

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Фармацевтичний факультет
Кафедра аптечної технології лікарських засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ
КРЕМУ З ЦИНКУ ПІРИТІОНОМ »**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19(4.10д)-04
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітня програма Фармація

Ярослава СТЕЦЮК

Керівник: професор вищої освіти кафедри аптечної техно-
логії лікарських засобів, д.фарм.н., професор

Наталя ПОЛОВКО

Рецензент: завідувач кафедри заводської технології ліків,
доктор фармацевтичних наук, професор Олена РУБАН

АНОТАЦІЯ

На підставі результатів дослідження властивостей обґрунтовано склад емульсійної основи, яка містить олію соняшникову, емульгатор Монтанов 202, гліцерин, натрію бензоат і воду очищену. В якості АФІ до складу дерматологічного засобу теоретично обґрунтовано введення цинку піритіонату, кетоконазолу і ментолу. Складено технологічну схему виробництва емульсійного крему, визначено критичні стадії й параметри, які підлягають контролю. За результатами дослідження показано, що розроблений крем відповідає вимогам чинної нормативної документації, встановлено термін і умови зберігання. Кваліфікаційна робота викладена на 46 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, 2-х розділів досліджень, висновків, списку літературних джерел та 2 додатків. Робота ілюстрована 7 таблицями і 7 рисунками. Список літератури містить 51 джерело.

Ключові слова: дерматологічний крем, емульсійні основи, технологія ліків.

ANNOTATION

The composition of the emulsion base, which contains sunflower oil, Montanov 202 emulsifier, glycerin, sodium benzoate, and purified water, was substantiated based on the results of the properties study. The introduction of zinc pyrithionate, ketoconazole and menthol is theoretically justified as an API in the composition of the dermatological product. A technological scheme for the production of emulsion cream was drawn up, critical stages and parameters that should be controlled were determined. According to the results of the research, it is shown that the developed cream meets the requirements of the current regulatory documentation, the terms and conditions of storage have been established. The qualification work is laid out on 46 pages and consists of an introduction, a literature review, 2 sections of research, conclusions, a list of literary sources and 2 appendices. The work is illustrated with 7 tables and 7 figures. The bibliography contains 51 sources.

Key words: dermatological cream, emulsion bases, drug technology.:

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРОТИГРИБКОВОЇ І КЕРАТОЛІТИЧНОЇ ДІЇ	9
1.1. Основні аспекти етіопатогенезу і терапії себорейного дерматиту і псоріазу	9
1.1.1 Етіопатогенез і терапія себорейного дерматиту	9
1.1.2 Етіопатогенез і терапія псоріазу	11
1.2. Аналіз асортименту і складу лікарських засобів, що містять кетоназол і піритіон цинку	14
Висновки до розділу 1	20
РОЗДІЛ 2. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ	21
2.1. Характеристика кремів як м'якої лікарської форми	21
2.2. Характеристика допоміжних речовин, які використовуються у виробництві м'яких лікарських форм	23
2.3. Аналіз асортименту кремів на українському фармацевтичному ринку	25
Висновки до розділу 2	30
РОЗДІЛ 3. ОГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ЕМУЛЬСІЙНОГО КРЕМУ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ПРИ СЕБОРЕЙНОМУ ДЕРМАТИТІ І ПСОРІАЗІ	32
3.1. Розробка складу, технології та дослідження дерматологічного крему	32
3.1.1 Обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів до складу крему	32
3.1.2 Обґрунтування складу дерматологічного засобу у формі крему.	34
3.2. Складання технологічної схеми отримання дерматологічного	38

засобу у формі крему	
3.3 Дослідження показників якості та стабільності крему	40
Висновки до розділу 3	44
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	47
ДОДАТКИ	52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АД – атопічний дерматит

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДР – допоміжна речовина

ДСТУ – Державний стандарт України

ДФУ – Державна фармакопея України

ЄФ – Європейська фармакопея

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП — лікарський препарат

ЛР – лікарська речовина

ЛФ – лікарська форма

МКЯ – методи контролю якості

МЛФ – м'яка лікарська форма

МЛФ – м'який лікарський засіб

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

ПАТ – приватне акціонерне товариство

СД – себорейний дерматит

ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю

INCI – Міжнародна номенклатура косметичних інгредієнтів

PhEur – Європейська фармакопея

USP – Фармакопея США

ВСТУП

Актуальність дослідження. Такі дерматологічні захворювання як псоріаз і себорейний дерматит є хронічними, рецидивуючими захворюваннями, в основі яких лежить порушення процесу кератинізації, яке спричинене гіперпроліферацією та порушенням диференціації та десквамації корнеоцитів, а також грибкове ураження шкіри.

Вибір методу і засобів лікування залежать від тяжкості і локалізації захворювання. При лікуванні легких форм цих захворювань призначаються топічні препарати, які містять кортикостероїди, кератолітики, аналоги вітаміну D₃, протигрибкові засоби, а також засоби, які містять нафталанську нафту, березовий дьоготь, іхтіол тощо.

Відсутність вітчизняних комбінованих дерматологічних засобів поліфункціональної дії, недостатня кількість препаратів на фармацевтичному ринку України, обумовили актуальність створення нового ефективного дерматологічного препарату у формі крему.

Метою нашої роботи є дослідження з розробки комбінованого м'якого лікарського засобу у формі емульсійного крему з цинку піритіонатом, кетоназолом та ментолом.

Для вирішення поставленої мети нами були визначені **наступні завдання:**

1. Проаналізувати та узагальнити результати сучасних наукових досліджень щодо особливостей етіопатогенезу і клінічних проявів себорейного дерматиту і псоріазу;
2. Провести аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів для фармако-терапії себорейного дерматиту і псоріазу;
3. Провести аналіз м'яких лікарських форм, наявних на фармацевтичному ринку України, проаналізувати асортимент допоміжних речовин, які використовуються у виробництві емульсійних кремів.

4. На підставі експериментальних дослідженнях розробити склад емульсійної основи крему. Теоретично обґрунтувати вибір АФІ до складу дерматологічного засобу.
5. Скласти технологічну схему отримання емульсійного крему в умовах виробничої аптеки, визначити критичні стадії і параметри технологічного процесу.
6. Дослідити показники якості розробленого крему з цинку піритіонатом, кетоконазолом та ментолом.

Об'єкт дослідження. Емульсійні основи типу олія/вода, крем з цинку піритіонатом, кетоконазолом та ментолом.

Предмет дослідження. Властивості емульсійних основ і розробленого крему.

Методи дослідження. В дослідженнях використовували наступні методи дослідження : загальнонаукові (аналіз та структурування даних наукових досліджень), фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН), фармакотехнологічні (термо- і колоїдна стабільність, структурна в'язкість).

При дослідженні етіопатогенезу та фармакотерапії себорейного дерматиту і псоріазу, а також маркетингових дослідженнях використовували інформаційно-пошуковий, -аналітичний та графічний методи; в процесі обґрунтування складу та дослідженні емульсійних основ і крему з кетоконазолом, цинку піритіонатом та ментолом використовували фізико-хімічні та фармакотехнологічні методи дослідження. В дослідженнях використовували методику ДФУ та ДСТУ.

