

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет медико-фармацевтичних технологій**  
**кафедра косметології і ароматології**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ПАРАФАРМАЦЕВТИЧНИХ ОЛІВЦІВ  
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи

ТПКЗм19(4,10д)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Технології парфумерно-косметичних  
засобів

Софія БУРИМЕНКО

**Керівник:** асистентка кафедри косметології і ароматології,  
к.фарм.н.

Яна МАРЧЕНКО

**Рецензент:** професорка закладу вищої освіти кафедри  
аптечної технології ліків, д.фарм.н., професорка

Наталя ПОЛОВКО

**Харків – 2024 рік**

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробці складу та технології парафармацевтичних олівців для лікування дерматологічних захворювань. Робота містить вступ, огляд літератури, експериментальна частина, висновки, перелік використаних джерел, додатки, викладена на 50 сторінках. Робота ілюстрована 10 таблицями, 5 рисунками та 1 схемою. Список літератури містить 35 джерела літератури.

*Ключові слова:* олія амарантова, олівці, м'яка лікарська форма, лікарська рослинна сировина, дерматологічні захворювання, показники якості.

## ABSTRACT

The qualification work is devoted to the development of the composition and technology of parapharmaceutical pencils for the treatment of dermatological diseases. The work contains an introduction, a literature review, an experimental part, conclusions, a list of used sources, appendices, laid out on 50 pages. The work is illustrated with 10 tables, 5 figures and 1 diagram. The bibliography contains 35 sources of literature.

*Key words:* amaranth oil, pencils, soft dosage form, medicinal plant raw materials, dermatological diseases, quality indicators.

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ ЩОДО СТВОРЕННЯ МЕДИЧНИХ І КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ .....	8
1.1 Нові підходи у пошуку біологічно активних речовин для корекції пошкоджень епідермального шкірного бар'єру.....	8
1.2 Шкірні захворювання, пов'язані з ушкодженням бар'єрних функцій шкіри .....	11
1.3 Біологічно активні інгредієнти, що покращують функції епідермального бар'єру .....	15
1.4 Сучасні лікарські та косметичні препарати у вигляді олівців .....	21
Висновки до розділу 1 .....	26
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	28
2.1 Об'єкти дослідження.....	28
2.2 Методи дослідження.....	30
Висновки до розділу 2 .....	32
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНОГО ОЛІВЦЯ З ОЛІЄЮ АМАРАНТОВОЮ.....	33
3.1 Фізико-хімічні дослідження олії насіння амаранту .....	33
3.2 Розробка складу та технології косметичного олівця на основі олії амарантової.....	35
3.3 Вивчення фізико-хімічних властивостей олівців .....	43
Висновки до розділу 3 .....	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	52
ДОДАТКИ.....	57

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт

БАР - біологічно активна речовина

ДФУ - Державна фармакопея України

ЛР – лікарська речовина

ЛЗ - лікарський засіб

ЛП - лікарський препарат

ЛРС - лікарська рослинна сировина

МОЗ - Міністерство Охорони Здоров'я

НД - нормативна документація

НФаУ - Національний фармацевтичний університет

ПЕО-400 - поліетиленоксид-400

РЛЗ - рослинний лікарський засіб

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Наукові відкриття в галузі структури та функцій рогового шару (у тому числі формування, будова та функції ліпідного бар'єру), міжклітинних взаємодій, шкірного імунітету започаткували новий науковий напрям у практичній дерматології. Зокрема, американським ученим Альбертом Клігманом було сформульовано принципи корнеотерапії, тобто лікування рогового шару шкіри (*stratum corneum*) А. Клігман розглядав можливості корекції дерматологічних проблем (атопічні дерматити, екземи, псоріаз та інші) за допомогою відновлення епідермального бар'єру шкіри, визначальними компонентами захисних функцій якого є ліпіди рогового шару.

Структурна організація ліпідів та її зв'язок із нормальним і патологічним станом шкіри змусили переглянути ставлення до рогового шару як до просто механічного бар'єру. Створення препаратів, що наносяться на шкіру - як косметичних, так і фармацевтичних з цього моменту відбувається з урахуванням природного складу ліпідного бар'єру епідермісу. Тому роль традиційних емоментів - вазеліну, ланоліну переглядається і проводиться пошук нових систем доставки ліпідів в епідерміс шкіри.

Першим кроком на шляху до створення дерматологічних засобів, що повторюють склад ліпідів епідермісу, було створення косметичних та фармацевтичних засобів з ліпосомами (Vermorken A. J, 1984, Кузякова Л.М., 1999). З 90-х років розробляються і випускаються безводні ламелярні структуровані системи, побудовані з лецитину і ненасичених жирних кислот, церамідів, сквалена, які без будь-яких активних добавок надають лікувальну дію на шкіру (Лаутеншлегер Х., Кутузова ІВ., 1990). Вони являють собою мембраноподібні впорядковані структури, максимально наближені за властивостями та складом до епідермальних ліпідів рогового шару. Для таких структурованих систем ведеться активний пошук як нових біологічно активних рослинних олій, що містять поліненасичені жирні кислоти, так і оптимальної форми, що забезпечує стабільність при зберіганні. Медичні олівці на гідрофобній основі або мазеві мають безперечні переваги в порівнянні з

традиційними мазями: зручність застосування, компактність, портативність, гігієнічність та економічність упаковки. Незважаючи на це, в медичній практиці олівці застосовуються вкрай рідко і їх асортимент дуже обмежений. Крім того, відсутність єдиних методичних підходів до технології та оцінки якості медичних олівців робить актуальними дослідження у цій галузі.

Враховуючи вищевикладене, нами сформульовано мету та завдання кваліфікаційної роботи.

**Мета та завдання досліджень.** Метою цієї роботи було проведення комплексних досліджень з обґрунтування створення сучасних лікувально-профілактичних засобів у вигляді олівців з олією амарантовою для використання в практичній дерматології, а також їх технологічної та споживчої оцінки.

**Для виконання поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:**

- провести маркетингові дослідження косметичних товарів на фармацевтичному ринку України, що дозволяють виявити регіональні особливості в логістичному ланцюзі виробник - дистриб'ютор - роздрібна аптечна організація;
- виявити типології споживчої поведінки кінцевих користувачів косметичної продукції лікувально-профілактичної дії та на їх основі розробити загальну концепцію створення подібних засобів з дерматотропним ефектом;
- здійснити вибір сучасних допоміжних речовин, що забезпечують створення парафармацевтичних засобів у вигляді олівців;
- вивчити структурно-механічні та фізико-хімічні властивості формуютьовувальних композицій та обґрунтувати склад та технологію виробництва дерматологічних олівців;

**Наукова новизна.** На підставі маркетингових досліджень вивчено регіональні особливості обігу косметичних засобів на фармацевтичному ринку України, дано оцінку стану та тенденцій розвитку даного сегменту ринку.

Показано перспективність розширення номенклатури косметичних засобів цільового призначення в асортименті аптечних організацій.

**Предмет дослідження.** Органолептичні, фізико–хімічні, фармакотехнологічні, дослідження лрс.

**Об'єкти дослідження.** Об'єктом дослідження є лікарська рослинна сировина і виготовлені на її основі медичні олівці.

**Методи дослідження.** Інформаційно–пошукові, інформаційно–аналітичні, органолептичні, фізико–хімічні, фармакотехнологічні.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтовано технологію, досліджено показники якості розробленого гелю на основі лрс.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Матеріали кваліфікаційної роботи використані при написанні тез, які були опубліковані в науковому збірнику з міжнародною участю.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 3–х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 50 сторінках. Робота ілюстрована 10 таблицями, 11 рисунками та 1 схемою. Список літератури містить 35 джерела літератури.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ ЩОДО СТВОРЕННЯ МЕДИЧНИХ І КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ

#### **1.1 Нові підходи у пошуку біологічно активних речовин для корекції пошкоджень епідермального шкірного бар'єру.**

Наукові відкриття в галузі структури та функцій рогового шару (у тому числі формування, будова та функції ліпідного бар'єру), міжклітинних взаємодій, шкірного імунітету започаткували науковий напрям у практичній дерматології та дозволили пояснити багато явищ, виявлених раніше на практиці [2, 28, 29 ]. Сучасні покриття для ран, трансдермальна доставка речовин, регуляція імунних та запальних процесів, що протікають у шкірі, створення штучної шкіри та експериментальних тривимірних моделей шкіри *in vivo* – все стало можливим завдяки дослідженням, пов'язаним з іменами А. Kligman, Р. Elias , Р. Wertz, R. Marks, та ін [29, 30, 32].

Проникність шкіри для різних речовин довгі роки залишалася загадкою, навколо якої висувалося безліч припущень та гіпотез. З накопиченого досвіду було відомо, що низькомолекулярні та жиророзчинні речовини проникають через роговий шар набагато краще, ніж високомолекулярні та водорозчинні сполуки. Проте чіткого пояснення, чому це, не було.

Створення препаратів, що наносяться на шкіру, - як косметичних, так і фармацевтичних, було переважно емпіричним, заснованим на експериментальних даних та клінічних спостереженнях. Науковий підхід став можливим лише тоді, коли вчені проникли в таємницю епідермального бар'єру [6, 16, 28].

Епідермальний бар'єр - це збірна назва, що підкреслює одну з основних функцій епідермісу - бути перепорою на шляху вільного проникнення різних сполук в організм і з нього. Найважливішою складовою епідермального бар'єру є роговий шар (*stratum corneum*), що здійснює в основному фізичний захист. Традиційно роговий шар вважався «мертвим» оскільки він сформований із клітин, що втратили ядра. Вчені довгі роки обходили



належною увагою мертвий роговий шар, концентруючись на дослідженні глибших шарів шкіри - там, де є живі клітини і де протікають основні метаболічні процеси. Інформація про будову рогового шару, подана в підручниках з гістології кінця 80-х років, вкрай убога [35].

Формулюючи принципи корнеотерапії, А. Клігман розглядав можливості корекції дерматологічних проблем зовнішньо і зсередини. Типовими представниками лікарських засобів, що вирішують проблему терапії «зсередини – назовні» є мазі та креми з кортикостероїдами. Показаннями для застосування подібних засобів є різні захворювання з патологією ліпідного бар'єру епідермісу. Однак мішені для стероїдних гормонів знаходяться в глибоких шарах шкіри. Щоб досягти їх, необхідно подолати ліпідний бар'єр, причому нерідко шляхом порушення його цілісності. Кошти для корнеотерапії вписуються в концепцію лікування шкіри «зовні-всередину» і наближаються за ефективністю до лікарських препаратів, але без побічних ефектів.

Тому корнеотерапія виключає використання мазей і кремів зі стероїдними гормонами. Як система доставки активної речовини в них використовується інгредієнти, що руйнують і без того порушений епідермальний бар'єр. У той же час самі гормони викликають у шкірі виражені біохімічні зміни: після припинення застосування кортикостероїдів спостерігається, як правило, повторне загострення захворювання, іноді у більш тяжкій формі [126].

Роговий шар загалом та ліпідний бар'єр зокрема є найважливішими суб'єктами захисної функції шкіри, переднім кордоном її оборони. Ліпіди заповнюють міжклітинні проміжки у роговому шарі шкіри у вигляді багат шарового протяжного утворення (мембрани). У складі рогового шару виділяють три основні класи ліпідів: цераміди, холестерини та вільні жирні кислоти, у співвідношенні 1:1:1, що визначає гомеостаз шкіри [110].

Склад ліпідів шкіри у людини варіює залежно від віку, статі та генетичних особливостей. Основні компоненти шкірного сала у складі залоз і

поверхні шкіри наведені у таблиці 1.

Таблиця 1.1

**Склад себуму в сальних залозах та на  
поверхні шкіри дорослих людей**

Ліпіди	Ізольовані сальні залози, %	Поверхня шкіри, %
Тригліцериди	57,0	42,0
СЖК	0	15,0
Ефіри восків	25,0	25,0
Сквален	15,0	15,0
Ефіри холестерину	2,0	2,0
Холестерин	1,0	1,0

Домінуючими за складом ліпідами себуму людини є тригліцериди, які не виявляються у шкірному салі інших ссавців. Більшість вивчених видів ссавців у складі себуму найбільш звичайні стерини та його ефіри, і навіть діефіри восків [35]. Відсутність вільних жирних кислот (СЖК) у себумі сальних залоз та поява їх у складі ліпідів пояснюється розщепленням тригліцеридів на поверхні резидентними мікроорганізмами, зокрема *Propionibacterium asne*, що живуть у протоках сальних залоз і харчуються гліцерином. Ступінь гідролізу тригліцеридів варіює у людей від 5 до 50% [36, 37].

У шкірі людини знайдено 7 різних класів керамідів, що відрізняються довжиною вуглеводневого ланцюга, ступенем насиченості жирних кислот, наявністю та розташуванням оксигрупи, а також наявністю або відсутністю додаткового жирно-кислотного залишку [38].

