грибкових патогенів був отриманий при концентрації 300 мкг/мл екстракту. Ряд інших вчених продемонстрували в іншому дослідженні протигрибковий ефект метанольного екстракту *V. spicata* при значеннях мінімальної інгібуючої концентрації від 1,25 мг/мл до 5 мг/мл. Крім того, метанольний екстракт, виготовлений лише з листя *V. spicata*, також

мав ефект проти дерматофіту *Microsporum gypseum*. Завдяки цим позитивним результатам можна дійти висновку, що вероніка є гарною природною терапевтичною альтернативою для неускладнених грибкових інфекцій. Знайдена нова біологічна властивість *V. persica*, тобто противірусна активність (проти вірусів простого герпесу HSV1 і HSV2), була висвітлена в наступному дослідженні вчених. У цьому дослідженні етаноловий екстракт *V. persica* тестували на клітинах, що були інфіковані обома типами вірусів. Найсильніша противірусна активність була виявлена у фракції 80% метанольного екстракту *V. persica* під час і після інфікування клітин вірусами. Тобто екстракт мав вплив на внутрішньоклітинне проникнення вірусу та інгібування вірусної внутрішньоклітинної реплікації ендегенних вірусів герпесу. На відміну від HSV2, HSV1 був більш чутливим до дії метанольної фракції. Крім того, фракція 80% метанольного екстракту *V. persica*, що вводиться в клітини одночасно з ацикловіром (противірусним препаратом), показала синергічний ефект у зменшенні утворення бляшок вірусами герпесу. Ця противірусна дія вказує на корисність екстракту *V. persica* у поєднанні з різними противірусними препаратами (наприклад, ацикловіром) для зменшення тяжкості симптоматичних епізодів оральної герпетичної інфекції, яка рецидивує, коли імунна система слабка. Крім того, у нещодавньому дослідженні, яке проводили вчені, *in vivo* та *in vitro* була оцінена чутливість *Leishmania major* до екстракту *V. persica*. Протилейшманіальну активність рослинного екстракту вони досліджували на культурі *L. major* промастигот і у мишей. Дослідження *in vitro* показали високу та залежну від дози інгібіторну активність рослинного екстракту, яка здатна зменшити час виживання промастигот в залежності від концентрації. Наприклад, спостерігалось зменшення часу виживання промастигот до 10% при 750 мкг/мл після 72 годин експозиції. Крім того, було виявлено значний вплив екстрактів *V. persica* *in vivo* на прискорення процесу загоєння, а також на зниження загального тягара захворювання на тваринній моделі шляхом індукції виробництва оксиду азоту в клітинах макрофагів. Всі види вероніки є гарними джерелами фітохімічних



речовин із потужною антиоксидантною дією. Екстракти з кількох видів були протестовані *in vitro* за допомогою кількох методів, таких як очищення перекисом водню та блеоміцин-залежний тест на пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), фосфомолібдатний метод, аналіз здатності поглинання кисневих радикалів, тест антиоксидантної дії, що відновлює залізо. Антиоксидантний потенціал різних екстрактів, отриманих із надземних квітучих частин трьох видів вероніки, *V. jacquinii*, *V. teucrium* та *V. urticifolia*, оцінювався *in vitro* за активністю поглинання вільних радикалів і аналізу антиоксидантної активності, що відновлює залізо (від 0,97 до 4,85 ммоль  $\text{Fe}^{2+}$ /г). Екстракти *V. spicata*, отримані різними розчинниками (метанол, етилацетат та вода), також продемонстрували ефект поглинання вільних радикалів, особливо метанольний. Вероніка володіє антиоксидантною активністю через вміст у ній іридоїдів і фенольних кислот. Метаболіти рослинного походження є корисними джерелами нових протиракових лікарських препаратів зі зниженою цитотоксичністю та підвищеною активністю. Більше 60% сучасних лікарських засобів із доведеними протипухлинними властивостями походять із рослин. Екстракти, отримані з надземних частин різних видів вероніки, повсюдно використовуються як народна медицина для лікування раку.

Настій вероніки лікарської має полівалентні властивості. Він сприяє видаленню слизистих виділень з дихальних шляхів (відхаркувальна дія), посилює апетит, стимулює діяльність залоз травного каналу, виявляє протизапальний, знеболюючий, протиспазматичний, антисептичний, антитоксичний, фунгіцидний, депуративний, кровоспинний та ранозагоювальний вплив. Його вживають при хворобах, викликаних простудою, бронхіальною астмою, охрипlostю, туберкульозі легень, гематурії, внутрішніх кровотечах, у клімактеричному періоді, при безсонні, нервовому виснаженні, ревматизмі. Особливо допомагає настій вероніки лікарської при висипах на шкірі, екземі, піодермії. Досить добрий ефект цей препарат дає при хронічному гепатохолециститі, жовтяниці та сольовому діатезі. Ним здавна

успішно лікують людей, які постраждали від укусів гадюк та скажених тварин. Настій і відвар вероніки застосовують для обмивань і місцевих ванн при різних хворобах шкіри: вуграх, гнояках, сверблячих висипах, грибкових захворюваннях, пораненнях та опіках [26].

#### 2.4 Олія чайного дерева у дерматології

Олія чайного дерева - це ефірна олія, отримана з рослини *M. Alternifolia*. В основному листя вносять свій внесок у компоненти олії чайного дерева, незважаючи на те, що всю надземну частину збирають і перетворюють на біомасу. Компоненти олії чайного дерева витягуються шляхом дистиляції з водяною парою. Отримана ефірна олія має унікальний і виразний лікарський камфорний запах.

Одними з перших націй, що мають довгу історію використання рослини чайного дерева в лікувальних цілях, яку практикують і сьогодні є Австралійці. Найдавніша письмова згадка про його використання австралійцями була знайдена людьми у північній частині Нового Південного Уельсу. Вони використовували його для лікування укусів комах, інфекцій верхніх дихальних шляхів, ран та опіків. В 1925 році було описано лікувальну цінність ефірної олії чайного дерева, хоча перший офіційний австралійський звіт про її використання в західній медицині був у статті 1930 року, де було описано, що вона має неймовірні антисептичні та ранозагоювальні властивості. Відповідно до монографії ЕМА, олія чайного дерева добре відома як традиційний рослинний лікарський засіб для лікування невеликих фурункулів (легких акне і фурункулів); лікування невеликих поверхневих ран і укусів комах; симптоматичне лікування незначного запалення слизової оболонки порожнини рота; полегшення свербіжу та подразнення у випадках легкого мікозу стопи. У монографії ВООЗ про олію чайного дерева зазначено, що основні терапевтичні показання, засновані на доказах, включають симптоматичне лікування поширених шкірних захворювань (наприклад, лишай стопи, акне, фурункульоз та оніхомікоз), а також вагініту. Однак використання олії чайного дерева при запальних захворюваннях порожнини

рота, включаючи гінгівіт, стоматит і тонзиліт, описується як народна медицина через відсутність експериментальних або клінічних даних. Так як дані про безпеку використання олії чайного дерева відсутні, через це її протипоказано особам із підвищеною чутливістю до діючої речовини або каніфолі, вагітним, особам, які намагаються завагітніти, годуючим грудьми, або особам віком до 12 років. Застосовувати очним, пероральним, вушним або інгаляційним шляхом не рекомендовано, незважаючи на те, що олія чайного дерева вважається безпечною для місцевого застосування в концентраціях менше 15%. За даними дослідженнями, були показані позитивні переваги олії чайного дерева проти низки бактерій, грибків і найпростіших. У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що олія чайного дерева має антимікробну дію широкого спектру, а також протівірусну та протигрибкову дію, а також покращує периферичний кровотік. Крім того було визначено, що олія чайного дерева змінює цілісність і проникність клітинної стінки бактерій, пригнічує клітинне дихання та змінює здатність клітин підтримувати гомеостатичні умови, пригнічуючи функції, пов'язані з реплікацією та ростом клітин [27].