Апробація результатів досліджень і публікацій. Результати дослідження по кваліфікаційній роботі обговорено на XXX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», Харків 17 квітня 2024 р. та на 1 Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі», 17 травня 2024 року, м Харків. (див. Додаток А).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 46 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, 2-х розділів досліджень, висновків, списку літературних джерел та 2 додатків. Робота ілюстрована 7 таблицями і 7 рисунками. Список літератури містить 51 джерело.

РОЗДІЛ 1

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗА- СОБУ ПРОТИГРИБКОВОЇ І КЕРАТОЛІТИЧНОЇ ДІЇ

1.1 Основні аспекти етіопатогенезу і терапії себорейного дерматиту і псоріазу

1.1.1 Етіопатогенез і терапія себорейного дерматиту

Себорейний дерматит (СД) це хронічне рецидивуюче захворювання шкіри. при якому зазвичай уражується шкіра обличчя, волосистої частини голови, верхньої частини грудей та спини, складки паху, та інші ділянки тіла, які мають велику кількість сальних залоз [40,41, 49]. Себорейний дерматит іноді називають лупою, себорейним псоріазом або себорейною екземою.

Згідно статистики близько 12% населення планети страждають на себорейний дерматит. Найчастіше він зустрічається у немовлят до трьох місяців, а також у дорослих від 30 до 60 років, при тому у чоловіків він зустрічається частіше ніж у жінок [40, 41, 49].

До основних симптомів себорейного дерматиту належить:

- черезмірне лущення корнеоцитів шкіри;
- ділянки жирної шкіри, покриті білими або жовтими лусочками;
- наявність лупи (білих лусочок) на шкірі волосяної частини голови;
- свербіж шкіри і її почервоніння.

Причини виникнення себорейного дерматиту і на сьогоднішній день до кінця не встановлені. Але є ряд чинників, які підвищують ризик розвитку себорейного дерматиту, зокрема це:

- спадковість;
- сухий та холодний клімат;
- емоційне перенавантаження і виснаження;

- прийом лікарських засобів (хлорпромазин, гризеофульвін, буспірон, та деякі інші);
- неврологічні та психіатричні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, епілепсія та депресія;
- ослаблена імунна система, у хворих на ВІЛ/СНІД, онкологічні захворювання, при трансплантації органів, тощо;
- зміна мікрофлори, домінування *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*).
- інші шкірні захворювання в анамнезі, включаючи розацеа, псоріаз та акне [40, 41, 49].

Діагностика себорейного дерматиту

Діагноз себорейний дерматит встановлюється на основі клінічних проявів захворювання за результатами візуального огляду шкіри пацієнта. Іноді для диференційної діагностики і відповідно виключення інших захворювань рекомендується дерматоскопія, біопсія, а також загальний та біохімічний аналіз крові [39, 40, 41, 49].

Лікування себорейного дерматиту

Згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на себорейний дерматит (наказ МОЗ України №762 від 20.11.2015 р.) для терапії захворювання використовуються різні лікарські засоби.

Для зменшення ознак себорейного дерматиту, свербіння та почервоніння рекомендується місцеве лікування протизапальними, протигрибковими та кератолітичними препаратами. У разі неефективності використання топічних засобів може призначатися системне лікування.

При ураженні волосистої частини голови ефективним є використання шампунів, що містять наступні АФІ:

- циклопірокс;
- кетоконазол 2%;
- піритіон цинк;
- березовий дьоготь;

- нафталанська нафта;
- сульфід селену та інші [41, 42].

Для лікування себорейного дерматиту шкіри обличчя та тіла використовуються:

- *Глюкокортикостероїди.* Гормональні ЛЗ ефективні та прості у використанні, але слід пам'ятати, що при тривалому використанні вони викликають такі побічні ефекти, як стрії, зморшки та стоншення шкіри.
- *Інгібітори кальциневрину.* Ці ЛЗ ефективними і мають менше побічних ефектів, ніж кортикостероїди. Але вони не є першочерговим препаратом вибору, оскільки FDA не має застереження щодо можливого виникнення онкологічних захворювань.
- *Противірибкові препарати.* Залежно від тяжкості симптомів можуть призначатися топічні противірибкові лікарські засоби, що містять кетоназол або циклопірокс.

Якщо стан пацієнта не покращується та у важких випадках призначаються системні противірибкові засоби.

1.1.2 Етіопатогенез і терапія псоріазу

Псоріаз це хронічне рецидивуюче неінфекційне захворювання шкіри, яке характеризується висипаннями у вигляді червоних плям з сріблястими лусочками на шкірі [2, 46, 47].

Симптоми можуть проявлятися на будь-якій частині тіла, а також має системний вплив на організм.

Причини псоріазу не повністю з'ясовані, але частіше за все їх пов'язують зі змінами в імунній системі, спадковістю та зовнішніми чинниками, такими як стрес, травми, інфекції та певні ліки [2, 7, 46, 47].

Псоріаз, це досить поширена хвороба. Він може з'явитися незалежно від віку чи статі. Зазвичай його діагностують в молодому віці і частіше виявляють у чоловіків. Псоріазом страждають близько 4% населення світу. В

Україні станом на 2019 рік, налічувалося близько півтора мільйона хворих на псоріаз, і лише в 2019 році було зареєстровано понад 100 тис. нових пацієнтів, серед яких понад 6 000 дітей. Розповсюдженість псоріазу варіюється в залежності від країни, регіону та етнічних груп, захворювання більш широко розповсюджене в Західній Європі, Північній Америці та деяких регіонах Азії [46].

До основних симптомів псоріазу відносяться:

- бляшки рожево-червоного кольору, вкриті лусочками;
- папули;
- плями [2, 46, 47].

Ці симптоми з'являються на ліктях, колінах, волосистій частині голови. Хвороба змінює зовнішність людини і спричиняє багато фізичного та психологічного дискомфорту.

На сьогодні причини виникнення псоріазу не повністю зрозумілі, однак існують кілька чинників, які збільшують ризик його виникнення.

- *Генетична:* у третини хворих це спадкове захворювання. З появою захворювання пов'язують декілька генів, більшість з яких відносяться до імунної системи. Деякі мутації комплексу гістосумісності та Т-лімфоцитів спостерігаються при псоріазі.

- *Імунна система:* псоріаз пов'язують з аномальною реакцією імунної системи на зовнішні чинники. Цитокіни та імунні клітини провокують запалення і призводять до утворення сухих і лускатих плям.

- *Зовнішні чинники:* провокують псоріаз інфекційні захворювання, деякі лікарські засоби, стрес, травми, шкідливі звички (паління, алкоголь), а також деякі продукти харчування.

Захворювання характеризується періодами загострення, під час яких проявляються симптоми, і періодами ремісії, коли симптоми зменшуються або навіть зовсім зникають.

Тригери для спалаху псоріазу це холодна погода, сонячний опромінення, куріння, стрес, укуси клопів, ліки від артеріального тиску, гострий фарингіт [1, 2, 7, 38, 46, 47].