У водному середовищі кераміди здатні спонтанно утворювати впорядковані бислойные структури. Це тим, що кераміди є полярними молекулами, які з двох частин: гідрофільної «голови» і гідрофобного «хвоста». У воді полярні молекули скупчуються, звертаючись *гідрофобними* «хвостами» всередину, а *гідрофільними* «головами» - назовні. Якщо молекул багато – вони утворюють протяжні бислои, якщо їх мало – ліпосоми чи міцели,

де «хвости» за тією ж схемою звернені всередину, а голови назовні. Причому молекули з насиченими короткими хвістами стійкі до окислення і формують жорсткі водонепроникні шари; молекули з довгими ненасиченими «хвостами» беруть участь у освіті більш рідкої структури. Саме ліпідні бислои є основною структурною одиницею ліпідного бар'єру, який и забезпечує реалізацію захисної функції шкіри [34, 37].

Цераміди, що містять сфінгозин, пригнічують клітинну проліферацію і стимулюють апоптоз - генетично запрограмовану загибель клітин. Найбільш висока концентрація церамідів спостерігається в роговому шарі, який виконує захисну функцію. Вплив церамідів на апоптоз протидіють диіліцериди. Відповідно до припущень, стійкі зміни у рівнях диіліцеридів і церамідів можуть викликати порушення програми життя клітин [37].

Полярні ліпіди рогового шару вишиковуються в багат шарові безперервні протяжні структури, що формують ліпідний бар'єр епідермісу. Структуровані ділянки ліпідного матриксу чергуються з ділянками неупорядкованої структури, проникність яких для води і водорозчинних речовин набагато вище [34, 35].

Повноцінний ліпідний бар'єр епідермісу шкіри виконує дві основні функції: регуляція трансепідермальної втрати води, яка в нормі становить 02-04 г/м<sup>2</sup> на годину; забезпечення непроникності шкіри для мікроорганізмів та їх токсинів, а також різноманітних хімічних сполук [6,91,117].

## **1.2 Шкірні захворювання, пов'язані з ушкодженням бар'єрних функцій шкіри**

Клінічними симптомами пошкодження епідермального бар'єру є виражена сухість, лущення (за рахунок порушення зчеплення корнеоцитів), почервоніння шкіри. Ці явища спостерігаються при атопічному дерматиті, іхтіозі, псоріазі. При всіх перерахованих проблемах є зміни в якісному складі ліпідів та порушення структури ліпідних пластів. У місцях найяскравішого прояви симптомів захворювання бар'єрні властивості шкіри значно знижено, що сприяє проникненню до неї мікроорганізмів, їх токсинів, різних речовин із

підразнюючою дією [27]. За дотримання деяких дієт виникає дефіцит лінолевої кислоти в організмі і, відповідно, у шкірі. У цьому випадку замість лінолевої кислоти до складу про-ацилцерамідів вбудовуються інші, більш насичені жирні кислоти. Найменша кількість подвійних зв'язків дає менше можливостей для утворення зв'язків із протеїнами рогового шару та іншими молекулами, що призводить до дестабілізації ліпідних пластів. Зниження вмісту у шкірі повноцінних о-ацилцерамідів проявляється симптомами atopічного дерматиту.

При цьому товщина рогового шару збільшується, одночасно посилюються процеси ексfolіації, що проявляється помітним лущенням шкіри. Доведено, що зовнішнє застосування препаратів лінолевої кислоти виявилось більш ефективним засобом «швидкої допомоги», ніж її внутрішнє вживання у вигляді БАД, оскільки в останньому випадку більша її частина перетворюється в печінки в інші поліненасичені жирні кислоти, наприклад, арахідонову кислоту та її метаболіти [28].

Корнеотерапію слід вважати реанімацією рогового шару шкіри, покликаної відновлювати структуру та властивості шкірного бар'єру таким чином:

- шляхом впливу на біохімічні процеси в шкірі за рахунок застосування у складі косметичних засобів активних інгредієнтів, ідентичних власним компонентам шкіри або подібних до них;
- за рахунок збереження та відновлення ліпідних структур шляхом використання неагресивних засобів трансепідермальної доставки активних компонентів у потрібну зону епідермісу. У цьому корнеотерапія виключає використання мазей і кремів зі стероїдними гормонами [26, 32, 41].

Однією з функцій ліпідів шкіри є підтримання цілісності рогового шару епідермісу, порушення цієї функції призводить до легкого відділення рогових лусочок шкіри, що є одним із симптомів себорейного та atopічного дерматитів. У хворих з atopічним дерматитом спостерігається знижений рівень церамідів у ліпідах рогового шару епідермісу, що викликає появу

дефектів в інтерцелюлярних мембранах рогового шару і, відповідно, порушує їхню бар'єрну функцію. Це, зокрема, проявляється у збільшенні трансепідермальної втрати води та сухості шкіри. У місцях прояву захворювання бар'єрні властивості рогового шару суттєво знижено, що сприяє проникненню в шкіру різних подразників, токсинів та інфекційних агентів.

Склад ліпідів шкіри пацієнтів, які страждають на часто зустрічаються форми дерматиту представлений в таблиці 1.2.

*Таблиця 1.2*

**Відносні зміни складу та кількості ліпідів шкіри у хворих на atopічний та себореєний дерматит порівняно зі здоровою шкірою**

Склад ліпідів шкіри	Відносна зміна складу ліпідів у порівнянні зі здоровою шкірою		
	атопічний дерматит (діти)	атопічний дерматит (дорослі)	себореєний дерматит
Сквален	0,79	0,89	0,90
Ефіри холестерину	1,75	1,85	1,30
Ефіри восків	0,67	0,89	0,92
Тригліцерида	0,97	0,92	1,16
Вільні жирні кислоти	0,98	1,21	0,84
Холестерин	1,61	1,60	1,42
Диглицерида	1,12	0,93	0,96
Загальна кількість ліпідів	0,74	0,88	0,87

*Примітка.* відносні зміни розраховані як відносини відповідних середніх показників у групах пацієнтів із дерматитами до здорових.

Як впливає з таблиці 1.2 при atopічному дерматиті, як у дітей, так і у дорослих у складі ліпідів збільшений рівень холестерину (в 1,6 разів) та його ефірів (в 1,8); відзначається також помітне зниження їх загальної концентрації (на 12% у дорослих та на 26% у дітей) та зменшення вмісту сквалену (на 12% у дорослих та на 21% у дітей) [36].

Апріорі відмінності в ліпідному складі на ділянках шкіри з проявами atopічного дерматиту можуть бути обумовлені як зміною складу ліпідів, що продукуються в епітелії, так і модифікацією ліпідів резидентними

мікроорганізмами, що мешкають на шкірі.

У дорослих концентрація вільних жирних кислот у ліпідах була в середньому на 21% вищою у осіб, які страждають на atopічний дерматит, порівняно зі здоровими. Це свідчить про підвищення ліполітичної активності резистентних мікроорганізмів. Не виключено, що зниження концентрації ліпідів і зміна їх складу знижує резистентність шкіри по відношенню до мікроорганізмів, що поселяються на її поверхні.

Загальна кількість ліпідів у осіб із себорейним дерматитом знижено на 13%, а тригліцеридів підвищено на 16% (таблиця 1.2). Однак у порівнянні зі здоровими особами, на ділянках шкіри з проявами захворювання найбільш виражені зміни в концентрації холестерину та його ефірів, рівень яких підвищений приблизно на 40%, при цьому рівень сквалену знижений на 10%. Цікаво відзначити, що зміни у складі ліпідів в осіб з ознаками як atopічного, так і себорійного дерматиту якісно схожі: зменшення загальної кількості ліпідів та сквалену, підвищення концентрації холестерину та його ефірів.

Порушення синтезу фосфатидилхоліну (лецитину) веде до збільшення вмісту церамідів, оскільки вони пов'язані єдиним біохімічним ланцюжком. Накопичення надлишку церамідів опосередковано веде до загибелі клітин. Протилежною дією має сфінгозин-1-фосфат, збільшення його кількості забезпечує захист клітини від апоптозу і стримує, наприклад, розвиток псоріазу. Цераміди різних класів беруть участь у формуванні ліпідного бар'єру. Цераміди, що містять короткі насичені ланцюги жирних кислот, утворюють упорядковані водонепроникні ділянки [5].

Молекули, до складу яких входять ненасичені жирні кислоти, формують ділянки з менш організованою структурою, які мають більшу проникність. о-ацилцераміди виконують дуже важливу функцію скріплення окремих ліпідних пластів, завдяки чому ліпідні бислои не розшаровуються і утворюють цілісну структуру. Цераміди, до складу яких входять ненасичені жирні кислоти з довгим вуглеводневим ланцюжком (лінолева та ліноленова кислоти), беруть участь у формуванні ковалентних зв'язків між ліпідними структурами та

роговим «конвертом» корнеоцитів.

### **1.3 Біологічно активні інгредієнти, що покращують функції епідермального бар'єру**

У корнеотерапії активні інгредієнти лікарського чи косметичного засобу мають впливати на біохімічні процеси як і роговому шарі, і опосередковано, у глибших шарах шкіри, що у своє чергу сприятливо відбивається на стані рогового шару. Тому до складу лікарських і тим більше косметичних засобів необхідно вводити корисні для шкіри компоненти, затребувані на всіх рівнях епідермісу. Як показують останні лабораторно-клінічні дослідження, цим вимогам задовольняють лише інгредієнти, ідентичні компонентам ліпідів шкіри або подібні до них. Але навіть у цьому випадку їх позитивний ефект не гарантований: у різних шарах шкіри її хімічні компоненти представлені в різних співвідношеннях, і зміна балансу веде до збою специфічних для кожного етапу клітинної диференціації процесів і, отже, до порушення гомеостазу шкіри [7,12,38]. Цераміди є ідеальним інгредієнтом для корнеотерапії, здатний відновлювати пошкоджений ліпідний бар'єр. Хімічна взаємодія деяких видів екзогенних церамідів з кератином може призвести до помітного зволоження, зміцнення та розгладжування шкіри, частково за рахунок зв'язування води (подібно до гіалуронової кислоти) [39].

Моноетаноламід жирних кислот (наприклад, моноетаноламід пальмітинової кислоти - пальмітил MEA) подібні з церамідами за своєю структурою. Ці речовини, подібно до сечовини і алантоїну (аміди з низькою молекулярною масою), здатні знімати свербіж. Моноетаноламід жирних кислот широко застосовуються як загусники пін для ванн і гелів для душу, вони пом'якшують дію ПАР на шкіру. Нещодавно у практику лікування епідермального бар'єру увійшло застосування пальмітил MEA у поєднанні з дермамембранними структурами [39].

Одним із методів боротьби зі старінням шкіри та лікування таких хвороб, як атопічний дерматит, псоріаз, іхтіоз є корекція структури ліпідного бар'єру епідермісу та відновлення його властивостей. Оптимальним

інструментом такої корекції є багатий лінолевою кислотою фосфатидилхолін (лецитин), який у вигляді ліпосом і наночастинок чудово проникає у роговий шар. Ліолева кислота частково вивільняється з фосфатидилхоліну вже в роговому шарі. Вільна ліолева кислота є будівельним матеріалом для синтезу власних ацилцерамідів. Підвищити рівень ацилцерамідів у шкірі можна як безпосередньо їх місцевим застосуванням, і опосередковано при введенні в рецептуру косметичних засобів лецитину чи ліолевої кислоти.

Додаткова перевага використання саме лецитину полягає в його затребуваності і в глибших шарах шкіри: фосфохолінова група бере участь у перетворенні церамідів на сфінгомієлін, уповільнюючи, таким чином, процес старіння клітин. Тому лецитин можна назвати без перебільшення ключем до підтримки балансу церамідів. Крім того, лецитин є донором метильних груп, без яких неможливе утворення життєво необхідних амінокислот, наприклад, метіоніну з гомоцистеїну. Ці процеси відіграють важливу роль у стримуванні розвитку псоріазу. У цьому випадку фосфатидилхолін, перешкоджаючи збільшенню кількості церамідів у клітинах, продовжує їхнє життя в апоптозі [11,14]. Склад фосфатидилхоліну людини - і тим більше фосфатидилхоліну рослинного походження - представлений жирними кислотами, серед яких домінують ненасичені жирні кислоти [29].

**Рослинні олії** - найдавніша з медичних та косметичних засобів. За хімічною будовою рослинні олії є складними ефірами гліцерину і жирних кислот. Серед жирних кислот найчастіше зустрічається стеаринова, олеїнова, ліолева, ліоленова. Жирнокислотний склад значною мірою визначає дерматологічні властивості олії: відчуття на шкірі при нанесенні та швидкість вбирання в шкіру [3, 25].

**Неомильна фракція масла** - це частина, яка екстрагується гексаном після процесу омилення. Вона включає токоферолі, токотрієнолі, фітостерини, сквален та інші сполуки [29, 34].

Найбільш багата на токоферолі олія зародків пшениці. Фітостерини, іноді їх називають фітогормонами, зволожують шкіру, мають протизапальну



дію, поживляють мікроциркуляцію. Важливою властивістю фітостеринів є поглинання фотовипромінювання, що дає можливість називати їх натуральними УФ-фільтрами. Багато фітостеринів в маслі ши, насіння винограду, зародків пшениці, лляному маслі [22].

**Сквален** - попередник холестерину в організмі, а в шкірі є часткою епідермального ліпідного шару, не має комедогенної дії, легко вбирається в шкіру, не дає почуття липкості та жирності.