Таблиця 2.5

**Фітохімічний склад ефірної олії *Melaleuca alternifolia* (олії чайного дерева)**

| Основні компоненти | <i>Melaleuca alternifolia</i><br>ЕО (%) |
|--------------------|-----------------------------------------|
| терпінен-4-ол      | 35,88                                   |
| 1,8-цинеол         | 4,07                                    |
| γ-терпінен         | 19,65                                   |
| α-терпінен         | 8,64                                    |
| p-цимол            | 4,61                                    |

Виявлено, що олія чайного дерева містить терпінен-4-ол (35,88%) і  $\gamma$ -терпінен (19,65%), а потім низький відсоток  $\alpha$ -терпінену (8,64%), p-цимолу (4,61%) і 1,8-цинеол (4,07%).

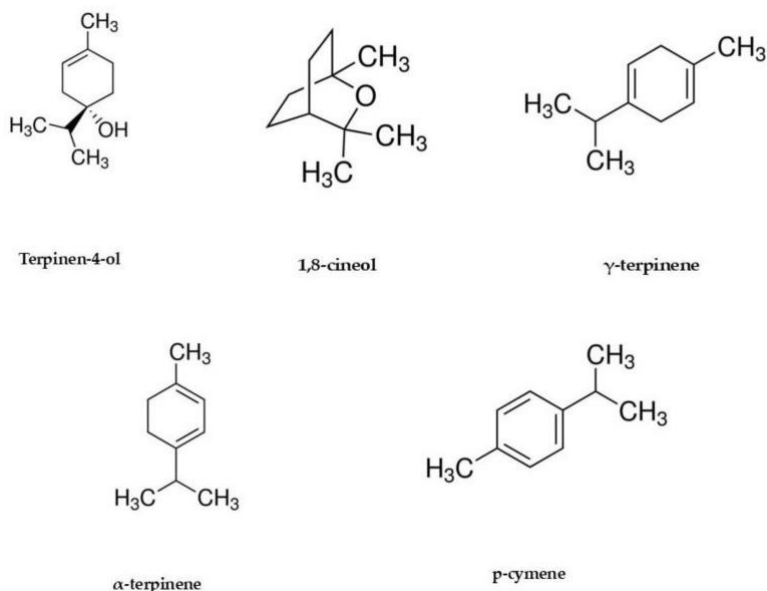


Рисунок 2.4. Хімічна будова виділених сполук [28]

Дослідження, проведені в галузі дерматології, були опубліковані з 1990 по 2022 рік і проводилися в Австралії, Німеччині, Ірані, Бразилії, Кореї.

Фармакологічними дослідженнями встановлена ефективність застосування олії чайного дерева при лікуванні вульгарних вугрів, себореюного дерматиту, лупи, а також виявлена її користь при загоєнні ран, запаленні та фотоушкодженні шкіри [ 27 ].

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Встановлено, що календула використовується для лікування багатьох заворювань, вона виявляє цитотоксичний ефект і здатна пригнічувати ріст пухлини. Також вона функціонує як антимікробний, антиоксидант, антисептичний, протизапальний, протівірусний, гепатопротекторний та протидіабетичний засіб. Її використовують місцево для лікування різних станів, включаючи запалення шкіри, відкриті та рвані рани, які кровоточать.

2. Показано, що вероніка є цінним джерелом біологічно активних речовин. Її екстракти виявляють антиоксидантну, антимікробну, протигрибкову, протизапальну, протиракову дії, а також інгібуючий потенціал на ацетилхолінестеразу, тирозиназу, ліпоксигеназу та ксантиноксидазу. Доведено доцільність її використання у терапії різнокольорового лішаю

3. Доведено безпеку використання для місцевого застосування олії чайного дерева, показано її антимікробні, протизапальні та знеболюючі властивості.

### РОЗДІЛ 3

## РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬГЕЛЮ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ КАЛЕНДУЛИ, ЕКСТРАНТУ ВЕРОНІКИ ТА ОЛІЇ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА ДЛЯ ТЕРАПІЇ РІЗНОКОЛЬОРОВОГО ЛИШАЮ

### 3.1 Визначення розчинності екстрактів вероніки та календули

Були проведені дослідження з впливу таких поверхнево-активних речовин як Спан-80, ПЕО-400, Твін-20 та Твін-80 на розчинність екстракту вероніки, для того щоб визначити шлях введення екстракту до емульгелю (рис. 3.1 – 3.4).