Терапія псоріазу

Терапія псоріазу вимагає комплексного підходу і комплексних методів і потребує консультації і лікування різними фахівцями. Згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на псоріаз (наказ МОЗ України №762 від 20.11.2015 р.) для лікування захворювання використовують:

- кортикостероїди для місцевого застосування;
- глюкокортикостероїди для системного застосування;
- інгібітори кальциневрину;
- нестероїдні протизапальні;
- препарати саліцилової кислоти;
- вітамін Д₃ та його аналоги [6, 21, 22, 50].

Для місцевого лікування псоріазу використовуються препарати переважно в м'якій лікарській формі, які втираються в шкіру. Разом із зволожувальними засобами, які призначаються при псоріазі легкого та помірного ступеня, використовуються топічні засоби у формі кремів, мазей, розчинів, піни тощо [22].

При загостренні псоріазу ефективним є використання кортикостероїдних МЛФ, які зменшують запалення, уповільнюють роботу імунних клітин шкіри, знімають набряк і почервоніння [6].

Також використовується *кальципотріол* – синтетичний аналог вітаміну D, який виконує роль цитостатика і контролює надмірну проліферативну активність клітин шкіри.

Рофлуміласт (препарат даксаз) – нестероїдний протизапальний засіб, інгібітор PDE4, який блокувати фермент, що викликає запалення.

Тапінароф (препарат втама), є агоністом арил-вуглеводневих рецепторів, застосовується у вигляді 1% крему.

Тазорак (тазаротен) є природним метаболітом ретинолу, належить до класу ретиноїдів. Це проліки, які метаболізуються до активної форми – тазаротенової кислоти. Застосовуються у вигляді гелю, крему або піни.

Імуномодулятори (пімекролімус і такролімус), призначаються для використання на чутливих ділянках, таких як обличчя, пах або шкірні складки.

Саліцилова кислота, використовується як кератолітик, однак вона може виявляти шкірно-подразливу дію [6, 21].

Системне лікування

Імунодепресанти. Якщо топічна терапія не ефективна, призначають препарати для системної терапії.

До препаратів системної дії відносять імунодепресанти: циклоспорин і метотрексат.

Пероральні ретиноїди. Пероральні ретиноїди, які використовуються в терапії пустульозного псоріазу [28].

Найбільш ефективним у лікуванні псоріазу є комбінована терапія, яка поєднує декілька препаратів з різним механізмом дії для досягнення необхідного терапевтичного ефекту у пацієнтів. При комбінованій терапії знижується ризик виникнення побічних ефектів в тому числі і кумулятивної токсичності. Використання комбінованої терапії, підвищує ефективність лікування псоріазу. Найбільш часто в призначеннях зустрічаються комбінації: місцевого стероїдного засобу з іншими місцевими засобами, кількох місцевих кортикостероїдів, місцевий стероїд з аналогом вітаміну D і місцевий стероїд з засобами для системної терапії [6, 21, 44, 50].

1.2 Аналіз асортименту і складу лікарських засобів, що містять кетконазол і піритіон цинку

Місцева терапія є відправною точкою, з якої починають лікування легких та помірних станів себорейного, атопічного дерматиту та псоріазу. Лікарські засоби, які використовуються обираються з урахуванням їх ефектив-

ності, наявності супутніх захворювань, а також уподобань пацієнта, особливо щодо лікарських форм тощо [6, 21, 44, 50].

Враховуючи вищесказане, перспективним є створення препаратів комбінованого складу і дії, тому нами запропонована комбінація протигрибкового кетоконазолу і цитостатика піритіону цинку в складі МЛЗ у формі крему, який може використовуватися в терапії псоріазу і себорейного дерматиту.

Кетоконазол, синтетичне похідне імідазолу, який має протигрибкову активністю щодо дерматофітів, (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton spp.*, *Microsporum spp.*), і таких дріжджоподібних грибів, (*Candida spp.* і *Malassezia furfur (Pityrosporum ovale)*) [22].

Піритіон цинку має антипроліферативну дію на епітеліальні клітини корнеоцити та протигрибкову активність відносно *Pityrosporum ovale* і *Pityrosporum orbiculare*, які викликають надмірну десквамацію шкіри [22].

Обрані АФІ володіють місцевою дією, всмоктування активних компонентів препарату через шкіру при місцевому застосуванні мінімальне. Згідно літературних даних показано, що навіть при тривалому застосуванні кетоконазол і піритіону цинк в крові не визначаються, на підставі чого можна зробити висновок, що системною дією препарат не володіє.

На попередньому етапі досліджень необхідно було провести аналіз асортименту препаратів і складу лікарських засобів, що містять кетоконазол, цинку піритіонат, застосовуються при лікуванні себорейного дерматиту, висівкового лишая і інших уражень шкіри волосистої частини голови, викликаних дріжджоподібними мікроорганізмами *Malassezia furfur (Pityrosporum ovale)*.

З метою підбору найбільш ефективних АФІ і лікарських форм, враховуючи, насамперед, наявний стан розробки цього сегмент вітчизняного фармацевтичного ринку ліків досліджували фармацевтичний ринок дерматологічних ЛЗ.

Предметом аналізу був Державний реєстр лікарських засобів [11-13, 22].

Результати аналізу фармацевтичного ринку препаратів для місцевої фармакотерапії себорейного дерматиту, висівкового лишая і інших уражень шкіри, в т.ч. шкіри волосистої частини голови, викликаних дріжджеподібними мікроорганізмами *Malassezia furfur (Pityrosporum ovale)* наведені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

**Лікарські препарати, для зовнішнього застосування,
що містять цинку піритіон і кетоконазол**

Найменування препарату	Країна походження, компанія-виробник	Форма випуску	Лікарські речовини, мг/г	Показання для застосування
1	2	3	4	5
Код АТС D01A C08				
Протигрибкові засоби для місцевого застосування. Похідні імідазолу та триазолу				
Нізорал®	Stada Arzneimittel, Німеччина	Крем, туба, 15 г,	Кетоконазол, 20 мг/г	Для місцевого застосування для лікування кандидозу шкіри та інфекційних захворювань шкіри, спричинених дерматофітами: епідермофітії шкіри тіла, рук, пахової епідермофітії, спричинених <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Microsporum canis</i> та <i>Epidermophyton floccosum</i> та для лікування себорейного дерматиту, який викликаний <i>Malassezia furfur</i>
Дермазол	Гледфарм Лтд, Індія	Крем, туба, 15 г, 30 г	Кетоконазол, 20 мг/г	
Кетодін	Сперко Україна	Крем, туба, 15 г	Кетоконазол, 20 мг/г	
Кетоконазол-Фітофарм	Фітофарм Україна	Крем, туба, 15 г	Кетоконазол, 2 %	
Нізорал®	Stada Arzneimittel, Німеччина	Шампунь, 20 мг/г, бутылка, 60 мл, № 1	Кетоконазол, 2 %	Для місцевого застосування для профілактики та лікування лупи, себорейного дерматиту шкіри, висівковий лишай.
Дермазол	Гледфарм Лтд, ./ Glenmark Pharmaceuticals Ltd., Індія	Шампунь ®, 20 мг/мл, саше 8 мл, №20, фл. 50 мл	Кетоконазол, 2 %	