Корисні властивості олії багато в чому визначаються її жирнокислотним складом. В даний час прийнята класифікація жирних кислот за кількістю подвійних зв'язків та положенням подвійного зв'язку. Відповідно до цього виділяють 4 групи жирних кислот [25]:

- Омега-9-похідні олеїнової кислоти;
- Омега-7-похідні пальмітинової кислоти;
- Омега-6-похідні лінолевої кислоти;
- Омега-3-похідні альфа-ліноленової кислоти.

Групи омега-7 та омега-9 можуть синтезуватися в організмі, а групи омега-3 та омега-6 надходять в організм тільки з їжі і тому називаються незамінними жирними кислотами (НЖК).

Перші ознаки дефіциту НЖК у шкірі проявляються у вигляді зниження бар'єрної функції епідермісу. Це веде до збільшення трансдермальної втрати вологи, а отже, до сухості шкіри, виникнення почервоніння і лущення. Недолік НЖК неминуче призводить до зміни властивостей міжклітинних ліпідів рогового шару, порушення синтезу керамідів і стеринів - важливих ліпідних бар'єрів. З нестачею НЖК пов'язують патогенез деяких дерматологічних захворювань – екземи, псоріазу, дерматиту. Реакції місцевого імунітету також регулюються НЖК через вплив на простагландини та лейкотієни [16].

Рослинні олії в медицині і косметиці використовуються у складі лікарських і косметичних емульсій як масляної фази (оливкова, кукурудзяна, соєва) або як біологічно активна добавка (масла ши, авокадо, зародків пшениці та ін.). Як структуро утворювальний компонент в емульсіях іноді

застосовують масло жожоба, яке є, по суті, воском [9].

Масляні компоненти в емульсіях виконують безліч функцій: пом'якшують шкіру, підвищують її еластичність, сприяють утриманню вологи в шкірі. У водночас у самої емульсії вони виконують роль розчинника різних продуктів, наприклад, жиророзчинних вітамінів [9].

Вибір рослинних масел при розробці рецептур косметичних і лікарських засобів проводиться з урахуванням фізико-хімічних характеристик олії, а також тих відчуттів, яких хочуть досягти розробники кремів. Наприклад, в'язкість масла грає провідну роль у суб'єктивному відчутті жирності, розтікання масла визначає здатність вбиратися, точка плавлення і точка помутніння визначають стійкість до замерзання. Насправді, щоб створити продукт із високими споживчими властивостями, розробникам лікувально-профілактичних засобів доводиться поєднувати кілька масел [18, 29, 31, 40].

Основне завдання масел в емульсії – пом'якшення шкіри. Речовини, які мають такий ефект називаються емолями (від англ. Emollient - пом'якшувальний). За визначенням FDA (Food and Drug Administration) *емоменти* - це м'які жирні або маслянисті речовини, які при нанесенні на шкіру роблять її м'якою та ніжною. Однак термін «емомент» та олія не синоніми. Поняття емомент дещо ширше, оскільки включає не лише ліпофільні, а й гідрофільні речовини. Так, гліцерин - приклад гідрофільного емоменту.

У сучасних засобах все частіше у вигляді емоментів використовуються силіконові олії, а рослинні олії - як біологічно активні добавки. Жири та олії можуть взаємодіяти зі шкірою двома різними способами. Вони можуть розтікатися поверхнею, просочуючи роговий шар, або проникати глибше, змішуючись з ліпідами епідермісу. У першому випадку вони поведуться як емоменти, тобто. пом'якшують шкіру, у другому діють як біологічно активні добавки. Існує зв'язок між ступенем ненасиченості жирних кислот, що входять в масло, в'язкістю масла і впливом на шкіру. Олія з високим вмістом поліненасичених жирних кислот має меншу в'язкість і більшу швидкість всмоктування в шкіру. Однією з таких олій є амарантове масло [22].

У Європу амарант було завезено у 16 столітті. По-грецьки «амарантос» означає нев'янучу, вічну квітку. Мабуть, тому у древніх греків амарант служив емблемою безсмертя. Дійсно, суцвіття амаранту можуть всю зиму простояти в зимовому букеті у вазі, за що його називають зимовим другом людей. Після більш ніж чотирисотрічного забуття людство згадало про цю рослину (або об'єкт), що володіє унікальним хімічним складом, що робить його культурою універсального використання [37].



Рис 1.1 Види амарантусу

1. Амарант колючий (*A. spinosus*); 2. Амарант закинутий (*A. retroflexus*);
2. Амарант гібридний (*A. hybridus*)

За вмістом протеїнів 13-19% амарант має найбільший збіг з теоретично розрахованим ідеальним білком, а за збалансованістю амінокислотного складу заміennих і незамінних амінокислот прирівнюється до білка жіночого молока. Для порівняння, коефіцієнт оцінки до ідеального білка: амарант – 75, коров'яче молоко – 72, соя – 68, ячмінь – 62, пшениця – 60, кукурудза – 44, арахіс – 32 [79].

Але найбільш цінно в біологічному відношенні олія насіння амаранту, якого міститься до 10%. Олія амаранту багата комплексом поліненасичених жирних кислот (лінолева, олеїнова, ліноленова), причому їх вміст становить 77%, при цьому 50% належить лінолевій кислоті, з якої синтезується арахідонова кислота, яка є основою для синтезу простагландинів в організмі

[1]

**Олія амарантова** - це відоме джерело сквалену. Залежно від технології вилучення з нього можна отримати від 5 до 15% сквалену. У США та Канаді бум його споживання розпочався у 1998 році. Канадська компанія «SuLin International» використовує амарантову олію у складі набору продуктів, відомого як «Master Formula», і призначеного для зняття наслідків інтоксикації організму. Такі властивості обумовлені високим вмістом у ньому сквалену.

Вперше виділено сквален у 1906 році доктором Мітцумаро Цуджимото (Японія) з печінки акули. Професором Цюріхського університету Клаур (Швейцарія) було встановлено брутто-формулу  $C_{30}H_{50}$  сквалена. У праці про хімічні властивості ненасичених вуглеводнів професор Клаур довів, що з'єднанню не вистачає 12 атомів водню для досягнення стабільного стану. Тому він здатний захоплювати ці атоми з будь-якого доступного джерела. Оскільки в організмі найбільш поширеним джерелом водню є вода, то сквален легко вступає з нею в реакцію.

**Сквален** - ненасичений вуглеводень з шістьма подвійними зв'язками, що належить до тритерпенів, є проміжною ланкою в біосинтезі холестерину. Цікавість до застосування сквалена високий, особливо в дерматологічній практиці, після того, як він був знайдений у сальних залозах людини, а також описаний як попередник холестерину. У ході біохімічних досліджень властивостей сквалена було виявлено багато інших його цікавих якостей. Так, сквален є похідним вітаміну А і при синтезі холестерину перетворюється на його біохімічний аналог 7-дегідрокоlestерин, який при сонячному світлі ставати вітаміном Д, забезпечуючи тим самим радіопротекторні властивості. Крім цього, вітамін А значно краще всмоктується, коли він розчинений у сквален [30,37].

Дуже важливо, що попередником у синтезі стероїдних гормонів у людини і стероїдних фітоестрогенів у рослин є те саме речовина - сквален, який у ході хімічних перетворень перетворюється на ланостерол. Надалі, через освіту холестеролу, в людини утворюються стероїдні гормони. Сквален у

складі олії амарантової має унікальні ранозагоювальні властивості. Ефективно масло амаранту при екземі, псоріазі та трофічних виразках, опіках [34].

Олія амаранту успішно використовується за кордоном при радіотерапії. Якщо змастити ділянку шкіри, під якою знаходиться пухлина, дозу опромінення можна помітно збільшити без ризику отримати радіаційний опік. Вживання амарантової олії до і після радіаційної терапії помітно прискорює відновлення організму пацієнтів [15].

Підсумовуючи вітчизняний та зарубіжний досвід застосування олії амарантової, можна відзначити, що вона має перспективу для оздоровлення, лікування та профілактики багатьох захворювань. Воно впливає на весь організм, відновлюючи його захисні сили та нормалізуючи обмін речовин, що призводить до довгострокових позитивних результатів.

#### **1.4 Сучасні лікарські та косметичні препарати у вигляді олівців**

**Медичні олівці** - м'яка лікарська форма для зовнішнього застосування, що має вигляд циліндричних паличок довжиною до 5 - 6 см і товщиною 4-8 мм або сферичних конусів, округло загострених з одного кінця, масою від 0,5 - 0,6 до 10 г .

При вживанні поверхня олівців повинна розчинятися або поступово стиратися без пошкоджень і травмування ураженої ділянки шкіри. При цьому самі олівці не повинні ламатися, кришитися, а робоча поверхня олівця має бути гладкою, без «раковин» [2, 6, 16, 28].

Медичні олівці застосовують зупинки дрібних кровотеч при порізах (гоління), для припікань. У формі олівців випускаються деякі знеболювальні та відволікаючі засоби (ментол, новокаїн), антисептичні засоби (срібла нітрат, галун алюмокалієві, кислота саліцилова, ксероформ). Отримують медичні олівці виливанням, пресуванням, викочуванням та зануренням (маканням) [16, 28, 29-32].

Спосіб виливання отримують плавлені олівці: квасцові, ляписні, кровоспинні, які готують плавленням легкоплавких солей або плавають у власній кристалізаційній воді при температурі 90 - 95°C. Для отримання

сплаву нерідко неплавкі і важкоплавні солі змішують з легкоплавкими речовинами або містять кристалізаційну воду, але не володіють фармакологічною дією. Розплав солей швидко твердне, тому його необхідно відразу розлити в підготовлену форму [16, 28, 29-32].

Медичні олівці на гідрофобній основі, так звані мазеві, одержують виливанням або пресуванням (ментолові, мігренові олівці). Основу (парафін, віск, спермацет, ланолін та ін) плавлять, додають лікарські речовини і в гарячому вигляді розливають у попередньо охолоджені форми. Мазовими олівцями натирають шкіру, при цьому основа злегка плавиться і наноситься у вигляді тонкого шару [2, 6, 16, 28]. Класифікація медичних олівців, що випускаються промисловістю, наведена в таблиці 1.5.

Таблиця 1.5

#### Номенклатура медичних олівців

Номенклатура	Склад	Спосіб отримання	Примітка
Олівці квасцові	Алюмінієвих галунів 0,6 Гліцерин 0,025	Плавлення	Кровоспинні
Олівці крозупиняючі	Алюмінієвих галунів 7,5 Алюмінію сульфату 1,5 Заліза хлорного 1,0	Плавлення	Кровоспинні
Олівець ляписний	Срібла нітрат 1,0 Калію нітрату 2,0	Плавлення	Антисептичний
Купоросні	Міді сульфату 98,0 Желатина 2,0	Формування вологої маси	Антигрибковий
Олівець ментоловий (мігреновий)	Ментола 1,0 Парафіну 4,0	Плавлення	Антимігреноїдний

Плавлені медичні олівці на жирових основах є твердою лікарською формою для зовнішнього застосування і за своїми деякими властивостями схожі з супозиторіями. Для приготування олівців використовують спеціальні форми та жирові основи.

Технологія зводиться до попередньої підготовки лікарських речовин, плавлення основи та введення в неї лікарських речовин з урахуванням їх властивостей, виливання виготовленої маси в гнізда форми. Масу виливають напівостиглим для попередження розшаровування та осадження нерозчинних лікарських речовин. Оцінку якості проводять згідно з ГФ ХІ, відповідно до статті на супозиторії, оскільки окремої загальної ФС на цю ЛФ немає [1, 6, 16].

Зручність, портативність та гігієнічність олівців у порівнянні з традиційними кремами та мазями сприяли появі інтересу у розробників цієї цікавої ЛФ.

Було проведено дослідження зі створення медичних дерматологічних та стоматологічних олівців з метронідазолом. Запропоновані олівці, як встановлено, мають виражену антимікробну дію. Рекомендовано їх застосовувати при шкірних захворюваннях та захворюваннях порожнини рота. Як основу для олівців автор запропонував використовувати сплави поліетиленоксидів [28]. Найбільшого розвитку цей вид продукції набув у косметології. На сьогоднішній день в косметології та дерматології олівці використовують як декоративні (олівці для очей, губ), маскуючі, а також лікувальні засоби (олівці з антибактеріальними добавками), що надають терапевтичний ефект при різних косметичних недоліках шкіри. Відомі олівці з ефірними оліями для ароматерапії, олівці для профілактики та лікування хвороб нігтьової пластинки і т.д. [28, 29, 32].

Коригуючий олівець (Nailpolish Corrector) допоможе прибрати неминучий при домашньому манікюрі побічний ефект - пофарбовану шкіру навколо нігтя. Олівець, що не містить ацетону (як правило, використовується ізопропілміристат, тригліцерид та інші компоненти) акуратно, не зачіпаючи забарвлену нігтьову пластинку, зітре непотрібний лак, виділяючи активну речовину через загострений аплікатор. А якщо стрижень олівця є носієм корисних речовин – олій, протеїну, гліцерину тощо, то він цілком може забезпечити грамотний догляд за нігтями, який до того ж не забирає багато часу. Олівці борються і з кутикулою, що швидко зростає [31, 32].