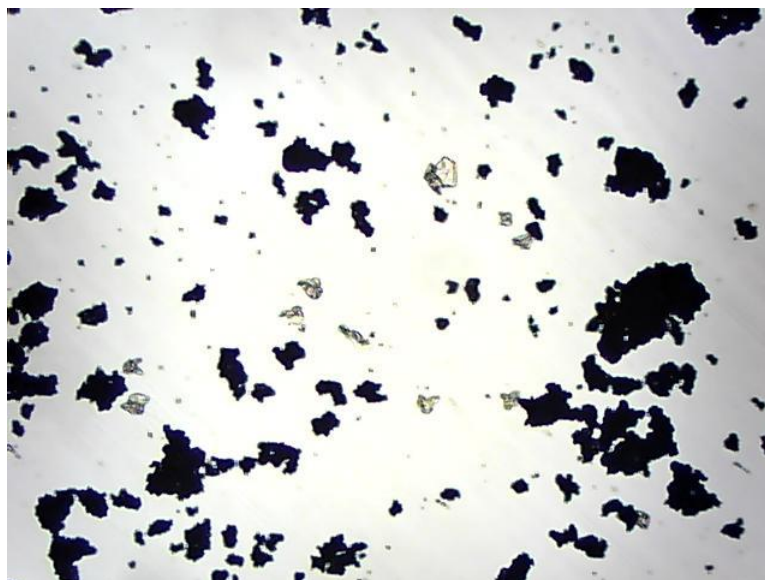


Рисунок 3.1. Фотографія екстракту вероніки та Спан-80

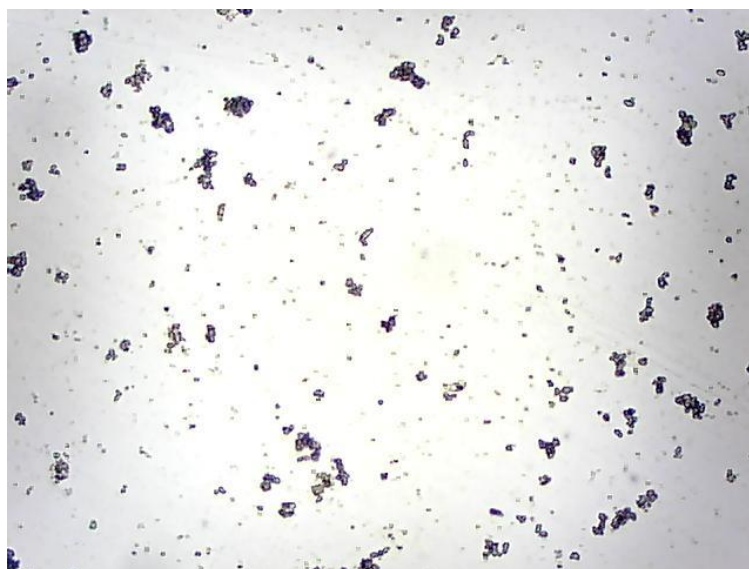


Рисунок 3.2. Фотографія екстракту вероніки та ПЕО-400

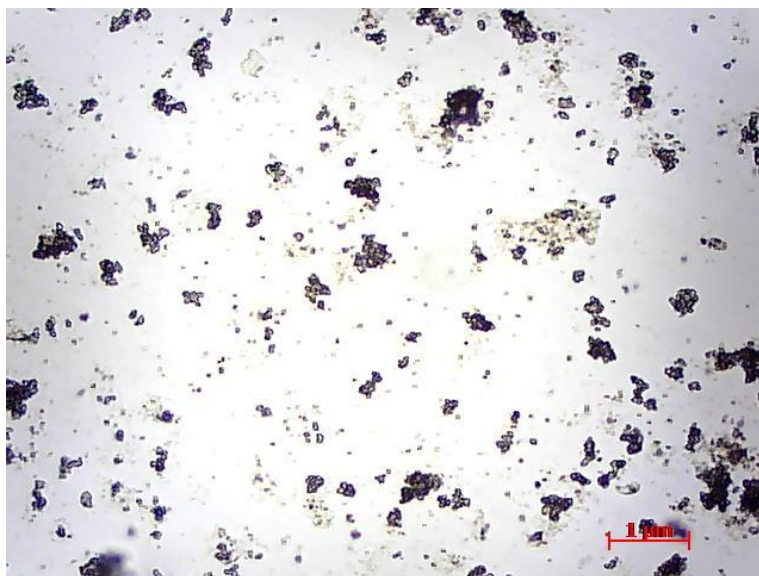


Рисунок 3.3. Фотографія екстракту вероніки та Твін-20

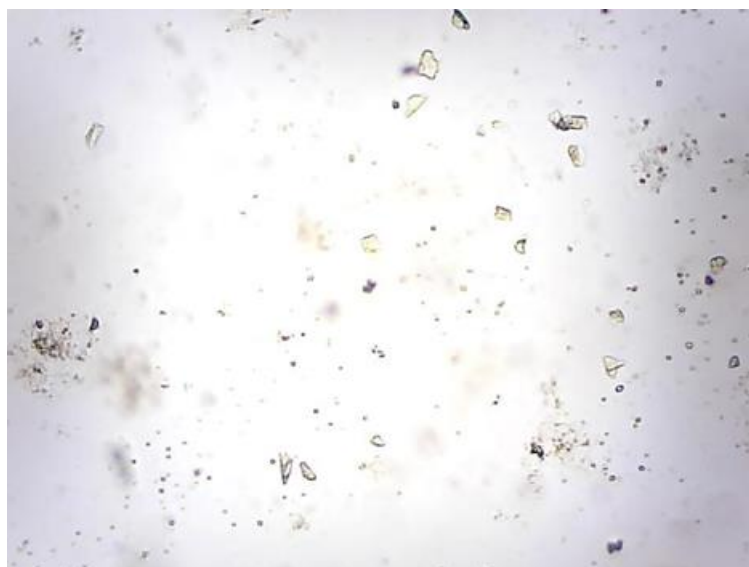


Рисунок 3.4. Фотографія екстракту вероніки та Твін-80

Як видно з фотографій 3.1 – 3.4, максимальна розчинність екстракту вероніки спостерігалася в Твіні-80 і ПЕО-400 порівняно з іншими системами, що містить Твін-20, Спан-80. Аналогічні дослідження були проведені для екстракту календули (рис. 3.5 – 3.8).