Продовження табл.1.1

1	2	3	4	5
Псорікап	Артеріум Корпорація ВАТ	Крем, туба, 15 г	Піритіон цинк, 0,2 %	Псоріаз, атопічний дерматит, себорейна екзема у дорослих і дітей старше 1 року, особливо при великих формах, а також при роздратуванні, свербінні, запаленні та підвищеній сухо- сті шкіри
Скін-кап	Cheminova International S.A., Іспа- нія	Шампуні 150 мл, 652.5 грн	Піритіон цинк, 0,2 %	Лікування та профілактика уражень шкіри волосистої час- тини голови, викликаних дрі- жджоподібними мікрооргані- змами <i>malassezia furfur</i> (<i>pityosporum ovale</i>), як висів- ковий лишай, себорейний дер- матит волосистої частини го- лови та різні види лупи.
Скін-кап	Cheminova International S.A., Іспа- нія	Спрей 50 мл, 1022 грн	Піритіон цинк, 0,2 %, биса- болол, пи- роктона оламін, токоферо- лу ацетат	Лікування та профілактика уражень шкіри волосистої час- тини голови, викликаних дрі- жджоподібними мікроорга- нізмами <i>malassezia furfur</i> (<i>pityosporum ovale</i>), як висів- ковий лишай, себорейний дер- матит волосистої частини го- лови та різні види лупи.
Скін-кап	Cheminova International S.A., Іспа- нія	Крем, 50,0, 587.17 до 728.40	Піритіон цинк 0,2%	Лікування псоріазу, атопічного дерматиту, себорейної екземи, при свербезі, подразненні, за- пальних реакціях і сухості шкіри. Препарат може засто- совується в період ремісії для підтримуючої терапії та про- філактики рецидивів.

Нами також проведено аналіз фармацевтичного ринку препаратів для лікування псоріазу та себорейного дерматиту, який показав, що найбільш поширеними є м'які лікарські форми, серед яких мазі складають близько 47

% ринку, креми – 36 % і гелі – 3 %, серед рідких лікарських форм це розчини для зовнішнього застосування, які займають лише 2 % ринку, це пов'язано з меншою зручністю застосування цих препаратів. Встановлено, що 4 % ринку препаратів даних груп належать шампуням, які є найбільш раціональною формою для лікування себорейного дерматиту волосяної частини голови.

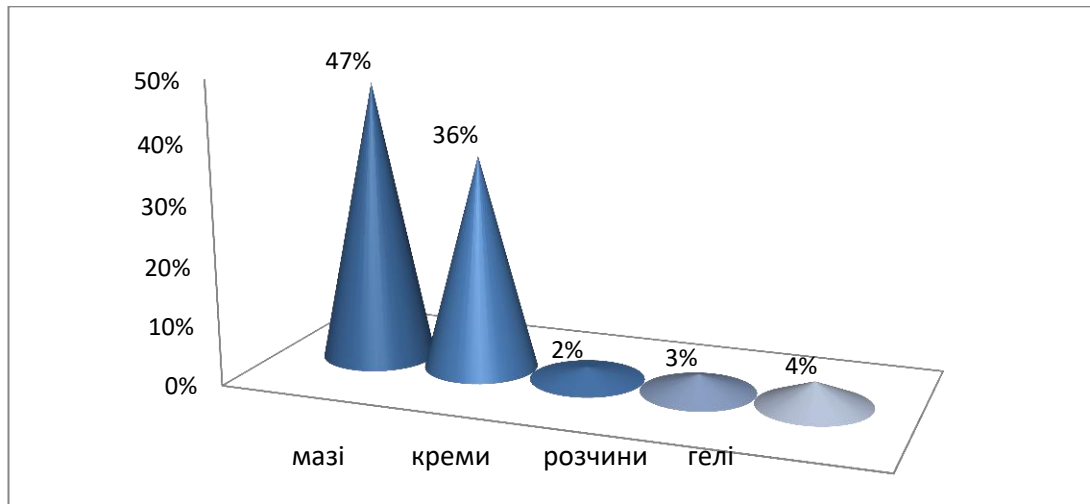


Рис 1.1 Аналіз ринку препаратів, які використовуються для терапії псоріазу і себорейного дерматиту за лікарськими формами

Для ефективного лікування псоріазу використовуються різні групи препаратів згідно класифікації АТС, а саме це група:

D05A – Протипсоріатичні засоби для місцевого застосування, які в свою чергу, поділяються на:

D05A X03 – кальцитріол

D05A X52 – кальципоріол, і комбінації

D05A X55 – тазаротен і улобетазол

D05A X10** – Інше. [22].

За класифікацією АТС препарати для лікування себорейного дерматиту відносяться до групи:

АТС група D01 Протигрибкові препарати для застосування в дерматології

D01A Протигрибкові препарати для місцевого застосування

D01A C Похідні імідазолу і триазолу

D01A C08 Кетоконазол

А також до групи АТС:

D11 – Інші дерматологічні препарати

D11A – Інші [22].

Аналіз фармацевтичного ринку препаратів для лікування псоріазу себорейного дерматиту за країнами-виробниками наведена на рис. 1.2.

Аналіз фармацевтичного ринку препаратів для місцевої терапії, які використовуються для топічної терапії псоріазу і себорейного дерматиту продемонстрував факт превалювання засобів закордонного виробництва порівняно з препаратами вітчизняного виробництва.

Так, 34 % препаратів вітчизняного виробництва і 66 % – закордонного, з яких лідерами є препарати, імпортовані з Індії (це 12%), Польщі і Швейцарії (по 10 %), Бельгії і Нідерланди по 8 %, Іспанії 6 % та по 4 % препаратів, імпортовані із Німеччини Франції та Канади.