В останні роки у споживачів стали популярні аромакосметичні олівці, які використовуються як освіжаючий засіб, що сприяє розслабленню та заспокоєнню. У спеціально влаштований балончик заливається розчин ефірних олій в ізопропілмеристаті. Так компанія Vision розробила цілу серію нових косметичних продуктів, які допоможуть вирішити багато проблем, пов'язані зі створенням гарного настрою, самопочуття, а також можуть використовуватися при вугровому висипі, свербіння від укусів комах.

Для того, щоб шкіра обличчя виглядала ідеально, також існують спеціальні олівці. Наприклад, маскуючі з антибактеріальними добавками, які не тільки заштриховують прищик, а й «підсушують» його. Тональний крем теж зовсім необов'язково має бути включений у тубик або пляшечку. Зелений стрижень олівця камуфлює почервоніння, бежевий робить непомітним зелений колір і маскує дефекти (прищики і т.п.). Олівці часто містять саліцилову кислоту з кераторегулюючими властивостями, що дозволяє ефективно боротися зі шкірними дефектами. Олівець простий у використанні, він вологостійкий, і в нього дивовижна здатність, що покриває [4, 28].

На відміну від традиційних форм, останні більш різноманітні на вигляд упаковки: механічні з подачею густої мазеподібної маси на пензлик, спеціальні олівці, схожі на фломастер, олівці пенали. Зростаючий інтерес до олівців у виробників косметичних та лікарських засобів пояснюється більш компактною та зручною, а також гігієнічною та економічною формою упаковок, ніж традиційні баночки та туби для мазей та кремів [4].

До складу жирових олівців включено: основу, біологічні добавки, пігменти, віддушки, консерванти. Основа олівця - воски та воскоподібні речовини - структуроутворюючі компоненти, жири та олії - емоменти, плівкоутворюючі компоненти. З восків та воскоподібних речовин найчастіше застосовують парафін, бджолиний або силіконовий віск, церезин, мікрокристалічні воски, карнаубський та канделільський воски – натуральні рослинні воски з видів воскової пальми (Ceroxulon) та коперніції (Copemisia). Крім них застосовуються рослинні олії або рідкий парафін. Суміш масел надає



олівцю м'якість і легкість нанесення. Серед добавок, присутніх у складі будь-якого олівця, найбільш популярні складні, що доглядають суху шкіру - вітаміни А і Е, препарати, що покращують регенерацію тканин з протизапальним дією, гіалуронова кислота, рослинні екстракти на олійній основі, сонцезахисні фільтри. Частина добавок визначається модою - нейлони, що надають блиску; перламутрові пігменти, що відбивають світло. Також всі олівці обов'язково містять консерванти, які покликані зберігати властивості олівця якомога довше і антиоксиданти, що запобігають їх окисленню. Віддушка покращує запах. Залежно від складу біологічно активних речовин олівці поділяються на зволожуючі, живильні, маскуючі, протизапальні. До складу зволожуючих олівців зазвичай входять олія авакадо, какао, рицинова, соняшникова або кокосова, екстракт ромашки. Поживні олівці створюються на основі воску, рослинних олій, вітамінів, поживних, зволожуючих та антисептичних речовин. Часто в їхньому складі присутні ультрафіолетові фільтри. Поживні олівці запобігають сухості та розтріскуванню шкіри, вони ідеальні для дбайливого догляду за шкірою в холодний період [28, 29].

До якості косметичних олівців висуваються такі вимоги: поверхня олівця має бути гладкою, на ній не повинно бути крапельок або підтікань. Олівець поганої якості непластичний, ламкий, має неприємний запах. Для перевірки якості проводять тестером лінію на аркуші паперу — вона має бути однорідною, не залишати грудочок, катишків та шорсткостей.

## Висновки до розділу 1

1. Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури показав важливість комплексного підходу до системи розробки лікарських та косметичних засобів, що застосовуються для нормалізації регенеративних процесів у шкірі при захворюваннях, пов'язаних з порушенням цілісності епідермального ліпідного бар'єру.

2. Насамперед, на наш погляд, слід враховувати той факт, що такі шкірні захворювання як атопічний дерматит, псоріаз, іхтіоз, контактний дерматит, екзему слід лікувати з урахуванням сучасних уявлень про будову епідермального бар'єру та його ліпідного шару, принципи яких знайшли відображення у новому науковому напрямі - корнеотерапії.

3. В естетичній медицині розроблено рекомендації щодо включення до складу засобів для лікування дефектів епідермального бар'єру поліненасичених жирних кислот,  $\beta$ -каротину, сквалену, що містяться у значній кількості в рослинних оліях, таких як олія амарантова, олія насіння винограду та інших.

4. Розробка будь-якої лікарської форми має велике значення для кінцевого результату. Сучасний стан питання з розробки лікарських форм для лікування ран дозволяє використовувати не тільки традиційні, а й абсолютно нові форми застосування, нові БАВ, а також нові допоміжні матеріали..

5. Проведений аналіз сучасних дерматологічних засобів дозволив виявити основні тенденції у розвитку систем доставки лікарських засобів через шкіру. Поряд з ліпосомами і наноемульсіями, що містять фосфатидил-холін, з'явилися нові мазеподібні гелеві структури DMS - дермамембранні структури (Derma Membrane Structure), збагачені скваленом, маслами з неподільними жирними кислотами, здатними проносити через роговий шар ЛЗ ліпофільної природи.

6. Проведений аналіз літератури показав, що незаслужено забутою на сьогоднішній день лікарською формою, що має однак безперечні переваги

перед мазями та кремами є олівці. Перевагою їх є адгезія до шкірних покривів, гігієнічність, простота використання та економічність.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Об'єкти дослідження

В експериментальних дослідженнях використовувалися субстанції біологічно активних речовин, а також субстанції допоміжних речовин:

Олія амарантова ТУ 9141-023-29388404;

Аеросил – 380 ГОСТ 14922-77;

Бутилоксітолуол (дибунол) ВФС 42-3460-97;

Вода очищена ФС 42-2619-97;

Віск бджолиний (Cera Alba) (Ph. Eur. 9.0);

Гліцерин ГОСТ 6824-76;

Ланолін ГОСТ 6718-93;

Лецитин стандарт ФС 42-150ВС-93;

Ніпагін (метиловий ефір параоксибензойної кислоти) ФС 42-2079-91;

Парафін (Paraffinum solidum) (Ph Eur);

Пропіленгліколь ГОСТ 5692-73 ВФС 42-1594-86

ПЕО – 400 ГОСТ 6824-96;

Етанол ФС 42-3072-94.

Характеристики основних складових олівця наведено нижче [9, 14].

**Сірка (віск).** Бджолиний віск являє собою темно-жовту або жовтувато-білу зернисту в зламі масу, що плавиться при 63-65°C. Білий віск одержують відбілюванням жовтого на сонячному світлі. Кислотне число жовтого воску трохи більше 17 - 20,5, білого 18,7 - 22,4. Нерозчинний у воді та спирті, частково розчинимо в киплячому спирті, ефірі, хлороформі, жирних та ефірних маслах. Сам по собі ніколи не вживається в мазах. Його додають для надання густини. Покращує поглинання водних рідин і підвищує в'язкість мазей. Стійок до хімічних агентів. *Paraffinum solidum* (парафін твердый). Являє собою білу кристалічну масу, жирну на дотик. Складається з граничних високомолекулярних вуглеводнів. Плавиться за 50 - 57°C. Нерозчинний у воді та спирті, легко розчинний в ефірі, хлороформі, жирних оліях. Застосовується

як добавка до основ з метою ущільнення їх консистенції та підвищення температури плавлення.

**ПЕО** — поліетиленокси́ди - синтетичні речовини, одержувані шляхом полімеризації етиленглюколю або окису етилену в присутності води та їдкого калію.

У ряді водорозчинних основ, що широко застосовуються за кордоном, приблизно з 40-х років ПЕО посіли чільне місце. Це пояснюється такими особливостями:

- гарною розчинністю у воді;
- здатністю розчиняти гідрофільні та гідрофобні лікарські препарати;
- здатністю розчинятися у спирті, не дисоціювати у водному розчині і не зазнавати будь-яких змін у присутності електrolітів;
- змішування з парафінами та гліцеридами з утворенням стабільних псевдоемульсій обох типів.

Крім того, поліетиленокси́ди мають здатність добре наноситися на шкіру та рівномірно розподілятися на ній. Вони не перешкоджають газообміну шкіри та не порушують діяльність залоз; мають слабку бактерицидну дію, завдяки цьому поліетиленокси́ди не піддаються дії мікроорганізмів і можуть зберігатися тривалий час.

Вони також мають виражену осмотичну активність, яка сприятливо позначається при обробці забруднених ран. У таких випадках мазі на цій основі діють як засоби, що підсушують і очищають. До складу олівця їх додавали як гідрофілізуючий компонент.

**Ланолін (*Lanolinum*)**. Складна природна суміш ефірів, спиртів та вільних жирних кислот. Очищений ланолін – маса буро-жовтого кольору, густої, в'язкої, мазеподібної консистенції, зі слабким своєрідним запахом. Температура плавлення 36-42 ° С. Ланолін добре всмоктується шкірою, оскільки за складом він близький до жироподібних речовин, містить значну кількість холестерину.

**Лецитин (*Lecitinum*)**    в'язкая    масса    желто-бурого    цвета,

расплывающаяся со своеобразным запахом, смешивается с жирами, раствором в спирте, набухает в воде.

## **2.2 Методи дослідження**

Фармакотехнологічні методи досліджень

**Дослідження твердості проводили** за допомогою текстурометра ТА-ХТ2 (Stable Micro Systems, UK) з голковим зондом, який вимірює силу, необхідну для проходження голки протягом певного часу. Для відображення твердості зразків вимірювали глибину проникнення стандартної голки 2 мм. Дані отримували після трьох вимірювань одного зразка, випробування проводили за температури  $(25 \pm 2)^\circ \text{C}$ . Для проведення дослідження розрізи зразка поміщали центрально під голковий зонд, який проникає крізь зразок зі швидкістю 1 мм/с до досягнення сили 50 г. Дослідження проводили на базі кафедри технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук здоров'я (м. Каунас).

**Показник намазування** визначали за методикою, запропонованою Jonescus S. у 1974 році. 5,0 г дослідного зразка поміщали в центр нижньої скляної пластини розміром 10x10 см, зверху накривали верхньою пластиною і зверху обережно поміщали гирю масою 1 кг. Результат фіксували за діаметром плями, яка утворилася після дії гирі протягом 15 хв. Вимірювання проводили 3 рази й обчислювали середнє значення.

**Показник прилипання** визначали за масою мазка олівця, нанесеного на скляну пластину шириною 2 см і довжиною 7 см. Вимірювання проводили 3 рази й обчислювали середнє значення.

### **Визначення температури плавлення основи олівця.**

Температуру плавлення ліпофільних основ визначали щодо підняття жиру у відкритому капілярі. Для цього чисту суху відкрити з обох кінців капілярну трубку з тонкого легкоплавкого скла набирали таку кількість розплавленого жиру, щоб висота стовпчика жиру в капілярі була 10 міліметрів. Наповнення капіляра виробляли зануренням його кінця розплавленим жиром. Капілярну трубку з жиром витримували на льоду протягом 10 хвилин. Після

цього трубку прикріплювали до термометра (з ціною розподілу шкали  $0,1^{\circ}$ ) за допомогою тонкого гумового кінця таким чином, щоб стовпчик жиру знаходився на одному рівні з ртутною кулькою термометра. Далі термометр з капіляром занурювали в склянку з водою, що має температуру  $15^{\circ}\text{C}$ , на глибину занурення капіляра 3-4 см. При постійному перемішуванні поступово нагрівали воду в склянці: спочатку приблизно на  $2^{\circ}$  в хвилину, а в міру наближення до точки плавлення не більш ніж на  $1^{\circ}\text{C}$  на хвилину.

Температурою плавлення вважали ту температуру, за якої жир у трубці починав підніматися.

## **Висновки до розділу 2**

1. Обґрунтовано загальну концепцію досліджень, яка повністю відображає суть та характер проведеної роботи та враховує особливості підходу до розробки складу та технології запропонованого лікарського засобу.

2. В якості об'єкта дослідження було обрано олія амарантова та допоміжні речовини.

3. При розробці парафармацевтичного олівця для лікування дерматологічних захворювань були використані загально прийняті фізичні, фізико-хімічні та фармако-технологічні методи досліджень.



### РОЗДІЛ 3

## РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ОЛІВЦЯ З ОЛІЄЮ АМАРАНТОВОЮ

Однією із перспективних країн для впровадження нових косметичних засобів лікувально-профілактичної дії є Україна. Як показали дослідження, вона має розвинену інфраструктуру фармацевтичного ринку, в тому числі сегменти у вигляді лікувальної косметики.

**Олія амарантова** - новий продукт на ринку парафармацевтичних засобів. Найціннішими його компонентами є сквален та поліненасичені жирні кислоти. Широко олія амарантова застосовується в дерматології для лікування захворювань, пов'язаних з порушенням епідермального бар'єру-при псоріазі, атопічному дерматиті, екземі. В косметології сировина знайшла застосування розробки коштів; для чутливої подразненої шкіри з ознаками: порушеної цілісності ліпідного бар'єру.