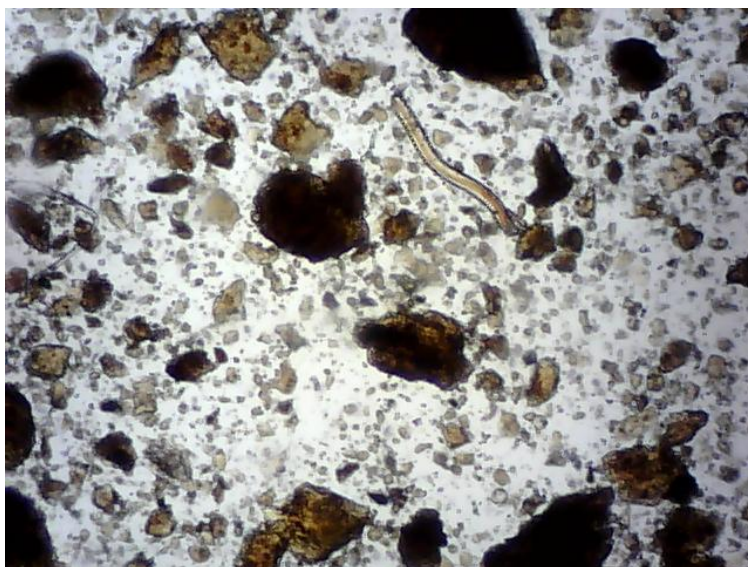


Рисунок 3.5. Фотографія екстракту календули та Спан-80



Рисунок 3.6. Фотографія екстракту календули та ПЕО-400

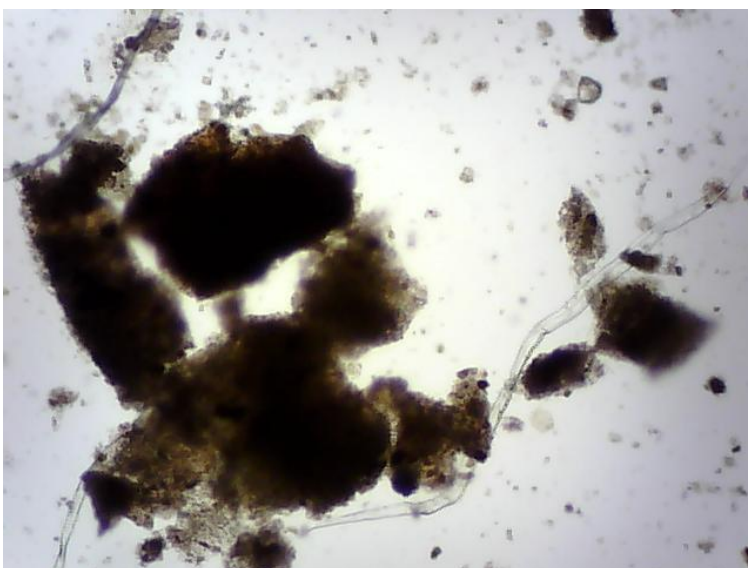


Рисунок 3.7. Фотографія екстракту календули та Твін-20



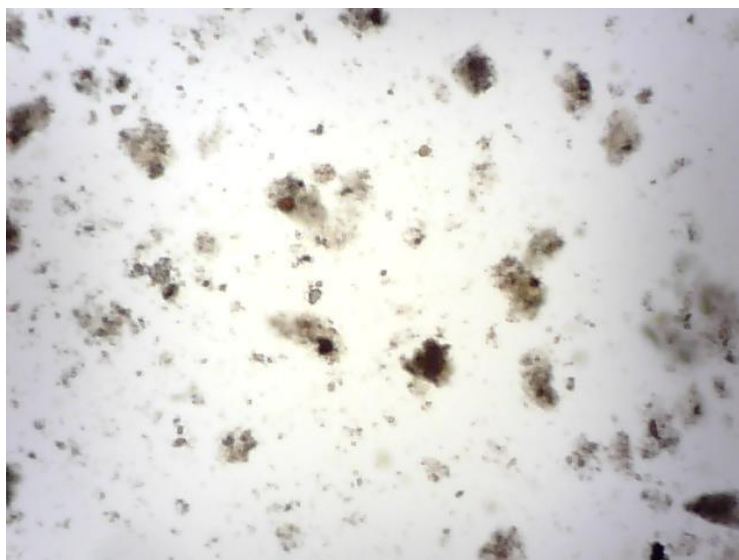


Рисунок 3.8. Фотографія екстракту календули та Твін-80

Як видно з рисунків 3.5 – 3.8, максимальна розчинність екстракту календули, так само як і екстракту вероніки, спостерігалася в Твіні-80 і ПЕО-400 порівняно з іншими системами, що містить Твін-20, Спан-80.

Узагальнена розчинність екстрактів вероніки та календули в різних поверхнево-активних речовинах представлена на рис. 3.9.

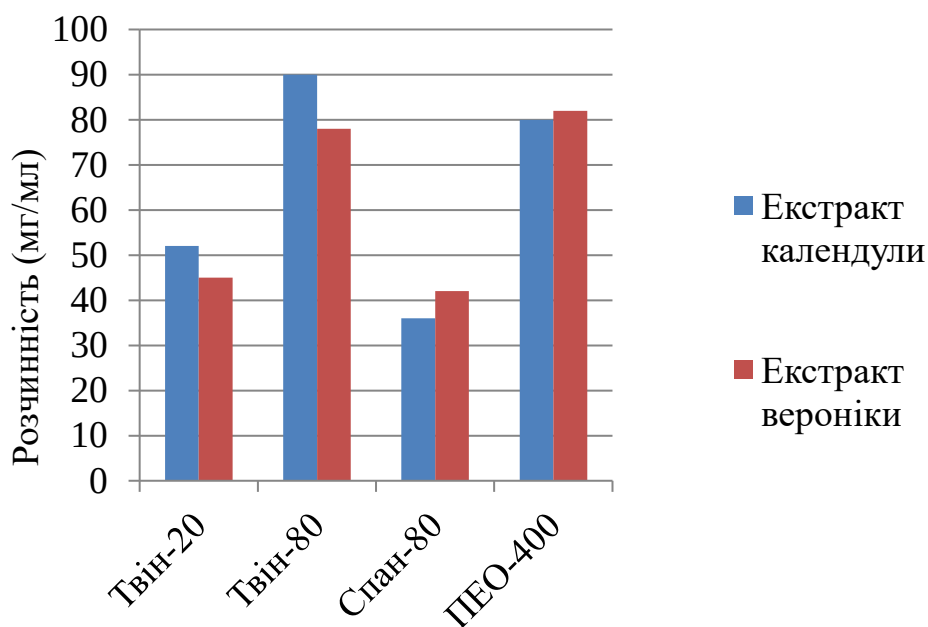


Рисунок 3.9. Розчинність екстрактів вероніки та календули в різних поверхнево-активних речовинах.

Отже, для подальших досліджень були обрані Твін-80 та ПЕО-400.

Щоб вивчити вплив співвідношення Твіну-80 і ПЕО-400 на процес емульгування, було виготовлено 5 зразків з різними пропорціями Твіну-80 і ПЕО-400 (рис. 3.10). В зразку №1 відбулось розшарування, а зразки №2 і №3 виявились каламутними, що можна пояснити збільшенням концентрації Твіну-80. Більш однорідні і стабільні емульсії були у зразках №4 та №5, що можна пояснити більшим вмістом ПЕО-400.

Отже, на підставі проведених досліджень був обраний зразок №4, який складався з ПЕО-400 і Твіну-80 в співвідношенні 2:1.

### 3.2. Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості емульгелю з екстрактами вероніки та календули

Для подальших досліджень були розроблені зразки емульгелю з екстрактами вероніки та календули, де в якості антиоксиданта використовувався натрію метабісульфіт, як гелеутворювач - карбопол 940 (табл. 3.1).

Зразки готувалися наступним чином: спочатку приготували емульсію, потім гель та отримані дві субстанції сполучили.

Приготування емульсії: на першому етапі отримали емульсію шляхом змішування масляної та водної фаз. Водну фазу готували шляхом додаванням Твіну-80 та Спану-60 до дистильованої води та перемішуванням протягом 3–5 хв. Далі зважені кількості екстрактів вероніки та календули змішували з ½ частиною ПЕО-400 та наважкою пропіленгліколю, додали антиоксидант, ретельно перемішували, додали другу половину наважки ПЕО-400 і суміш змішали з розчином дистильованої води, Твіну-80 та Спану-60. Олію чайного дерева розчиняли в етанолі 95% та додавали до водної фази при температурі 70 °С при постійному перемішуванні. Гомогенізацію проводили при швидкостях 100 об/хв., 150 об/хв., 200 об/хв.

Включення двох емульгаторів Спан-60 і Твін-80 до складу емульгелю базується на обґрунтованому використанні їх синергічних ефектів для досягнення стабільної емульсії і бажаних реологічних властивостей.

Поєднуючи ці емульгатори, відбувається оптимізація процесу емульгування, підвищення стабільності емульсії, покращення зовнішнього вигляду лікарського засобу, ефективності та стабільності складу емульгелю.

Приготування гелю: карбопол 940 диспергували в дистильованій воді при постійному перемішуванні на помірній швидкості і витримували протягом ночі для утворення густої гелевої сітки. рН доводили до 5,5 додаванням кількох крапель триетаноламіну.