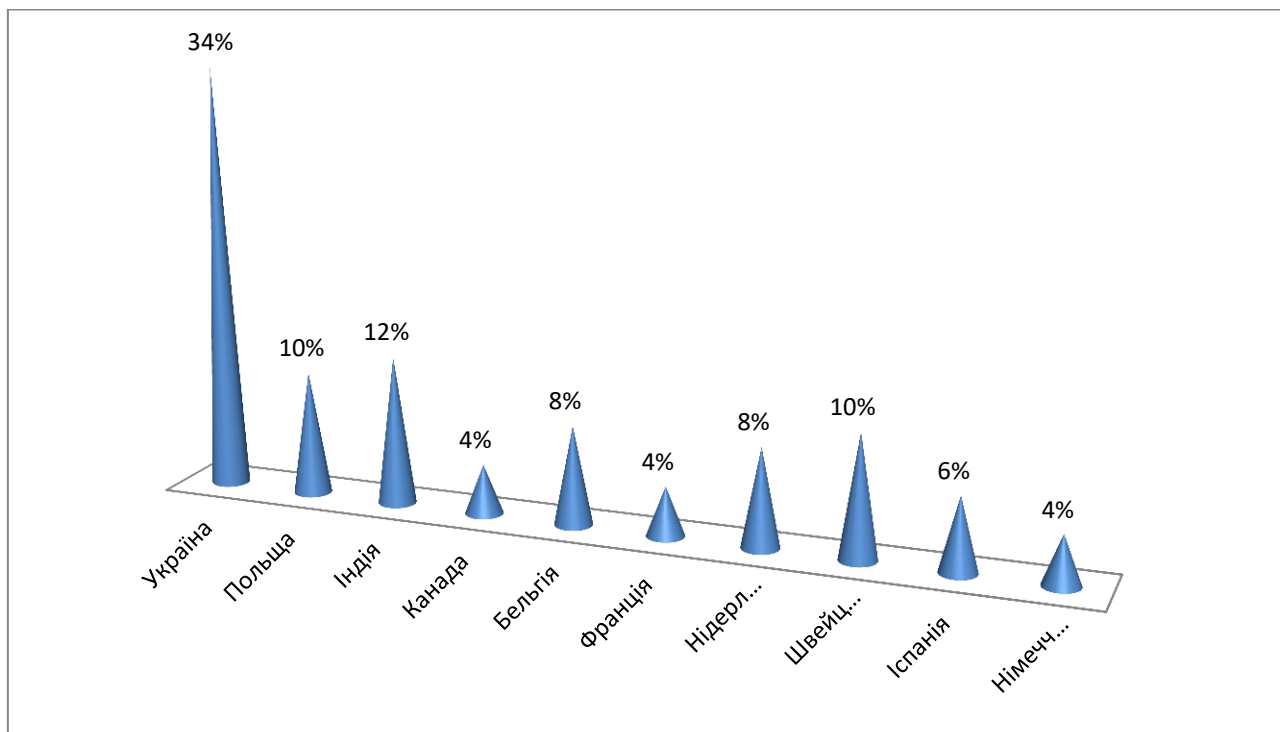


Рис. 1.2 Асортимент препаратів для лікування псоріазу та себорейного дерматиту за країнами походження.

Висновки до розділу 1

1. Аналіз літературних джерел продемонстрував розповсюдженість таких дерматологічних захворювань, як псоріаз і себорейний дерматит, які впливають не тільки на стан шкіри, а й на якість життя пацієнта.
2. Аналіз ринку препаратів для топічної терапії псоріазу і себорейного дерматиту продемонстрував, що лише 34 % це препарати вітчизняного виробництва.
3. Установлено, що найбільш розповсюдженими серед препаратів для зовнішньої терапії псоріазу і себорейного дерматиту є м'які лікарські форми, серед яких переважають мазі і креми.
4. На підставі аналізу літературних джерел та сучасного стану фармакотерапії перспективним є створення препарату комбінованої дії, тому нами запропонована комбінація піритіону цинку і кетоконазолу в складі МЛЗ у формі крему, який може використовуватися в терапії псоріазу і себорейного дерматиту.

РОЗДІЛ 2

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

2.1 Характеристика кремів як м'якої лікарської форми

Ефективним методом лікування запальних захворювань шкіри є комбінування місцевих засобів, фармакологічні властивості яких зумовлені потенціюванням терапевтичного ефекту кожного компонентів АФІ. Застосування м'яких лікарських форм має низку важливих переваг перед іншими лікарськими формами. Вони, як правило, діють в місці ураження локально і не діють системно. Вони відрізняються поступовим наростанням терапевтичного ефекту, низькою токсичністю і простотою застосування [8, 9]. Вони зручні в застосуванні і мають мало протипоказань. У зв'язку з недостатньою кількістю лікарських засобів вітчизняного виробництва виникає необхідність розробки лікарських засобів для лікування та профілактики низки дерматологічних захворювань.

Найкращою лікарською формою, яка ефективно застосовується в дерматології є м'які лікарські форми (МЛФ). МЛФ також широко використовуються в офтальмології, гінекології, стоматології, отоларингології та інших галузях медицини [8, 9].

Завдяки різноманітності консистенцій і застосувань креми є найбільш поширеною лікарською формою для доставки ліків на поверхню шкіри. З сенсорної точки зору крем забезпечує широкий спектр текстур, від легкої до кремової та густої.

Більшість кремів являють собою емульсію типу олія-у-воді (о/в) або вода-в-олії (в/о), або множинну емульсію (о/в/о, в/о/ в).

Вимоги до АФІ спрямовані на забезпечення якості препарату. До них відносяться: хімічна індиферентність і сумісність один з одним, з допоміж-

ними речовинами і первинною упаковкою, відсутність побічних ефектів, а також необхідний терапевтичний ефект.

Креми є однією з м'яких лікарських форм, що наносяться зовнішньо на шкіру. Оскільки переважна більшість кремів є емульсійними системами, вони відповідно складаються з водно-масляної основи, що дозволяє їм легко розподілятися по шкірі, забезпечуючи зволоження та захист. Креми швидко поглинаються, що дозволяє активним речовинам проникати в шкіру, і надавати необхідну лікувальну дію [8, 9, 33].

Креми, як м'яка лікарська форма мають наступні переваги:

- сумісність і легке введення різних активних інгредієнтів для досягнення необхідної терапевтичної дії на шкіру;
- можуть мати компенсаторну дію, відновлюють водно-жирову мантію і можуть бути призначені для різних типів шкіри – від сухої до жирної.
- м'яка текстура,
- мають легку технологію, їх легко транспортувати та
- використовувати завдяки зручній упаковці, вони гігієнічні [8, 9, 33].

Креми, як і інші форми, в т.ч. м'які мають певні недоліки:

- швидке висихання на шкірі, внаслідок чого креми вимагають більш частого нанесення;
- висока вологість: креми можуть мати високий вміст води, що робить їх менш стабільними порівняно з іншими лікарськими формами;
- можливі залишки на шкірі: деякі креми можуть залишати липкі або жирні сліди на шкірі, особливо якщо це водно-масляна емульсія або якщо вони використовуються у великих кількостях;
- менший термін придатності: вміст води в кремах може призвести до швидкого псування, тому при неправильному виборі стабілізаторів вони мають обмежений термін придатності в порівнянні з іншими лікарськими формами;

– вміст консервантів: для збереження стабільності та тривалого терміну придатності креми містять консерванти, які можуть викликати алергічні реакції у деяких людей [4, 8, 9, 33].

Таким чином, сучасні складові МЛФ, які надають різноманітні характеристики і дозволяють отримати необхідні терапевтичні ефекти.

Розвиток сучасної фармації в напрямку створення нових МЛФ спрямований на розширення асортименту сучасних допоміжних речовин; дослідження нових властивостей відомих АФІ і допоміжних речовин; поглиблення інформації про вимоги до якості для пошуку нових і вдосконалених існуючих рецептур, пошук нових і вдосконалених рецептур лікарських засобів, наприклад, з використанням сучасних комп'ютерних технологій.

2.2 Характеристика допоміжних речовин, які використовуються у виробництві м'яких лікарських форм

Допоміжні речовини, які використовуються для виробництва м'яких лікарських форм, включають ряд речовин різного функціонального призначення, хімічної структури тощо [14, 15, 34-37]. Далі наведемо основні класи та номенклатуру допоміжних речовин, що використовуються в складі кремів.