У доступній літературі інформації про лікарські та косметичні засоби, що включають олію амарантову, не знайдено. Основа косметичних засобів для корнеотерапії повинна надавати позитивний вплив на шкіру. До таких систем відносяться основи, отримані у вигляді ламеллярних структур, що містять ліпіди, близькі за складом до ліпідів шкіри людини. Такими структурами є дермомембранні структури (ДМС), що включають ліпіди на основі ненасичених жирних кислот, сквален і фосфатидилхолін. До теперішнього часу ці структури були олеогелі, загущаючим компонентом яких є віск. Нами зроблено спробу створення структурованих дермомембранних систем у вигляді твердого олівця.

### 3.1 Фізико-хімічні дослідження олії насіння амаранту

Зразки олії амарантової надані відповідно до вимоги ТУ 9141-023-29384-04. Оцінку якості амарантового масла проводили відповідно до загальної статті ДФУ X вид. "Olea pinguia". Вивченню піддали 6 серій олії амарантової. Результати визначення числових показників представлені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Числові показники олії амарантової**

Числові показники	Значення серії					
	I	II	III	IV	V	VI
Щільність г/см <sup>3</sup>	0,9145± 0,003	0,9142± 0,004	0,9146± 0,003	0,9147± 0,003	0,9144± 0,003	0,9149± 0,004
Показник заломлення	1,4770± 0,0021	1,4763± 0,003	1,4758± 0,004	1,4780± 0,05	1,4765± 0,005	1,4772± 0,004
Кислотне число	2,18± 0,02	2,17± 0,03	2,37± 0,02	2,30± 0,02	2,35± 0,03	2,17± 0,03
Число омилення	189,10± 0,5	185,30± 0,5	186,40± 0,3	182,2± 0,4	186,3± 0,3	187,4± 0,4
Ефірне число	186,9± 0,3	183,1± 0,3	184,3± 0,4	180,1± 0,2	181,4± 0,3	184,2± 0,2
Йодна кількість	137,1± 0,8	140,2± 0,4	138,2± 0,4	136,3± 0,2	139,1± 0,2	138,3± 0,5
Число Рейхерта-Мейссля	1,36± 0,02	1,37± 0,01	1,45± 0,02	1,52± 0,01	1,43± 0,02	1,38± 0,03
Число Пол-ленське	0,38± 0,02	0,039± 0,01	0,45± 0,02	0,42± 0,03	0,41±0, 03	0,46± 0,03

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що числові показники олії амарантової в межах допустимих норм для рослинних олій. Показники для різних серій коливаються незначно.

Оскільки основними компонентами рослинних олій є тріацілгліцерини, встановили їх жирно-кислотний склад. Зразки досліджуваних олій гідролізували з наступною естерифікацією. Отримані метилові ефіри аналізували методом ГРХ відповідно до ГОСТ 30418-96. Для ідентифікації продуктів естерифікації використані стандартні зразки: метилпальмітат (ТУ 6-09-14-1904-76), метилолеат (ТУ 66-09-10-1681-74) та метилстеарат (ТУ 6-09-12-159-75), суміш ME-MIX-22 (Олдтех, США) [19,56].

У таблиці 3.2 наведено хімічний склад олії амарантової порівняно з вимогами ТУ 9141-023-29384-04.

Таблиця 3.2

**Хімічний склад олії амарантової**

Найменування хімічного компонента	Норма за ТУ	Зміст, %					
		I	II	III	IV	V	VI
Кислота мірістинова, %	до 1,0	0,3	0,5	0,4	0,3	0,5	0,6
Кислота пальмітинова, %	5,0-20,0	9,2	10,1	9,5	9,9	9,8	9,2
Кислота стеаринова, %	05-6,0	0,6	0,9	0,7	0,8	0,9	0,6
Кислота олеїнова, %	20,0-25,0	22,9	23,1	24,1	23,1	22,4	22,6
Кислота лінолева, %	40,0-60,0	53,4	51,6	51,6	52,1	52,1	52,8'
Кислота ліноленова, %	5,0-6,0	5,1	5,3	5,4	5,2	5,3	5,4
Сума фосфоліпідів, %	до 4,5	2,3	2,2	2,7	2,4	2,6	2,8
Каротиноїди, мг %	до 1,2	1,1	1,1	1,0	1,1	1,2	1,2
Токофероли, мг%	до 200,	195,0	198,0	197,0	192,0	193,0	199,0
Сквален, %	4,5-16,0	5,2	5,3	5,2	5,1	5,4	5,1
Фітостерин, %	до 6,5	1,0	1,1	0,9	1,1	1,0	0,9

Аналіз отриманих результатів свідчить, що всі проаналізовані зразки відповідають вимогам нормативної документації, що регламентує якість цього виду продукції. Крім того, встановлено, що представлені зразки містять значну кількість біологічно активних сполук, і насамперед сквалена (більше 5%), фосфатидилхоліну (понад 2,0%), в помірній кількості присутні каротиноїди та токофероли. Наступним етапом наших досліджень була розробка складу та технології олівця з маслом амарантовим.

### **3.2 Розробка складу та технології косметичного олівця на основі олії амарантової**

Тріацилгліцерини, які у шкіру з косметичними засобами, є джерелами жирних кислот, у тому числі, як із деталей конструктора, будуть побудовані

цераміди, фосфоліпіди та інших сполуки (наприклад, простагландини - регулятори запальної реакції). Тому властивості косметичних масел повністю визначаються жирнокислотним складом триацилгліцеринів, з яких вони складаються. Найчастіше шкіра відчуває брак так званих незамінних жирних кислот — лінолевої, а-ліноленової та уліноленової. Лінолева та у-ліноленова кислоти відносяться до класу омега-6- кислот (хімічне позначення, що показує, де розташований подвійний зв'язок), а а-ліноленова кислота омега-3-кислотам. Для нормального функціонування шкіри необхідно, щоб омега-6 та омега-3-кислоти надходили в організм у правильному співвідношенні — діапазоні 4:1 – 1:1. При дефіциті незамінних жирних кислот в організмі, перш за все, страждає шкіра - вона починає червоніти, лущитися, стає сухою і роздратованою. Це тим, що незамінні жирні кислоти є необхідними будівельними елементами для ліпідних пластів рогового шару. З них будуються довгі поліненасичені ланцюги жирних кислот, які зшивають ліпідні біслої багат шарові пласти. За відсутності незамінних жирних кислот ліпідні пласти розпадаються деякі біслої, які починають переміщатися друг щодо друга, утворюючи проломи в захисному бар'єрі.

Ліпідний бар'єр потребує відновлення не тільки при дефіциті незамінних жирних кислот або інших шкірних патологіях. Роль ліпідів у шкірі складається з двох основних складових:

- формування епідермального бар'єру;
- участі у метаболізмі біологічно активних молекул.

Поза всякими сумнівами, речовини, що вирішують такі відповідальні завдання, можуть розглядатися як активні добавки. Але є ще одне завдання, яке з успіхом можуть вирішувати ліпіди, а саме підвищення проникності рогового шару для інших активних компонентів. При нанесенні на шкіру ліпіди жирів та олій вбудовуються у міжклітинні ліпідні пласти, змінюючи їх властивості. Якщо в масляній фазі переважають ненасичені ліпіди, то ліпідний прошарок між корнеоцитами стає більш рідким, рухомих, а значить, краще пропускає водорозчинні речовини.

Враховуючи вищевикладене, цікавило вивчити активність масла амарантового у складі косметичного засобу. Воно має складний склад жирних кислот, серед яких переважають поліненасичені. Крім того, в маслі міститься сквален і фосфатидилхолін, у тому числі незамінні лінолева та ліноленова кислоти.

При обґрунтуванні складу олівця ми виходили з наступних теоретичних положень:

- в даний час в технології м'яких лікарських форм застосовуються різні допоміжні речовини, не всі з яких можуть бути використані як основа для олівців через невідповідність їх сучасним структурно-механічним і біофармацевтичним вимогам, що висувуються до цієї лікарської форми;
- основоутворюючі речовини повинні надавати олівцю форму, певний опір натиску та однорідність, забезпечувати хорошу змащуваність;
- правильний вибір допоміжних речовин дозволяє олівцю не гнутися, не кришитися, не псуватися під дією світла та вологи;
- основа олівця має здійснювати оптимальний контакт зі шкірою - забезпечувати вивільнення лікарських речовин, м'який мазок, що залишає рівний, суцільний шар на шкірі, тобто. повинна мати дифільність.

Враховуючи дані теоретичні передумови, здійснювали вибір основоположних допоміжних речовин. Як формоутворювальні та ущільнюючі інгредієнти використані матеріали, що широко застосовуються в технології ліків: парафін і бджолиний віск, що мають температуру плавлення вище 50° С.

Для отримання рівномірного мазка в якості добавок, що пластифікують гідрофілізаторів і емоментів вводили до складу олівця наступні допоміжні речовини: ланолін, твін-80, лецитин, ПЕО-400.

В результаті попередніх технологічних досліджень встановлено, що високими пружно-пластичними властивостями володіють олівці приготовані з використанням бджолиного воску. Парафін, навпаки, утворює тверді, тендітні структури з вираженою кристалізацією, що володіють поганою змащуваністю. Разом з тим, поєднання в розробленій основі бджолиного воску

і парафіну дозволяє, на нашу думку, поліпшити пружно-пластичні властивості олівців і надати їм певної твердості.

У той же час склад використаних основотворчих засобів повинен забезпечити оптимальні структурно-механічні властивості, а, з іншого боку, мати специфічну фармакологічну активність. У нашому випадку олівець повинен мати регенеруючу дію на епідерміс.

Тому дослідження з оптимізації складу олівця проводили в кілька етапів. Перший етап був присвячений підбору компонентів, що впливають на міцність олівця, оцінювали за показником твердості (г/мм).

Методика опису твердості основи наведено у розділі 2.

Для вирішення поставленої задачі використовували метод статистичного планування експерименту, в основі якого лежать ідеї багатофакторного експерименту, що виконується за певними правилами та схемами. Під час проведення багатофакторного експерименту домагаються отримання математичної моделі, що передбачає оптимізацію умов процесу та відсіювання малозначних умов. Як фактори, що впливають на показник твердості олівця, нами були обрані кількісні співвідношення воску і парафіну в загальній частці ущільнювачів, які встановлені експериментально у вигляді оптимальних співвідношень: ущільнювач і рідка масляна фаза 55:45, а також кількісне вміст в основі олівця пластифікатора – ланоліну.

Отже, для оптимізації ми розглядаємо як значний показник – співвідношення воску та парафіну. Для підвищення міцності олівця за умов адекватності провели круте сходження. В результаті дослідження нами встановлено оптимум співвідношення у суміші ущільнювачів: віск-парафін 2:1.

Наступним етапом розробки складу олівця був вибір оптимального активатора всмоктування ліпідів через шкіру. Як останній вивчені ланолін, ПЕО-400, лецитин, які вводили в основу в кількості 15%, застосовуючи їх у чистому вигляді та в комбінації. Склад олівців, що розробляються, наведено в таблиці 3.3

Таблиця 3.3

## Склад інгредієнтів у олівці

№ п.п.	Складові	Склад олівця, %		
		1	2	3
1	Парафін	18,0	18,0	18,0
2	Віск бджолиний	36,0	36,0	36,0
3	ПЕО-400	5,0	7,5	10,0
4	Лецитин	10,0	7,5	5,0
5	Олія амарантова	31,0	31,0	31,0

Олівці готували за наступною технологією: в ємності для плавлення основи сплавляли основотворні компоненти в наступній послідовності: спочатку розплавляли тугоплавкі речовини, потім додавали пластифікатори і амарантове масло, в останню чергу - консервант, в якості якого використовували 0,04% ніпазола. Масу перемішували до однорідності і напівохолоджену вигляді розливали в металеві форми об'ємом 10,0 г. Заповнені форми охолоджували в холодильній камері протягом 20-30 хвилин при температурі 4° С. Олівці виймали з форми і піддавали випробуванням. Для скорочення кількості дослідів з оптимізації складу олівця та виявлення найбільш ефективної композиції щодо репаративної активності провели біологічний скринінг найперспективніших прописів.

Важливими властивостями олівців є реологічні показники, що характеризують структурно-механічні властивості, а також змащування та прилипання розробленого засобу. Структурно-механічні властивості визначають пружні та пластичні властивості основи, здатність намазуватися та протистояти, механічному руйнуванню при натисканні олівця [75].

Вивчення реологічних параметрів олівців проводили на віскозиметрі за методикою, описаною в розділі 2.