Приготування емульгелю: емульсію вводили в гелеву основу у співвідношенні 1:1 при безперервному перемішуванні при 150 об/хв протягом 15 хвилин, до тих пір, поки не утворилася в'язка гелева структура.

На першому етапі зразки піддавали органолептичному контролю. Зовнішній вигляд зразків оцінювався візуально на чорному фоні на наявність механічних включень, забарвленість, прозорість. Результати досліджень свідчать, що всі зразки були жовтуватими, напівпрозорими, не мали наявності седиментації. Зразки, які були гомогенізовані при швидкості змішувача 200 об/хв. мали пухирці повітря, а зразки, які були отримані за допомогою 100 об/хв. мали неоднорідний розподіл допоміжних речовин у об'ємі зразку. Тому, для подальших досліджень була обрана швидкість змішувача – 150 об/хв.

Далі було досліджено значення водневого показника зразків емульгелю з екстрактами вероніки та календули і олією чайного дерева (табл. 3.2). рН є одним з найважливіших показників якості емульгелю. Під час приготування зразків мета полягала в тому, щоб приготувати їх з рН, близьким до природного рН поверхні шкіри, який становить приблизно 5,5. Нейтралізований карбопол 940 має діапазон рН 2,5–3,5 залежно від концентрації полімеру. Отже, додавання триетаноламіну необхідне для підвищення значення цього показника до 5,5–6,0 і для отримання стабільної гелевої структури. Цей показник вимірювали у 10 % розчинах зразків за допомогою потенціометру.

[illegible]

Таблиця 3.2

**Значення водневого показника зразків емульгелю**

| Зразок | Зовнішній вигляд          | pH (середнє значення $\pm$ SD) |
|--------|---------------------------|--------------------------------|
| №1     | жовтуватий, напівпрозорий | $5,77 \pm 0,05$                |
| №2     | жовтуватий, напівпрозорий | $5,93 \pm 0,03$                |
| №3     | жовтуватий, напівпрозорий | $5,85 \pm 0,04$                |
| №4     | жовтуватий, напівпрозорий | $5,62 \pm 0,02$                |
| №5     | жовтуватий, напівпрозорий | $5,57 \pm 0,07$                |
| №6     | жовтуватий, напівпрозорий | $5,59 \pm 0,07$                |
| №7     | жовтуватий, напівпрозорий | $5,86 \pm 0,03$                |
| №8     | жовтуватий, напівпрозорий | $5,78 \pm 0,04$                |
| №9     | жовтуватий, напівпрозорий | $5,66 \pm 0,02$                |
| №10    | жовтуватий, напівпрозорий | $5,85 \pm 0,04$                |

Як видно з таблиці 3.2 значення водневого показника усіх зразків знаходиться в діапазоні 5,5-6,0, що свідчить про можливість подальшого їх дослідження.

Не менш важливим показником є рівномірний розподіл активного інгредієнту. Вміст екстрактів вероніки та календули у складі зразків визначали спектрофотометрично наступним чином. 20 мг зразку вміщували в мірну колбу об'ємом 20 мл і розчиняли в 10 мл метанолу, доводили метанолом до мітки. Визначення проводили 1 мл отриманого розчину за допомогою спектрофотометру (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Вміст екстрактів вероніки та календули у складі емульгелю**

| Зразок | Вміст екстрактів вероніки та календули (%)<br>(середнє значення $\pm$ SD) |
|--------|---------------------------------------------------------------------------|
| №1     | 98,73 $\pm$ 0,25                                                          |
| №2     | 98,94 $\pm$ 0,23                                                          |
| №3     | 99,10 $\pm$ 0,22                                                          |
| №4     | 99,36 $\pm$ 0,15                                                          |
| №5     | 99,63 $\pm$ 0,18                                                          |
| №6     | 99,95 $\pm$ 0,12                                                          |
| №7     | 99,76 $\pm$ 0,26                                                          |
| №8     | 99,44 $\pm$ 0,19                                                          |
| №9     | 99,36 $\pm$ 0,13                                                          |
| №10    | 99,17 $\pm$ 0,17                                                          |

Згідно результатів, які наведені у таблиці 3.3, можна зробити висновок, що вміст екстрактів вероніки та календули у складі зразків емульгелю для місцевого застосування складало від 98,73% до 99,95 %. Це свідчить про рівномірний розподіл активного фармацевтичного інгредієнту у всьому об'ємі зразку, що в свою чергу дозволяє підтвердити позитивний вплив допоміжних речовин на АФІ.

Також було проведено дослідження з визначення показників в'язкості виготовлених зразків (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Показники в'язкості емульгелю з екстрактами вероніки та  
календули**

| <b>Зразок</b> | <b>В'язкість (сП) (середнє значення <math>\pm</math> SD)</b> |
|---------------|--------------------------------------------------------------|
| №1            | 73,8 $\pm$ 0,10                                              |
| №2            | 84,9 $\pm$ 0,04                                              |
| №3            | 87,5 $\pm$ 0,05                                              |
| №4            | 75,5 $\pm$ 0,10                                              |
| №5            | 99,6 $\pm$ 0,02                                              |
| №6            | 238,3 $\pm$ 0,05                                             |
| №7            | 225,5 $\pm$ 0,01                                             |
| №8            | 243,7 $\pm$ 0,07                                             |
| №9            | 370,1 $\pm$ 0,01                                             |
| №10           | 435,0 $\pm$ 0,07                                             |

Отже, на підставі проведених досліджень по визначенню структурно-механічних властивостей емульгелю для подальшої роботи були обрані зразки №6, №7, №8.

Було мікроскопічно досліджено вигляд емульгельних зразків №6, №7, №8 (рис. 3.11). Наявність масляних крапель емульгелю можна чітко побачити, які діють як резервуар для ліпофільних препаратів, а тривале вивільнення препарату проявляється складною структурою гелю, що робить емульгель ідеальним носієм для доставки ліків.

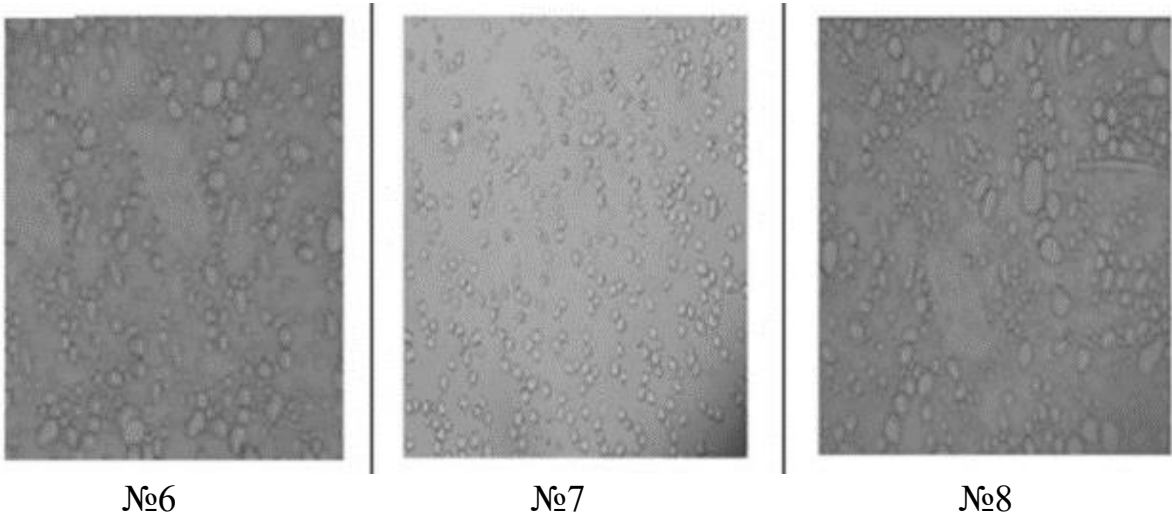


Рисунок 3.11. Мікроскопічний вигляд емульгельних зразків №6, №7, №8.