Масляна фаза включає олії, масла або жири, і синтетичні аналоги. Це можуть бути рослинні олії (наприклад, кукурудзяна, соняшникова, оливкова, кісточкові ін.), вазелін, вазелін (синтетичні воски). Вони забезпечують зволоження шкіри, створюючи бар'єр для утримання вологи в шкірі.

Обов'язковим компонентом, який забезпечує стабільність емульсій є емульгатори. Прикладами емульгаторів є вітчизняні емульгатори: емульгатор №1, воски емульсійні, натрію стеарат, гліцерилмоностеарат, комплексні емульгатори Емульфарма 1000, Олівем 1000 та ін. [18, 20, 28].

Асортимент емульгаторів на сьогоднішній день надзвичайно різноманітний, а їх використання дає можливість створювати різні за властивостями продукти.

Гідрофільні неводні розчинники в використовуються для розчинення речовин, які помірно розчинні у воді, але можуть бути розчинені в інших розчинниках. Прикладом може бути, поліетиленоксиди, пропіленгліколь, гліцерин та ін. [14, 15].

Креми містять речовини, які регулюють рН, які створюють оптимальне середовище для стабільності кінцевого продукту та надають специфічних властивостей, таких як епіляція при гірсутизмі, відбілювання при гіперпігментації, тощо. До таких речовин відносять кислоти, наприклад лимонна, ортофосфорна; луги, три-, ди- і моноетаноламін, тощо [14, 15].

Структуроутворювачі надають необхідну консистенцію продукту, визначають їх оптимальні структурно-механічні властивості, які сприяють легкості нанесення і забезпечують оптимальні сенсорні властивості. До цих речовин належать загусники, а саме ВМС, які використовуються для досягнення потрібної консистенції (наприклад: карбомер, гідроксиетилцелюлоза, метилцелюлоза, гуарова камедь тощо) [14, 15].

Емоленти та зволожувальні компоненти зменшують втрату вологи шкірою та підтримують її зволоженість. Цими властивостями володіють гідрофільні неводні розчинники пропіленгліколь, гліцерин і інші ГНР, гіалуронову кислоту, амінокислоти тощо [14, 15].

Консерванти запобігають росту бактерій, грибків та інших мікроорганізмів і попереджають мікробну контамінацію. Вони забезпечують стійкість кремів і відповідно їх безпеку. Приклади консервантів: феноксиетанол, парагідроксибензойна кислота (парабени) та її ефіри, бензойна і сорбінова кислота, та їхні солі, наприклад калію сорбат, натрію бензоат тощо. Але потрібно пам'ятати, що консерванти можуть викликати шкірно-подразливу і алергезувальну дію [14, 15, 28].

Ароматизатори та барвники: для покращення зовнішнього вигляду та запаху м'які лікарські форми можуть містити ароматизатори або барвники. Однак ці компоненти можуть бути потенційними алергенами тому не завжди рекомендуються для використання в лікарських засобах, особливо гіпоалергенних [14, 158].

До складу кремів входять речовини, близькі за структурою до структурних компонентів шкіри (наприклад, кераміди, жири, які мають схожі властивості з компонентами, присутніми в шкірному салі). Це допомагає відновити бар'єрну функцію шкіри та підтримувати її стан.

Заспокійливі та протизапальні засоби : м'які склади можуть містити інгредієнти, які мають заспокійливі або протизапальні властивості, такі як екстракти алое Вера, пантенол, ромашки або календули. Вони допомагають зменшити подразнення шкіри та свербіж.

Активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) або активні косметичні інгредієнти: специфічні речовини, які забезпечують відповідне призначення МЛФ, наприклад, АФІ для лікування мікозів, різних форм дерматиту та інших дерматологічних захворюваннях, речовини для захисту від ультрафіолетового випромінювання, або для покращення зовнішнього вигляду шкіри.

2.3 Аналіз асортименту кремів на українському фармацевтичному ринку

Станом на 1 листопада 2023 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано 930 найменувань м'яких лікарських засобів [4, 11-13, 22]. З них на креми припадає 11,90 %. У свою чергу їх можна поділити на креми для зовнішнього застосування – 86 %, вагінальні креми – 10 % і ректальні лише – 4 % (рис. 2.1).

На ринку присутні креми від виробників з різних країн, лідерами є Україна (34 %), Німеччина (13 %) та Індія (11 %). Далі йдуть Італія (8 %),

Хорватія (7 %), Бельгія (6 %), Франція (5 %) та Велика Британія (4 %) (рис. 2.2).

Такі країни, як Австрія, Боснія і Герцеговина, Іспанія, США, Угорщина, Швейцарія та ще низка країн імпортують не більше 3 найменувань МЛФ, а саме кремів.