Результати дослідження реологічних параметрів розроблених композитних складів наведено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

## Показник граничної напруги зсуву олівців на різних основах

№ п.п	Швидкіс ть зсуву $D_c^1$	Реологічні показники складу					
		Склад №1		Склад №2		Склад №3	
		Напруга зсуву н/м <sup>2</sup>	В'язкість, Па/с	Напруга зсуву н/м <sup>2</sup>	В'язкість, Па/с	Напруга зсуву н/м <sup>2</sup>	В'язкість, Па/с
1	0,05	604	12100	604	12100	604	12100
2	0,2	1224	6120	1224	6120	1224	6120
3	0,5	1380	2750	1380	2750	1380	2750
4	0,9	1584	1760	1584	1760	1584	1760
5	1,5	1804	1200	1804	1200	1804	1200
6	2,5	2112	846	2112	846	2112	846
7	5	2576	515	2576	515	2576	515
8	8	2880	360	2880	360	2880	360
9	10	3024	302	3024	302	3024	302
10	12	3164	265	3164	265	3164	265-
11	15	3356	223	3356	223	3356	223
12	20	3660	183	3660	183	3660	183
13	20	3110	169	2450	169	2880	169
14	15	2760	210	2150	210	2620	210
15	12	2400	249	1750	249	2300	249
16	10	2140	285	1370	285	1790	285
17	8	1790	337	1020	337	1460	337
18	5	1590	475	720	475	1300	475
19	2,5	1400	803	460	803	990	803
20	1,5	1280	1150	370	1150	370	1150
21	0,9	1010	1560	320	1560	320	1560
22	0,86	820	1990	310	1990	310	1990
23	0,75	636	3180	390	3180	390	3180
24	0,23	372	7440	200	7440	200	7440

Дані таблиці 3.4 свідчать, що значення ефективної в'язкості укладається в межі реологічного оптимуму консистенції в'язких мазей (мазі-пасти).

В'язкість основи олівця падає зі збільшенням швидкості зсуву з 0,05 до 20С<sup>-1</sup> майже в 100 разів, проте показники напрямку зсуву сильно відрізняються, тому нами були побудовані криві кінетики деформації в координатах: напруження зсуву в області вивчення градієнтів швидкості течії від менших до більших (в межах 0,01-4,05 об/сек) і від більших до менших за даними таблиці 3.4. Отримані криві представлені на рис 3.1, 3.2, 3.3. Напруга зсуву н/м<sup>2</sup>



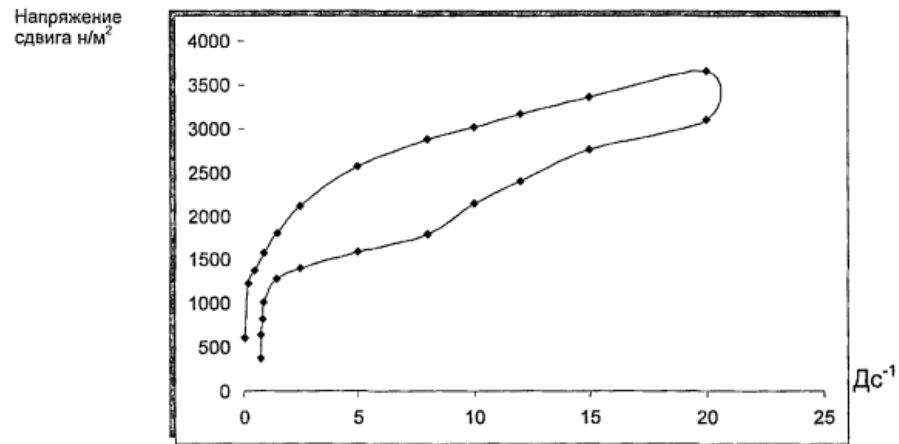


Рис. 3.1 Реограма перебігу основи олівця № 1

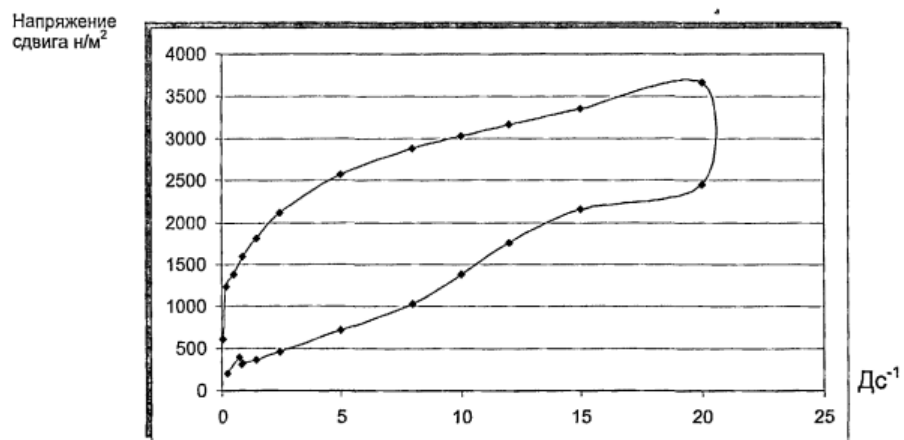


Рис. 3.2 Реограма перебігу основи олівця № 2

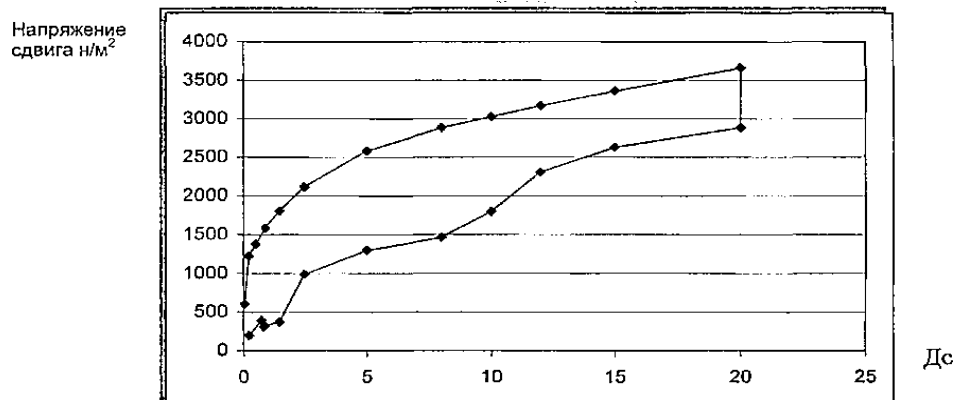


Рис. 3.3 Реограма перебігу основи олівця № 3

Отримані криві показують характерні для пружно-пластичних структур петлі Гестерезису. Зниження висхідних і низхідних кривих свідчить про те, що досліджувані олівці мають тиксотропними властивостями. Наявність тиксотропних властивостей свідчить про хорошу змазування основ, крім того, підтверджує те, що основи є структурованими системами. Течія основи починається відразу після застосування напруги зсуву, що розриває елементи

структури. У період знову спадної напруги в'язкість досліджуваних систем з відновлення колишньої структури запізнюється. Повністю руйнується, а потім відновлюється основа олівця №3 (пряма ділянка)

Про ступінь руйнування структури системи у процесі незворотних деформацій судили за величиною механічної стабільності (МС), яку досліджували за методикою Г.В. Михайловій. МС розраховували як відношення межі міцності структури системи, підданої руйнуванню протягом 10 хвилин до межі міцності неруйнованої системи за формулою:

$$МС = \tau_1 / \tau_2$$

де:  $\tau_1$  – межа міцності структури, зруйнованої системи

$\tau_2$  – межа міцності структури, не зруйнованої системи

Результати визначення механічної стабільності основи олівців наведено в таблиці 3.5

Таблиця 3.5

**Значення механічної стабільності основи олівця**

Показник міцності структури	Олівці складу №1	Олівці складу №2	Олівці складу №3
$\tau_1$	1804	1804	1804
$\tau_2$	820	320	320
МС	2,2	5,6	5,6

Розраховані значення механічної стабільності дня досліджуваних складів свідчить про те, що структурний каркас містить велику кількість елементів, пов'язаних комплементарними зв'язками, що надають досліджуваним олівцям форму, здатність намазуватися, і в той же час не руйнуватися при механічному впливі. При цьому склад №3 має меншу пружність, а склад №2 меншу пластичність. Оптимальними, реологічними параметрами має олівець композитного складу №1 - при відносній невеликій в'язкості, він, в той же час, має пружно-пластичні властивості.

Здатність олівця намазуватись і залишатися на шкірних покривах

(прилипати) є одним із показників реологічних характеристик для даної лікарської форми. Для підтвердження правильності наших суджень при виборі оптимальної основи визначили показник намазування та прилипання за модифікованою нами методикою.

Для цього зразки олівців по 0,6 г поміщали на скляну пластину 10x10, накривали другою скляною пластинкою, вимірявши попередньо діаметр олівця. Після цього всі скляні пластинки з олівцями поміщали вантаж (гиря 1 кг). Олівці під впливом тяжкості вантажу розходилися, утворюючи пляму певного діаметра. Визначення проводили при кімнатній температурі. Через 5 хвилин вимірювали діаметр кожного олівця. Чим більший діаметр, тим м'якшу консистенцію має олівець і легше намазується.

### **3.3 Вивчення фізико-хімічних властивостей олівців**

Крім структурно-механічних властивостей, нами оцінювалися такі якості олівців як температура плавлення, температура затвердіння, час повної деформації, в'язкість.

Визначення температури плавлення, затвердіння проводили за описаними вище методиками (розділ 2). Для оцінки якості мазка нами запропоновано тест на визначення прилипання мазка олівця до скляної пластинки.

Для цього предметне скло зважували на аналітичній вазі. Наносили олівець двома мазками, виходила смужка шириною 2 см, довжиною 7 см. Далі зважували скло з нанесеним мазком. Результати наведено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

**Вивчення фізико-хімічних властивостей олівців**

Показники	Склад №1	Склад №2	Склад №3
Діаметр олівця до визначення, мм	20±0,2	20,0±0,1	20,0±0,2
Діаметр олівця після дії вантажу, мм	25,0±0,3	24,0±0,3	22,0±0,2
Мазок олівця, нанесений на скло, г	0,05745±0,002	0,02075±0,001	0,008±0,001
Показник твердості, г/мм	853±15	868±12	872±16
Температура плавлення, З°	43,6±0,3	45,3±0,4	52,6±0,5
Температура затвердіння, З°	37,6±0,4	39,6±0,3	40,7±0,2

Таким чином, олівці мали суттєві відмінності у показниках фізико-хімічних властивостей. Так, олівець складу №4, що має найменші значення показників температури плавлення і затвердіння, менш твердий, дасть найбільш жирний мазок, він має оптимальні реологічні властивості і найбільш виражений репаративний ефект на опіковій рані. Тому вибір було зупинено на складі №4. Аналіз даних таблиці 3.6 дозволив нам висунути твердження, що лецитин надає пластичні властивості олівця, знижує температуру плавлення і підвищує прилипання до шкіри. Крім того, збільшення його кількості до 10% збільшує відповідно і регенеративний ефект.

Таким чином, в результаті проведених досліджень нами розроблено наступний склад медичного олівця:

- Олії амарантової 30,96%
- Віск бджолиний 36,0%
- Парафіна 18,0%
- Лецитина 10,0%
- ПЭО-400 5,0%
- Ніпазола 0,04%

Приготовлений олівець є брусок циліндричної форми, кремового кольору, діаметром 25,0 мм, висотою 35,0 мм, масою 11,25 г, щільністю 0,8731 г/см<sup>3</sup> і температурою плавлення 43-44°C. Олівці упаковані в поліетиленові пенали з кришечкою згідно з ГОСТ 2803-89. В результаті проведеної роботи нами розроблено технологічну схему отримання олівців.

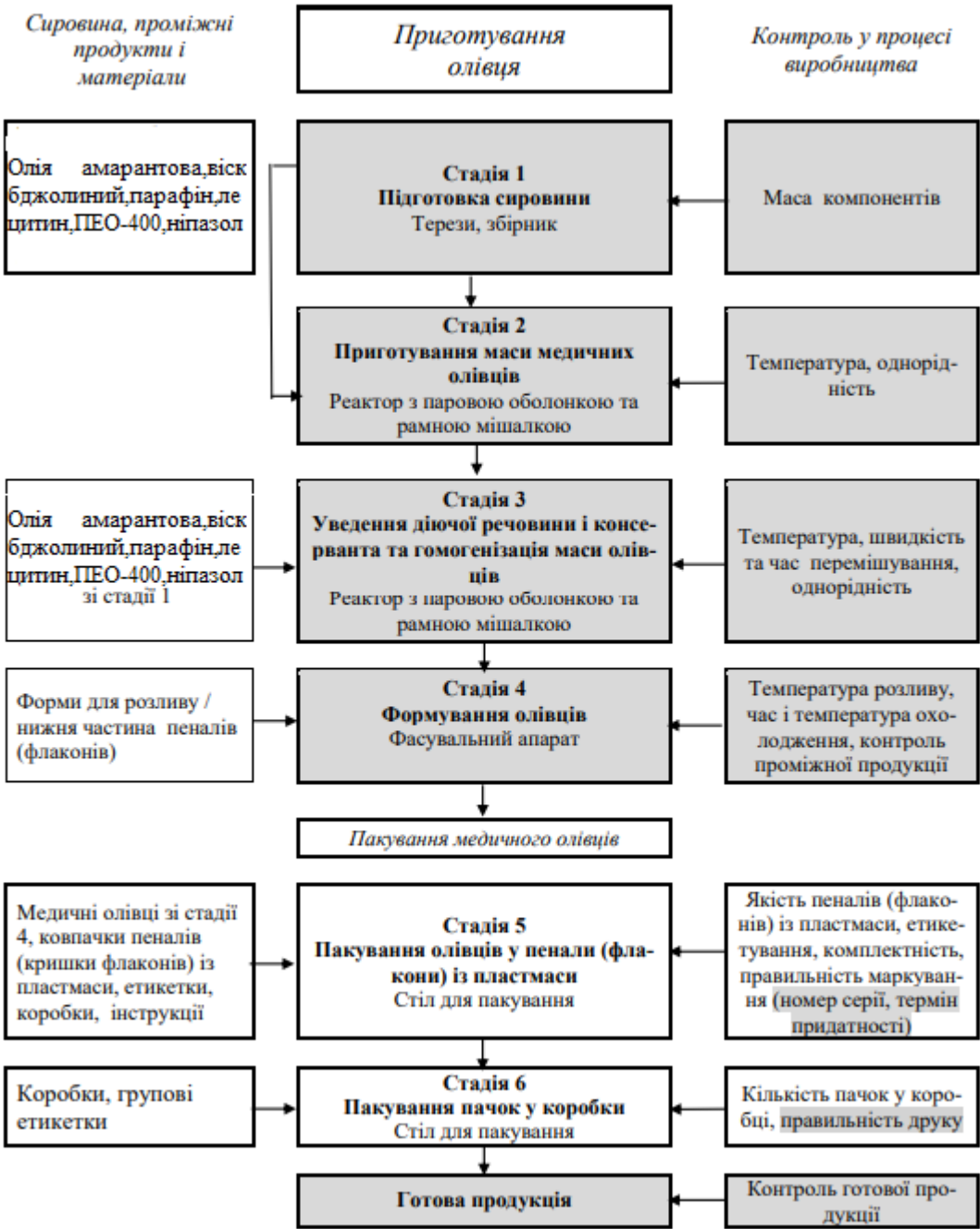


Рис. 3.4 Технологічна схема приготування олівців

Олівці готували шляхом плавлення компонентів. Дозували розливом у теплому вигляді у форми з подальшим охолодженням.