На наступному етапі була досліджена стабільність обраних зразків (табл. 3.5). Емульгелі перевіряли візуально на поділ фаз, відсутність зміни забарвлення, однорідність вмісту протягом трьох місяців кожного місяця від початку експерименту.

Таблиця 3.5

**Результати дослідження стабільності емульгелю з екстрактами вероніки та календули**

| Зразок | Термін, місяць                                  |   |   |                                       |
|--------|-------------------------------------------------|---|---|---------------------------------------|
|        | 0                                               | 1 | 2 | 3                                     |
| №6     | Жовтуватий, однорідний, без осаду та поділу фаз | X | X | X                                     |
| №7     | Жовтуватий, однорідний, без осаду та поділу фаз | X | X | X                                     |
| №8     | Жовтуватий, однорідний, без осаду та поділу фаз | X | X | Незначний жовтий осад та опалесценція |

Примітка: X – без змін.



Згідно з результатами, що наведені у табл. 3.5 зразок №8 вилучається з подальших досліджень, бо по закінченню експерименту мав жовтий осад та опалесценцію, що можна пояснити відсутністю у складі емульгелю антиоксиданта. Зразки №6 та №7 підлягають подальшим дослідженням.

Також було проведено дослідження з визначення показників рН та в'язкості, яке здійснювалося протягом трьох місяців кожного місяця від початку експерименту (рис. 3.12-3.13).

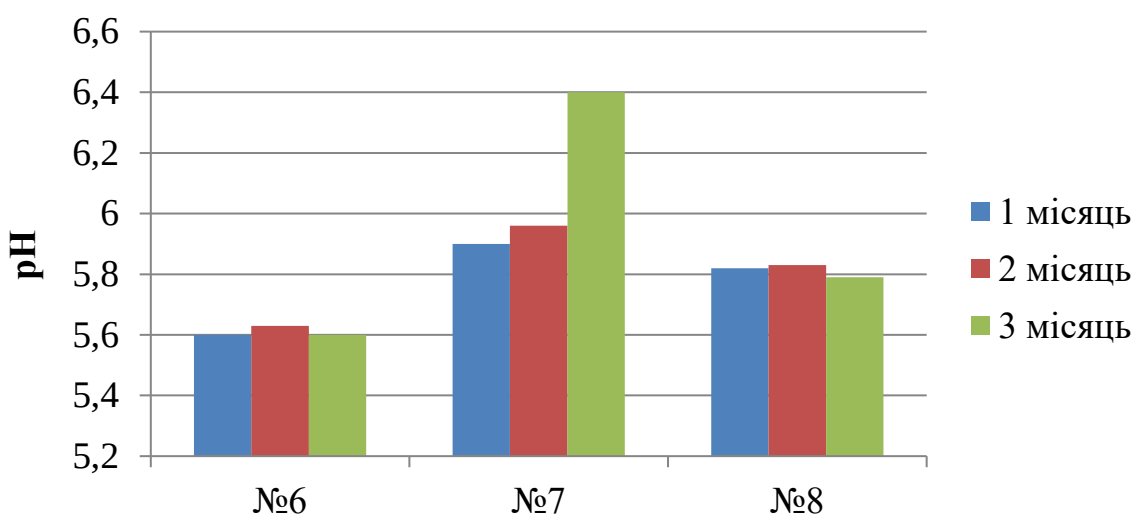


Рисунок 3.12. Значення рН зразків на перший, другий та третій місяць дослідження.

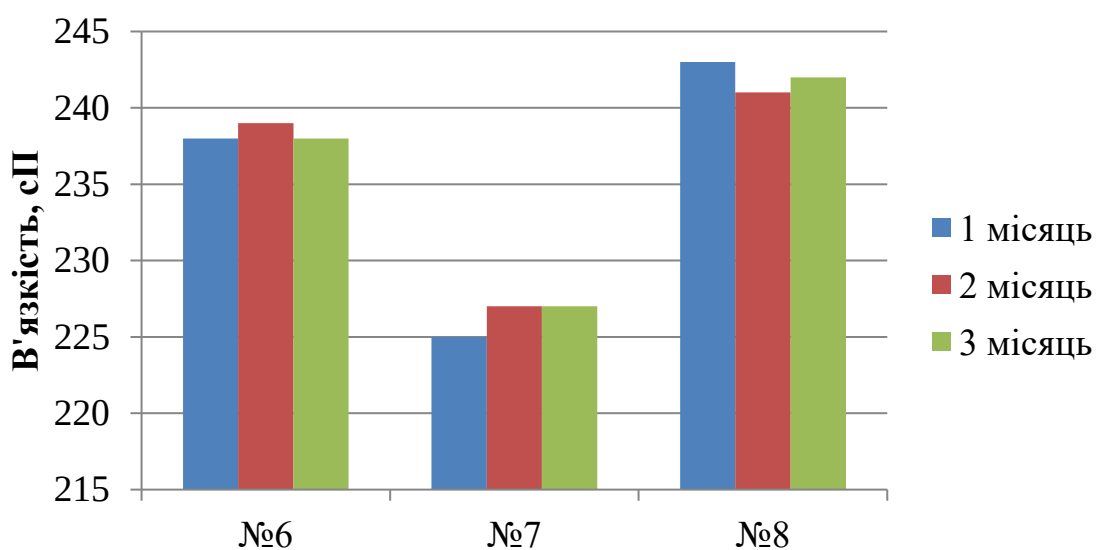


Рисунок 3.13. Значення в'язкості зразків на перший, другий та третій місяць дослідження.

Як свідчать дані, що наведені на рисунку 3.12 значення рН зразка №7 не входить в діапазон 5,5-6,0 що становить 6,4. Це пояснюється недостатньою кількістю триетаноламіну. Тому за результатами проведеного дослідження стабільності зразків, оптимальним за складом виявився зразок №6.

Отже, результати проведених досліджень дозволили розробити склад та технологію емульгелю для місцевого застосування з екстрактами вероніки та календули, дослідити стабільність фізико-хімічних показників емульгелю протягом 3 місяців.

### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Досліджено розчинність екстрактів вероніки та календули у різних поверхнево-активних речовинах. Встановлено, що найкращими розчинниками екстрактів вероніки та календули є ПЕО-400 та Твін-80.
2. Вивчено параметри водневого показника зразків емульгелю для місцевого застосування. Встановлено, що оптимальне значення рН при місцевому застосуванні для лікування грибкових інфекцій має бути в діапазоні 5,5-6,0, тобто подібним до природного значення рН поверхні шкіри людини.
3. Досліджено вплив допоміжних речовин на властивості емульгелю з екстрактами вероніки та календули. Результати дослідження свідчать про рівномірний розподіл активного фармацевтичного інгредієнту у всьому об'ємі зразків, що в свою чергу дозволило підтвердити позитивний вплив допоміжних речовин на АФІ.
4. Визначено стабільність зразків емульгелю протягом 3 місяців. Встановлено, що додавання антиоксидантів та регуляторів рН є важливою складовою, бо емульгель з екстрактами вероніки та календули зазнає змін при зберіганні, що є неприпустимим.

## ВИСНОВКИ

1. Визначено етіопатогенез різнокольорового лишаю. Встановлено основні клінічні симптоми, напрями фармакотерапії та фітотерапії грибкових захворювань шкіри, а саме різнокольорового лишаю.
2. За даними літератури надана терапевтична характеристика вероніки та календули, показана доцільність розробки препаратів місцевої дії на основі лікарської рослинної сировини для лікування різнокольорового лишаю.
3. Досліджено розчинність екстрактів вероніки та календули у різних поверхнево-активних речовинах. Встановлено, що найкращими розчинниками екстрактів вероніки та календули є ПЕО-400 та Твін-80.
4. Вивчено параметри водневого показника зразків емульгелю для місцевого застосування. Встановлено, що оптимальне значення рН при місцевому використанні для лікування грибкових інфекцій має бути в діапазоні 5,5-6,0, тобто подібним до природного значення рН поверхні шкіри людини.
5. Досліджено вплив допоміжних речовин на властивості емульгелю з екстрактами вероніки та календули. Результати дослідження свідчать про рівномірний розподіл активного фармацевтичного інгредієнту у всьому об'ємі зразків, що в свою чергу дозволило підтвердити позитивний вплив допоміжних речовин на АФІ.
6. Визначено стабільність зразків емульгелю протягом 3 місяців. Встановлено, що додавання антиоксидантів та регуляторів рН є важливою складовою, бо емульгель з екстрактами вероніки та календули зазнає змін при зберіганні, що є неприпустимим.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Crystallization and Rheology of Mono- and Diglycerides and Their Role in Stabilization of Emulsion Droplets in Model Topical Ointments / S. Ali et al. *Langmuir*. 2022. № 7. P. 8502–8512.
2. Renati S, Cukras A, Bigby M. Pityriasis versicolor. *BMJ*. 2015. № 350. P. 541–554.
3. Nanoemulsion gel-based topical delivery of an antifungal drug, in vitro activity and in vivo activity evaluation / A. Hussain et al. *Drug Delivery*. 2016. Vol. 23, Iss. 2. P. 642–647.
4. Formulation of Topical Dosage Forms Containing Synthetic and Natural Anti-Inflammatory Agents for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / T. Jurca et al. *Molecules*. 2020. Vol. 26, Iss. 1. DOI: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/1/24> (Date of access: 02.05.2024).
5. Gupta AK, Foley KA. Antifungal treatment for pityriasis versicolor. *J Fungi (Basel)*. 2015. № 1. P. 13-21.
6. Berdey II, Voyt OI. Rheological properties of emulgel formulations based on different gelling agent. *The Pharma Innovation*. 2016. № 5. P. 76–78.
7. Tanaji D. N. Emulgel: A comprehensive review for topical delivery of hydrophobic drugs. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018. Vol. 18. P. 16-18.
8. Kumar D., Singh J., Antil M., Kumar V. Emulgel-novel topical drug delivery system-a comprehensive review. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2016. Vol. 7, Iss. 12. P. 4733-4742.
9. Al-saraf M. F., Khalil Y. I. Formulation and evaluation of topical itraconazole emulgel. *International Journal Pharmacy & Therapeutics*. 2016. № 7(1). P. 9–17.
10. Blaak J., Staib P. The relation of pH and skin cleansing. *Curr Probl Dermatol*. 2018. Vol. 54. P. 132–142.
11. Perspective of Traditional Indigenous Medical Practices: The Current Renaissance and Conservation of Herbal Resources / S.-Y. Pan et al. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014. Vol. 14. P. 1–20.

12. Antifungal activity of selected essential oils against fungi isolated from medicinal plant / T. Stević et al. *Industrial Crops and Products*. 2014. Vol. 55, № 3. P. 116–122.
13. Tinea InVersicolor: A Rare Distribution of Common Eruption / M. Ferry et al. *Cureus*. 2020. Vol. 12, № 1. P. 1-7.
14. An Updated Review on the Multifaceted Therapeutic Potential of *Calendula officinalis* L. / K. Shahane et al. *Pharmaceuticals*. 2023. Vol. 16, № 4. P. 611.
15. Tinea versicolor: an updated review / A. K. Leung et al. *Drugs Context*. 2022. Vol. 9, № 2. P. 1-20.
16. Zarrab Z., Zanardelli M/ Tinea versicolor (pityriasis versicolor) DOI: 10.1007/978-3-662-45139-7\_97 (Date of access: 02.05.2024).
17. Gupta A. K, Foley K. A. Antifungal treatment for pityriasis versicolor. *J Fungi (Basel)*. 2015. Vol. 1, № 1. P. 13–29.
18. Hamdino M, Saady AA, El-Shahed LH, Taha M. Identification of Malassezia species isolated from some Malassezia associated skin diseases. *J Mycol Med*. 2022. № 32. P. 366–368.
19. Kurniadi I, Hendra Wijaya W, Timotius KH. Malassezia virulence factors and their role in dermatological disorders. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2022. № 31. P. 63–66.
20. Romero-Sandoval K, Costa AA, Teixeira Sousa MG, et al. Recurrent and disseminated pityriasis versicolor: a novel clinical form consequent to Malassezia-host interaction. *Med Hypotheses*. 2017. № 6. P. 139–143.
21. Rivard S. C. Pityriasis versicolor: avoiding pitfalls in disease diagnosis and therapy. *Mil Med*. 2014. Vol. 178, № 8. P. 904–906.
22. Helou J., Obeid G., Moutran R., Maatouk I. Pityriasis versicolor: a case of resistance to treatment. *Int J Dermatol*. 2014. Vol. 53, № 2. P. 114–116.
23. Proksch E. pH in nature, humans and skin. *J. Dermatol*. 2018. № 45. P. 1144-1152.
24. Veronica Plants-Drifting from Farm to Traditional Healing, Food Application, and Phytopharmacology / B. Salehi et al. *Molecules*. 2019. №