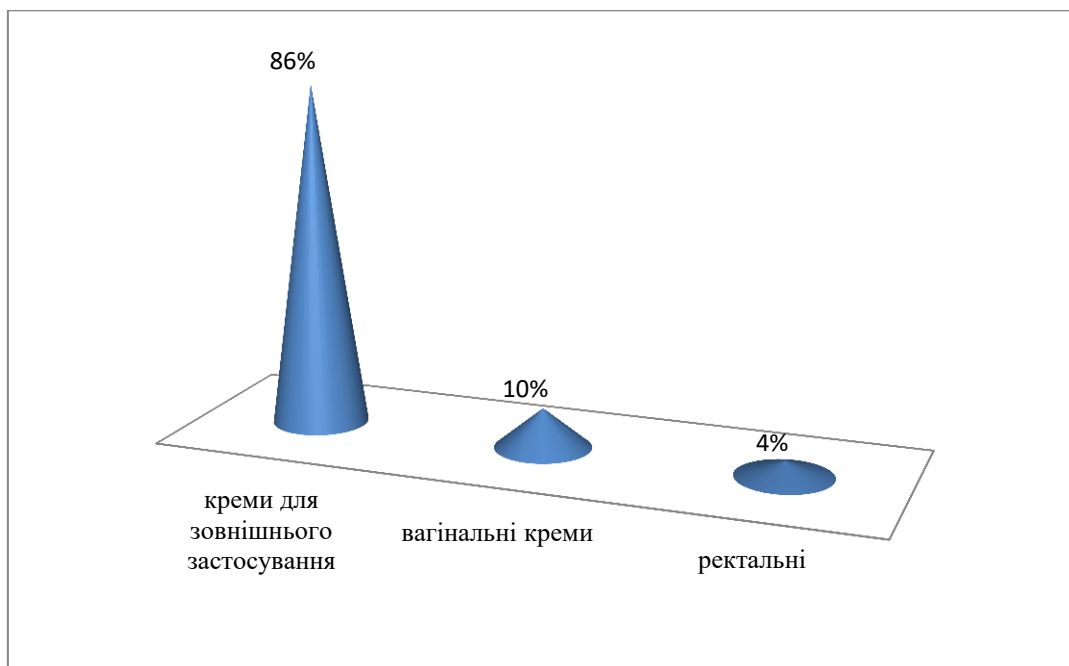


Рис. 2.1 Розподіл кремів, як м'якої лікарської форми, за призначенням

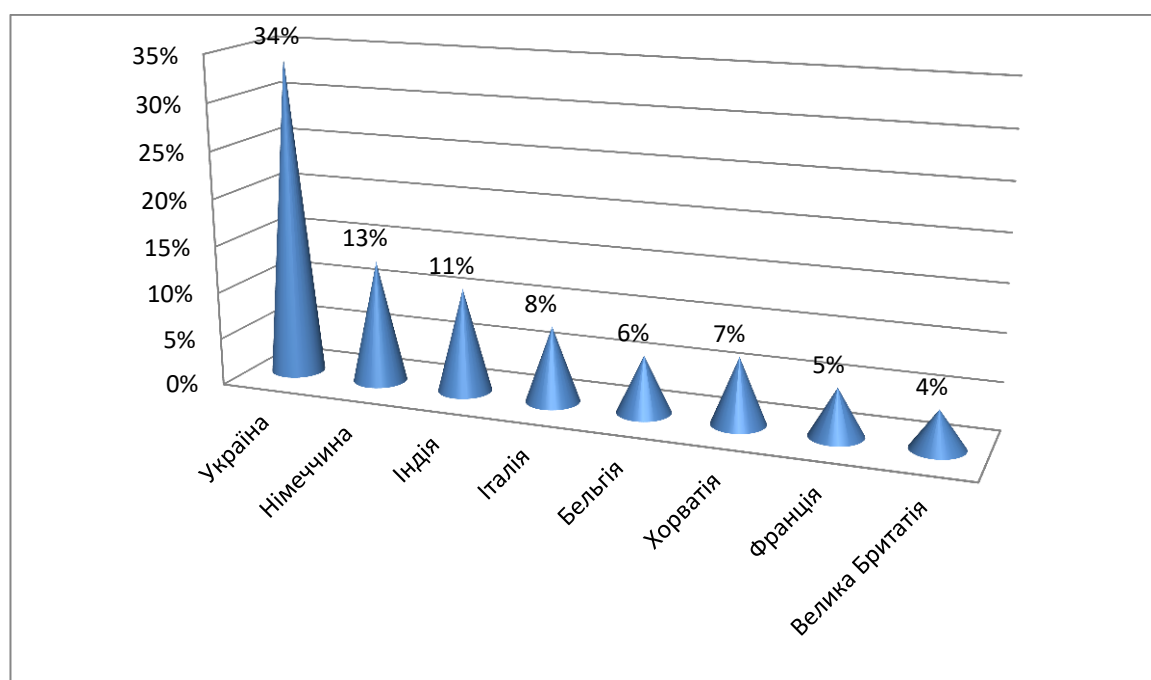


Рис. 2.2 Розподіл кремів за країнами-виробниками

Препарати для лікування дерматологічних захворювань за АТС класифікацією включають:

- D01 Протигрибкові препарати для лікування шкірних захворювань,
- D02 Препарати з пом'якшувальною та захисною дією,
- D03 Препарати для лікування ран і виразок,
- D04 Препарати для лікування свербіжув (включаючи антигістамінні та анестетики),
- D05 Препарати для лікування псоріазу,
- D06 Протимікробні засоби для лікування шкірних захворювань,
- D07 Кортикостероїди для лікування шкірних захворювань для зовнішнього застосування,
- D08 Антисептики та дезінфікуючі засоби,
- D10 Препарати для лікування акне,
- D11 Інші препарати для лікування шкірних захворювань,
- D09 Перев'язувальний матеріал [22].

За класифікацією АТС креми розподіляються на: дерматологічні препарати (44 %), протигрибкові препарати (28 %), противірусні препарати (16 %), препарати, що застосовуються при болях у суглобах і м'язах (5 %), проктологічні препарати (4 %), препарати, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони (3 %) (рис. 2.3.)

Обов'язковими компонентами МЛЗ є активний фармацевтичний інгредієнт або лікарська речовина і основа (носій). Носій надає необхідну консистенцію кінцевому продукту і рівень терапевтичної дії, яка визначається ступенем проникнення АФІ. Залежно від типу основи, що використовується один і той же АФІ може застосовуватися у формі: мазей, кремів, гелів, а також таких РЛЗ як розчини, лосьйони, піни, тощо. Крім того, низка препаратів випускається в різних концентраціях АФІ. Вибір лікарського засобу залежить від того, де буде використовуватися ЛЗ, наскільки його зручно наносити.