#### *Опис технології олівців*

Першим етапом підготовки тари є миття поліетиленових пеналів та кришок дезінфікуючим розчином. Після споліскування тари її замочують у ємності на 30-35 хв. у 0,5% розчині хлораміну. Знезаражені пенали споліскують очищеною водою і сушать у поличковій сушильній шафі.

*Моніторинг санітарної підготовки.* Для досягнення відповідної мікробіологічної чистоти на підприємстві необхідно визначити критичні виробничі зони, тобто локальні зони асептичного виробництва, в яких відбуваються асептичні маніпуляції з продуктом, асептичний монтаж обладнання, операції фасування, на яких продукт наражається на найбільший ризик контамінації. Необхідно також визначити докритичний рівень вмісту мікробів та механічних частинок, що дає раннє попередження про можливе відхилення від нормальних робочих умов виробництва; встановити критичний рівень вмісту мікробів та механічних частинок, що вимагає негайного втручання та коригувальних дій, якщо він перевищений.

У разі відбору проб на аналіз слід керуватися вимогами ГОСТ 29188.0-91 «Парфумерно-косметичні вироби. Правила приймання, відбір проб, методи органолептичних випробувань» та ГОСТ 26668-85 «Методи відбору проб мікробіологічних аналізів». Проби олівців для мікробіологічного аналізу відбирають до відбору проб для фізико-хімічних, органолептичних та інших видів випробувань з дотриманням правил асептики, для того щоб виключити вторинне мікробне забруднення продукту. При випробуваннях на мікробіологічну чистоту відбирають не менше 10 одиниць олівців у споживчій упаковці без слідів ушкодження, для інших аналізів - не менше трьох упаковок у неушкодженій тарі [24]. Вихідна сировина у спеціальних ємностях із нержавіючої сталі передається в приміщення для приготування олівців. Кількість відважених та відміряних інгредієнтів записується в маршрутну карту.

*Приготування основи олівця.* Для приготування основи олівця необхідний реактор з якірною мішалкою та паровою сорочкою.

У плавець основи олівця завантажують відважену кількість воску бджолиного і парафіну, плавити починають при температурі 60° С. У реактор заливають амарантове масло і ПЕО-400, нагрівають подачею пари в сорочку до температури 50° С, змішують з розплавом і додають консервант, гомогенізують і охолоджують подачею в сорочку холодної води до 40 ° С.

Після отримання аналізу маси олівця, його передають на фасовку. Фасування здійснюють розливом у металеві форми і далі їх упаковують в охолоджені до 4° З об'ємом порожнини, що відповідає масі 11,25 г, поліетиленові пенали за ГОСТ 2803-89. На пенали наклеюють самоклеючу етикетку відповідно до чинного стандарту із зазначенням виробника, його товарного знака, назви препарату, його складу, способу застосування, умов зберігання, номера серії, терміну придатності.

Враховуючи складність реєстрації лікарських засобів, розроблені олівці нами були оцінені як засоби парафармацевтичної продукції. Оцінку якості розробленого лікувально-профілактичного засобу проводили відповідно до загальних вимог. Загальними показниками якості були: зовнішній вигляд, колір і запах, водневий показник (рН), термостабільність, відсутність сполук свинцю, миш'яку, ртуті та мікробіологічна чистота, що відповідає вимогам до косметичних засобів. Загальні показники якості визначали відповідно до ГОСТ 29188.0-5.91. Зміст важких металів визначали за ГОСТ 26932-86.

Визначення рН олівця необхідне контролю над поведінкою активних речовин та основи під час зберігання. Зсув рН свідчить про зміну фізико-хімічних властивостей останніх. Визначення рН проводили за ГОСТ 29188.4. Зрізи олівця мають бути однорідними. Однорідність маси олівця перевіряли візуально за методикою, включеною до ГФ XI [20].

Для вивчення термостабільності олівця, закупореного в поліетиленові пенали, їх ставили в сухожарову шафу при температурі 45°С на 24 години, такі ж зразки ставили в морозильну камеру з температурою від 6 до 7°С на 24

години. Після витримування зразків за вказаних температур спостерігали за зміною зовнішнього вигляду, забарвлення, однорідності та реологічних показників відповідно до вимог ГОСТ 29188.3-91 «Вироби косметичні. Методи визначення стабільності емульсії».

Зразки, що прийняли кімнатну температуру після заморожування або після нагрівання, практично не змінювали зовнішній вигляд, реологічні показники, не розшаровувалися. Під час створення МО спиралися на окремі вимоги ДФУ, що викладені у ст. «Лікарські засоби для ректального застосування», та ДСТУ 4774:2007 «Вироби косметичні для макіяжу на жировосковій основі», які є максимально прийнятними для визначення якості, що пов'язано з технологією їх виготовлення: методом виливання, пресування або викачування; визначенням температури їх плавлення тощо [21, 33]. Водночас враховували, що під час створення МО проводять і специфічні для цієї ЛФ випробування: визначення здатності до намазування, прилипання, рівномірності мазка.

У розроблених олівцях загальний вміст аеробних мікроорганізмів не перевищував  $10^5$ , загальна кількість грибів - не більше  $10^4$ , ентеробактерій та інших грамнегативних бактерій - не більше  $10^3$ , за відсутності бактерій сімейств *Escherichia coli*, *Salmonella*. Отже, введення до складу олівця консерванта забезпечує необхідну мікробіологічну чистоту. Основні показники якості олівців наведено у таблиці 3.7.



Таблиця 3.7

**Показники якості олівців**

Найменування показника	Вимоги ДСТУ 4774:2007	Характеристика
Зовнішній вигляд	циліндричний брусок заввишки 35 мм, діаметром 25 мм, масою $11,25 \pm 3\%$	відповідає
Колір	відповідати виробу	кремового кольору
Запах	відповідати виробу	приємний
Водневий показник (pH)	5,5-7,5	6,5
Термостабільність	стабільний	стабільний
Важкі метали: (Свинець, миш'як, ртуть)	відсутні	відсутні
Мікробіологічна чистота	аеробних бактерій не перевищує $10^5$ загальна кількість грибів - не більше $10^4$ , ентеро-бактерій та інших грамнегативних бактерій не більше $10^3$ , відсутність бактерій сімейств <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i>	витримує
Висновок	Відповідає	

Запаковані олівці зберігали в кімнатних умовах протягом 18 місяців. Інша частина олівців піддавалася штучному старінню - зберігання проводили в термостаті при температурі  $37 \pm 1^\circ \text{C}$ , при цьому кожні 3 місяці зберігання відповідали 6 місяцям в природних умовах.

Через кожні 6 місяців зберігання проводили визначення органолептичних показників відповідно до ГОСТ 29881.0.91 «Парфумерно-косметичні вироби. Правила приймання, відбір проб, методи органолептичних випробувань».

### **Висновки до розділу 3**

1. Проведено аналіз 3-ьох серій олії амарантової за числовими показниками та змістом основних хімічних компонентів. Встановлено, що проаналізовані зразки мають незначний розкид у показниках якості та кількісного вмісту БАР: тріацилгліцерини містять до 53,4% лінової кислоти; до 24,1% кислоти олеїнової; до 10,1% пальмітинової кислоти; до 5,4% сквалену; до 2,8% фосфоліпідів; до 1,2 суми каротиноїдів та інших з'єднань.

2. В результаті комплексних фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень розроблено оптимальний склад та технологію олівця, що містить віск бджолиний, парафін, ПЕО-400, лецитин, олію амарантову та ніпазол.

3. Вивчено структурно-механічні властивості розроблених складів олівців, які є високов'язкими структурованими системами, що містять велику кількість елементів, пов'язаних комплементарними зв'язками, що надають олівцям форму, пружність і механічну міцність, а також забезпечує хорошу намазуваність і прилипання до шкіри .

4. Запропоновано методи оцінки якості розроблених олівців та визначено вплив видів упаковки на процеси хімічної деструкції компонентів за показниками накопичення пероксидів та ТБК-активних речовин. Виявлено оптимальні умови зберігання (температура до 15 ° С) та встановлено термін зберігання - 12 місяців.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Виявлено перспективи створення нових систем доставки діючих речовин через шкіру, особливістю яких є мембранноподібна ламелярна будова, близька за складом у якісному та кількісному співвідношенні до природних ліпідів епідермісу з поліненасичених жирних кислот, лецитину, холестерину, сквалену, епідермальний бар'єр шкіри.

2. Маркетингові дослідження сектору косметичних товарів на фармацевтичному ринку України дозволили виділити регіональні особливості даного сегменту. У краї працює 6 регіональних фірм виробників та 12 дистриб'юторів, які постачають в аптечну мережу понад 3000 найменувань косметичних засобів, 32,6% з них належить номенклатурі вітчизняного виробництва. Реалізацією косметичних засобів аптечних марок займаються 20,5% всіх роздрібних аптечних організацій, частка косметики яких не перевищує 20%.

3. В результаті соціологічних досліджень сформовано два основні типи споживачів. На підставі виявлених переваг розроблена концепція створення нових косметичних засобів лікувально-профілактичної дії, орієнтованих на споживачів косметики на натуральних рослинних маслах, безпечної, з лікувальним ефектом і доступною за ціною.

4. На основі фізико-хімічних, фармакологічних, технологічних досліджень та з використанням математичного планування експерименту здійснено вибір оптимального кількісного співвідношення діючих та допоміжних речовин у складі олівців: олії амарантової - 30,96%; лецитину 10,0%; ПЕО-400 – 5,0%; воску бджолиного – 36,0%; парафіну - 18,0%, ніпазолу 0,04%.

5. Розроблено технологічну схему виробництва лікувально-профілактичних олівців. Запропоновано методики оцінки якості готової продукції: оцінка зовнішнього вигляду; визначення водневого показника водних витягів; термостабільності; мікробіологічної чистоти; відхилення від середньої маси.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143–147.
2. Ващенко О. О., Ващенко К. Ф. Особливості розробки медичних олівців і перспективи їх застосування. *Український медичний альманах*. 2014. Т. 17, № 1. С. 124–125.
3. Вибудовування якості лікарських засобів рослинного походження у процесі фармацевтичної розробки / Л. Вронська та ін. *Науковотехнічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22–23 верес. 2022 р.)*. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 55–56.
4. Вивчення ефективності антимікробних консервантів під час обґрунтування складу дерматологічного гелю з фітокомплексом / В. С. Миргород та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 306–13. DOI: 10.14739/ 2409- 2932.2021.3.239291 (дата звернення: 02.10.2023).
5. Гарна О. В., Ветров П. П., Георгіянц В. А. Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 1. С. 54–57.
6. Голубченко Т., Запорожська С. М. Розробка технології бальзама для губ. *Topical issues of new medicines development* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 10-12 квіт. 2019 р. Харків, 2019. С. 112.
7. Гризодуб О. І., Євтіфєєва О. А., Проскуріна К. І. Особливості фармакопейних підходів щодо кількісного визначення лікарської рослинної сировини та сумарних фітопрепаратів. *Фармаком*. 2012. № 3. С. 7–31.
8. Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В. Реалізація сучасних підходів до стандартизації полікомпонентних фітопрепаратів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2012. Т. 30, № 5. С. 99–106. 143

9. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
10. Державний реєстр лікарських засобів. URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtph\\_register\\_medicines/](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtph_register_medicines/) (дата звернення: 20.03.2024).
11. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В. П. Борак та ін. *Актуальна інфектологія*. 2016. № 2. С. 53–58. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42975> (дата звернення: 02.10.2023).
12. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 02.10.2023).
13. Додаткові методи обстеження у стоматології: навч. посіб. / Н. В. Гасюк та ін. Тернопіль, 2017. 120 с.
14. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / І. А. Перцев та ін. ; за ред. І. А. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
15. Ткачук О. Ю., Вишневецька Л. І., Зубченко Т. М., Бисага Е. І. Дослідження з розробки технології олійних екстрактів з рослинної сировини. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24 (4). С. 311–315.
16. Запорожська С. М., Голубченко Т. В. Аналіз асортименту фармацевтичного ринку України лікувальних бальзамів для губ. *Сучасні методи корекції вугрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 жовт. 2018 р. Харків, 2018. С. 161.
17. Крамарьов С. О., Євтушенко В. В. Сучасні підходи до лікування герпетичної інфекції в дітей. *Актуальна інфектологія*. 2019. Т. 7, № 3. DOI: 10.22141/2312-413x.7.3.2019.170993. (дата звернення: 02.10.2023).