24. P. 3-35.
25. Fisher MC, et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nat. Rev. Microbiol.* 2022. № 20. P. 557-559.
26. Al-Rifai A. Identification and Evaluation of In-Vitro Antioxidant Phenolic Compounds from the Calendula Tripterocarpa Rupr. *S. Afr. J. Bot.* 2018. № 21. P. 7-10.
27. Efficacy and safety of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil for human health- A systematic review of randomized controlled trials / L. Kairey et al. *Front Pharmacol.* 2023. № 24. P. 6-18.
28. Antifungal Activity of *Melaleuca alternifolia* Essential Oil (TTO) and Its Synergy with Itraconazole or Ketoconazole against *Trichophyton rubrum* / J. Roana et al. *Molecules.* 2021. № 26. P. 461.
29. Patil K., Sanjay C., Doggalli N., Devi KR, Harshitha N. Review of *Calendula officinalis* Magic in Science. *J. Clin. Diagn. Res.* 2022. № 16. P. 50-62.
30. Baskaran Kaviena Pharmacological Activities of *Calendula officinalis* . *Int. J. Sci. Res.* 2017. № 6. P. 45-47.
31. Ak G., Zengin G., Ceylan R., Fawzi Mahomoodally M., Jugreet S., Mollica A., Stefanucci A. Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of *Calendula officinalis* L. Flowers and Leaves. *Flavour. Fragr. J.* 2021. № 36. P. 554-560.

## **ДОДАТКИ**



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



Матеріали

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

**ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ  
ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ  
ТЕХНОЛОГІЇ, ПРИСВЯЧЕНА 100-  
РІЧЧЮ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ Д. П. САЛА**

***FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE  
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY,  
DEDICATED TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE  
BIRTHDAY OF D. P. SALO***

24 листопада 2023 р.

*November 24, 2023*

Харків, Україна

*Kharkiv, Ukraine*

**ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ *CALENDULA OFFICINALIS* ТА  
*VERONICA OFFICINALIS* У ТЕРАПІЇ РІЗНОКОЛЬОРОВОГО ЛИШАЮ**  
**Шевцова О.В., Ковалевська І.В.**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Вступ.** Різнокольоровий лишай є одним із найпоширеніших поверхневих мікозів, що викликається *дріжджками Malassezia*. Відповідно до результатів епідеміологічних досліджень, захворюваність та поширеність основних грибкових інфекцій і надалі буде викликати занепокоєння для здоров'я населення. Сучасна протигрибкова терапія призвела до появи штамів грибів, стійких до наявних лікарських засобів. Тому розроблення нових протигрибкових препаратів на основі лікарської рослинної сировини є актуальним.

**Мета дослідження.** Провести аналіз джерел літератури щодо можливості використання квіток календули та трави вероніки у терапії різнокольорового лишая.

**Методи дослідження.** Як об'єкти дослідження були використані відкриті наукові джерела літератури. У роботі використано аналітичний, логічний, узагальнюючий методи.

**Основні результати.** *Calendula officinalis* широко використовується у народній та офіційній медицині. Біологічні активні речовини (БАР) календули належать до різних класів хімічних сполук: терпеноїдів, флавоноїдів, ефірів тритерпенолу, стероїдів, фенольних сполук, каротинів, тритерпеноїдів, ефірних олій, хінонів, жирних кислот, мінералів, сапонінів, вуглеводів, стеринів та токоферолів. Календула широко використовується у місцевій терапії шкірних захворювань завдяки багатому складу БАР: ефірні масла – зволожують шкіру, захищають її від токсинів; кератиноїди – тонізують шкіру, вирівнюють тон, усувають вугрі та прищі; кумарини – стимулюють оновлення клітин, підвищують еластичність; мінеральні речовини – омолоджують, покращують тон шкіри, регулюють роботу сальних залоз, надмірне виділення яких сприяє перетворенню мікрофлори у патогенну форму. БАР календули, що належать до класу флавоноїдів, такі як рутин, апігенін, кемпферол, вітексин і лютеолін, мають захисну дію на шкіру через антиоксидантний механізм. Сесквітерпеноїди, включаючи  $\alpha$ -кадинол і мууролол, теж виявляють антиоксидантну дію. Тому, наявність терпеноїдів дає можливість лікування захворювань, пов'язаних з окислювальними реакціями, наприклад, гіперпігментація шкіри. Крім того, терпеноїди мають широкую протизапальну дію. Ця дія викликана інгібуванням ферменту циклооксигенази-2, прозапальних цитокинів, включаючи інтерлейкіни

487



1 і 6, фактора некрозу тканин і синтезу простагландинів. Завдяки ефірним оліям, календула особливо ефективна проти багатьох збудників уражень шкіри, особливо стафілококів, стрептококів, трихомонад. Відомо, що використання мазі з екстрактом календули, сприяє пригнічуванню активації макрофагів і прискоренню міграції та проліферації кератиноцитів і фібробластів, які відповідають за загоєння ран. Встановлено, що використання календули сприяє підтримуванию водного балансу шкіри та стимулює синтез колагену.

Отже, календула має протизапальні, репаративні та антимікробні властивості. Виявляє противірусну активність, прискорює регенерацію, захищає від появи грубого колоїду на місці пошкодження.

Трава вероніки лікарської містить глікозиди аукубін і вероніцин, сапоніни, ефірну олію, дубильні й гіркі речовини, органічні кислоти (яблучну, лимонну і молочну), вітамін С, флавоноїди тощо. Основними фенольними сполуками, охарактеризованими у *Veronica officinalis*, є кумарова кислота, ферулова кислота, лютеолін, апігенін, кверцитрин, гіспідолін, кверцетин і  $\beta$ -ситостерин.

За даними літератури, щодо дослідження протигрибкових властивостей вероніки, що проводилося за допомогою дифузиметричного методу, було встановлено протигрибкову дію проти *Aspergillus niger*. Визначено, що найвищий протигрибковий ефект був отриманий при концентрації 0,3 кг/м<sup>3</sup> екстракту. Також виявлено протигрибковий ефект метанольного екстракту *Veronica spicata* при значеннях мінімальної інгібуючої концентрації від 1,25 кг/м<sup>3</sup> до 5 кг/м<sup>3</sup>. Крім того, метанольний екстракт, отриманий з листя *Veronica spicata*, мав фармакологічну активність проти дерматофіту *Microsporum gypseum*. Завдяки цим результатам, можна зробити висновок, що вероніка є перспективною лікарською рослинною сировиною, яка буде альтернативою синтетичним лікарським засобам, які використовуються у терапії грибкових інфекцій.

**Висновки.** За результатами аналізу джерел літератури встановлено, що календула лікарська має антиоксидантні, антимікробні, протизапальні, антисептичні властивості. *Вероніка лікарська* є цінним джерелом біологічно активних речовин, які виявляють антиоксидантну, антимікробну, протигрибкову, протизапальну дії, а також інгібуючий потенціал на ацетилхолінестеразу, тирозиназу, ліпоксигеназу та ксантиноксидазу, що сприятиме відновленню шкіри після ураження.

Узагальнюючи результати аналізу даних літератури щодо встановленої фармакологічної дії календули лікарської та вероніки лікарської, можна дійти висновку, що вони є перспективною сировиною при розробленні лікарських засобів, що використовуються для лікування шкірних захворювань, зокрема різнокольорового лишая.