18. Бурд Н. Б., Половко Н. П., Георгіянц В. А., Гризодуб О. І. Лікувальна косметика в Україні: реалії та перспективи. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 6. С.19–28
19. Половко Н. П., Нестерук Т. М. Препарати антисептичної, протизапальної та репаративної дії рослинного походження на фармацевтичному ринку України. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*. Щорічний зб. наук. роб. : матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 19 берез. 2020 р.) / редкол.: В.В. Малий та ін. Харків : НФаУ, 2020. С. 238.
20. Рибалов О. В., Петрушанко Т. О., Литовченко І. Ю. Губи та їх захворювання : навч. посіб. Полтава, 2018. 135 с
21. Ткачова О. В., Билов І. Є. Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки ацикловіру для місцевого використання. *Клінічна фармація*. 2020. Т. 24 (4). С.23–29. DOI: 10.24959/cphj.20.1542 (дата звернення: 02.10.2023).
22. Ткачук О. Ю., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Вивчення методів очищення олії та олійних екстрактів із рослинної сировини від механічних домішок. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*.. 2014. № 23 (4). С. 403–407.
23. Ткачук О. Ю., Вишневська Л. І., Зубченко Т. Н. Вивчення умов екстракції насіння моркви дикої органічними розчинниками. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали IV наук.-практ. конфер. з міжнар. участю. м. Харків, 16–17 жовт. 2014 р. Харків, 2014. С. 287.
24. Фармакологія : підруч. для студентів стом. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / І. С. Чекман та ін. Вінниця: Нова Книга, 2014. 432 с.
25. Герелюк В. І., Нейко Н. В., Павлюк Т. Д., Материнський В. В. Фармакотерапія в стоматології : навч. посіб. Івано-Франківськ, 2001. 58 с.
26. Федоровська М. І., Половко Н. П., Ковпак Л. А. Технологічні дослідження та стандартизація соку кропиви дводомної в процесі розробки

фітопрепарату для лікування облісіння. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015. № 3–4. С. 114–119.

27. Шмига Т. В., Гаєвська В. Ю., Гаєвський В. Ю. Особливості імунної відповіді при рецидивуючій герпетичній інфекції першого та другого типів. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т. 16, № 1. С. 190–194. DOI: 10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.43 (дата звернення: 02.10.2023).

28. Шульга Л. І. Методологічні підходи до розробки екстемпорального лікарського засобу для терапевтичної стоматології у формі медичних олівців та їх реалізація. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали IX Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р. Х.: НФаУ, 2021. С. 246–249. (Серія «Наука»).

29. Шульга Л. І. Підбір допоміжних речовин при розробці складу медичних олівців. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2012. Вип. 21, кн. 3. С. 573–578.

30. Шульга Л. І. Розробка технології медичних олівців «Дентастіл» з рослинним екстрактом. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23(4). С. 552–557.

31. Шульга Л. І., Лукієнко О. В. Питання стандартизації лікарських засобів у формі медичних олівців. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітеранії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 січ. 2020 р. Харків : Вид-во «Оригінал», 2020. С. 202.

32. Шульга Л. І., Пімінов О. Ф., Безценна Т. С. Обґрунтування придатності застосування субстанції рослинного походження та її вмісту у складі медичних олівців методом *in vivo*. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 3. С. 76–79

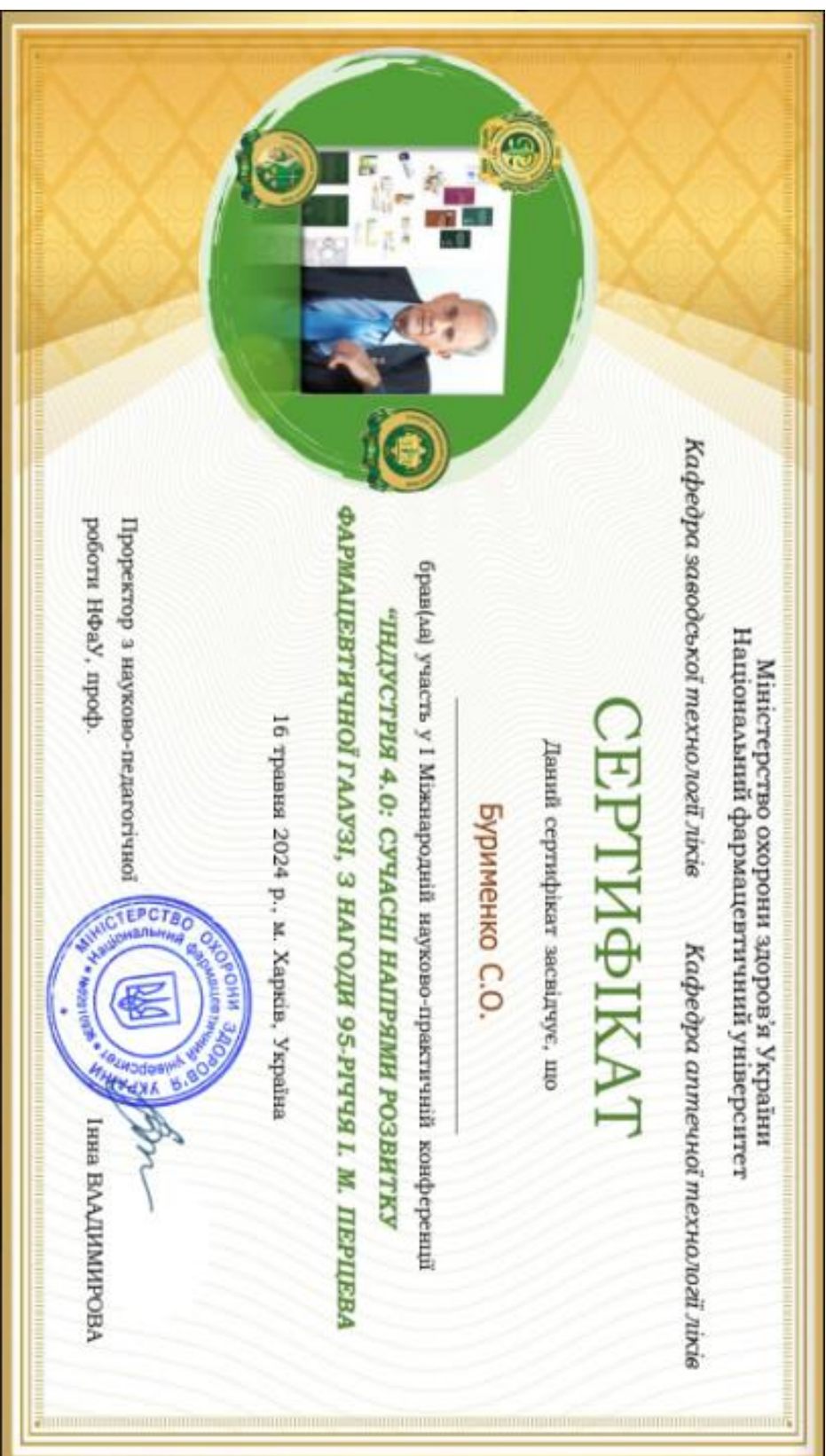
33. Beketova G., Savichuk N. Human virome and its role in the formation of diseases. Herpes infection in children: current approaches to therapy. *Педіатрія*. 2016. № 4(1). С. 47–62.

34. Berger T. G. McPhee S. J., Papadakis M. A. Dermatologic disorders. Current Medical Diagnosis and Treatment. New York : McGraw-Hill, 2012. 163 p.

35. Civile G. V., Carr B. T. Sensory Evaluation Techniques. 5th ed. CRC Press, 2015. P. 464. DOI: 10.1201/b19493. (Date of access: 02.10.2023).
36. Cohen J. I. Human Herpesvirus Types 6 and 7 (Exanthem Subitum). Pract. Infect Dis. January 2015. P. 1772-1776.e1. DOI: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00142-9. (Date of access: 02.10.2023).
37. Determination of mangiferin solubility in solvents used in the biopharmaceutical industry / J. Acosta1 et al. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 2016. Vol. 4 (2). P. 49–53.
38. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials / T. Nesteruk et al. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. P. 187–196.
39. Encyclopedia of pharmaceutical technology / ed. by J. Swarbrick. 3–rd ed.. N.Y. : Informa Healthcare USA, Inc. 2007. 4372 p.
40. European Pharmacopoeia 9.0 [9th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Strasbourg: Council of Europe, 2017. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900> (Date of access: 23.03.2024).



# ДОДАТКИ



*Продовж. дод. А*

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



Матеріали  
I Міжнародної науково-практичної конференції  
Proceedings 1st International scientific and practical conference

**ІНДУСТРІЯ 4.0 :СУЧАСНІ НАПРЯМИ РОЗВИТКУ  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ» З НАГОДИ 95-  
РІЧЧЯ І. М. ПЕРЦЕВА**

**INDUSTRY 4.0: MODERN DIRECTIONS OF THE  
DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL  
INDUSTRY" DEDICATED TO THE 95TH  
ANNIVERSARY OF I. M. PERTSEV**

16 травня 2024 р.  
May 16, 2024  
Харків, Україна  
Kharkiv, Ukraine

**Матеріали та методи.** Проведено огляд та аналіз науково-медичної літератури, використано методи інформаційного пошуку, зосереджено увагу на етіології та патогенезі грибкових захворювань.

**Отримані результати.** Сучасна номенклатура лікарських форм характеризується великою різноманітністю та постійним оновленням – створюються принципово нові та модифікуються вже відомі лікарські форми. Однак існуючі у фармації класифікації повністю не відображають зміни асортименту лікарських форм і не дозволяють передбачати нові найменування. До таких специфічних та оригінальних лікарських форм відносяться спреї, які мають безперечний теоретичний інтерес і мають практичне значення для фармації, медицини та косметології. Досі спреї не розглядалися як самостійна лікарська форма, проте в даний час вони являють собою форму відпуски фармацевтичного продукту, що часто вживається. Багатокомпонентність лікарських фітопрепаратів не тільки розширює діапазон терапевтичної активності, а й забезпечує більш м'яку їхню дію. Серед усіх відомих дерматомікозів найбільш поширений мікоз стоп, що вимагає не тільки вибору оптимальної лікарської речовини, а й відповідної лікарської форми для забезпечення раціонального використання обраної субстанції. З існуючих на сьогоднішній день лікарських форм найбільше для цих цілей підходять спреї, як за своїми біофармацевтичними характеристиками, так і за технологічними показниками. Проте в даний час асортимент антимікотичних спреїв обмежений і їх склад не дуже різноманітний. Виявляючи виражений терапевтичний ефект, ці лікарські засоби не позбавлені побічних ефектів і мають ряд протипоказань.

**Висновки.** У зв'язку з цим вивчення можливості розробки протигрибкового спрею на основі фітокомпозиції - питання значуще і своєчасне.

#### **АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ АПТЕЧНОЇ КОСМЕТИКИ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РОЗДРІБНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ**

*Марченко Я.С., Бурименко С.О., Нуженко М.О., Марченко М.В.*

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

**Вступ.** Асортиментна структура місцевого ринку характеризується даними роздрібного аудиту репрезентативної вибірки аптек. Роздрібний аудит в даний час здійснюється в 5 найбільших містах України, причому дані дуже «усереднені». Крім того, по більшості регіонів комплексних даних роздрібного аудиту парафармацевтичного асортименту поки не існує, тому виявлення регіональних особливостей попиту на косметику є актуальним як для виробників і дистриб'юторів, а так і для аптечних організацій.

**Мета роботи.** Метою цієї роботи є дослідження аналізу асортименту аптечної косметики, зареєстрованої на роздрібному фармацевтичному ринку.

**Матеріали та методи.** У ході проведеного дослідження було використано загальнонаукові методи - маркетинговий аналіз та порівняння.

**Отримані результати.** Для отримання реальної картини з найбільшою ймовірністю точності формується спеціальна панель, яка відповідає таким вимогам: репрезентативна, випадкова, стратифікована. З огляду на значних відмінностей маркетингових типів неспеціалізованих аптек більш об'єктивної