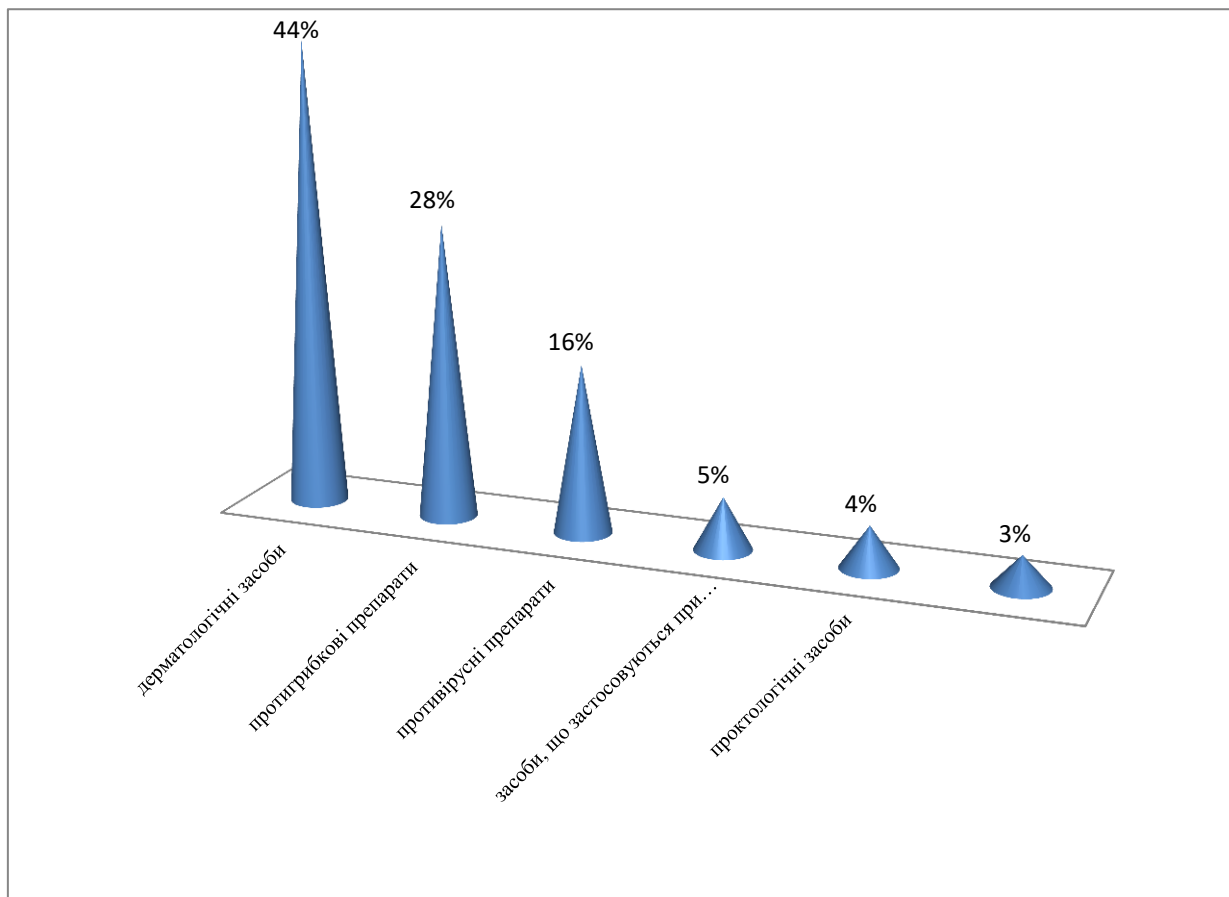


Рис. 2.3 Розподіл кремів за класифікацією АТС

Кожна із лікарських форм має свої особливості застосування і дії.

Незважаючи на достатньо велику кількість засобів і методів лікування себорейного дерматиту і псоріазу, важливе місце в комплексному лікуванні цих захворювань займає зовнішня терапія. Залежно від клінічної картини і локалізації уражень шкіри застосовують зовнішні засоби в різних лікарських формах (водні розчини, лосьйони, емульсії, спреї, піни, пасти, креми, мазі та ін.) і різних концентраціях. При проведенні зовнішньої терапії з метою запобігання ускладнень необхідна певна послідовність застосування топічних препаратів відповідно до розвитку шкірного процесу.

У період реабілітації необхідний правильний догляд за шкірою (обмежити використання мийних засобів з лужним середовищем і використання мочалок при прийомі водних процедур), застосування пом'якшувальних і

зволожувальних засобів з вітамінами А, D, Е, F та ін. Креми застосовуються на всіх стадіях захворювання [14, 15 28].

Креми на емульсійних основах типу масло у воді виявляють охолоджувальну, зволожувальну, і розсмоктувальну дію. Креми на основі емульсій типу вода-в-маслі мають менш виражений охолоджувальний ефект, однак більш виражений живильний ефект [9, 33].

Мазі містять АФІ і, переважно, жирові основи, а також емульсійні, які містять більший порівняно з кремами, відсоток жирових компонентів. Мазі використовуються при терапії хронічного процесу, який супроводжується потовщенням і огрубінням шкіри, сухістю шкіри, інфільтрацією, тоді коли необхідний оклюзійний ефект [9, 33].

Гель не залишає слідів використання, відсутній ефект жирних плям. Однак гелі використовуються тоді, коли шкіра не переносить жиру [3, 9].

При травмуванні шкіри волосяної частини голови раціональним є використання спреїв, розчинів для зовнішнього використання і емульсій, а за відсутності пошкоджень шкіри — раціональним є використання кремів або мазей.

В засобах, призначених для шкіри обличчя доцільно використовувати креми та емульсії. Не рекомендується застосовувати мазі на ділянках зі складками, особливо пахвових і пахово-стегнових складках. Перевагу необхідно віддавати іншим лікарським формам. Застосовуються пасти, мазі, креми у різних концентраціях АФІ залежно від стадії та клінічної форми захворювання (чим гостріше запальний процес, тим менша концентрація препаратів, що входять до лікарської форми).

Враховуючи те, що метою роботи є створення препарату для лікування себорейного дерматиту і псоріазу, важливим є вибір оптимальної форми, тому необхідно проаналізувати медико-біологічні вимоги залежно від стадії патологічного процесу і стані шкіри.

Як і при псоріазі, так і при себорейному дерматиті шкіра стає сухою і грубою, а роговий шар епідермісу потовщується. Через порушення процесу

кератинізації і десквамації шкіра важко утримує вологу і зневоднюється, тому рекомендується використовувати пом'якшувальні засоби, щоб захистити і зробити шкіру більш еластичною. Рекомендується використовувати засоби з кератолітичним ефектом, які сприяють видаленню лусочок, наприклад, похідні вітаміну D, глюкокортикоїди, саліцилова кислота [21].

Оптимальною основою, яка легко поглинається шкірою, не залишаючи жирного блиску, і при цьому надає живильну, захисну і зволожувальну дію на верхні шари шкіри, є емульсійна основа першого роду. Серед переваг емульсійних кремів слід відзначити можливість розчинення АФІ, як у внутрішній, так і у зовнішній фазах без введення додаткових розчинників. Це дає змогу вводити як гідрофільні, так і гідрофобні АФІ та розширювати спектр, і регулювати швидкість досягнення і тривалість фармакотерапевтичної дії. Наявність ПАР сприяє проникненню речовин через шкіру за рахунок часткового емульгування шкірного себуму і збільшення розміру пор між клітинами корнеоцитів [33].

Крім того, до зовнішнього водного дисперсійного середовища емульсії 1 роду зазвичай вводяться зволожувальні речовини так звані NMF, наприклад амінокислоти, натрію гіалуронат та інші. Цю ж функцію виконує більшість гідрофільних неводних розчинників, таких як гліцерин, пропіленгліколь, дипропіленгліколь тощо.

Для уникнення шкірно-подразнювальної дії використовують дерматологічно «м'які» комплексні емульгатори, які містять декілька ПАР, завдяки чому їх загальна кількість зменшується, вони не порушують бар'єрних функцій і гідрофільного балансу шкіри.

Висновки до розділу 2

1. Проаналізовано основні технологічні аспекти виробництва м'яких лікарських форм, номенклатуру допоміжних речовин, які використовуються для виробництва м'яких лікарських форм.

2. На основі аналізу фармацевтичному ринку України показано, що велика кількість дерматологічних лікарських засобів, представлена в основному мазями, кремами, гелями і лініментами. З них понад 70 % імпортуються і лише близько 30 % виробляються вітчизняними фармацевтичними підприємствами.

3. За результатами аналізу фармацевтичного ринку встановлено, що МЛФ в Україні виробляють близько 30 фармацевтичних підприємств, а постачаються вони більш ніж 160 іноземними компаніями-виробниками з 40 країн світу.

РОЗДІЛ 3.

ОГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ЕМУЛЬСІЙНОГО КРЕМУ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ПРИ СЕБОРЕЙНОМУ ДЕРМАТИТІ І ПСОРІАЗІ

3.1 Розробка складу, технології та дослідження дерматологічного крему

3.1.1 Обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів до складу крему

В якості АФІ до складу крему нами обрано піритіон цинку 0,2 %, кетоназол 1,0 % і ментол 0,5 %. Концентрацію обирали з урахуванням даних наукової літератури.

Піритіон цинку, INCI Zinc pyrithione, виробник Франція — протигрибковий і антибактеріальний засіб. Піритіон цинку діє на патогенні мікроорганізми (грампозитивні та грамнегативні бактерії та гриби роду *Malassezia*) на поверхні, і в глибоких шарах епідермісу. Має антисеборейну дію, пригнічує високу швидкість росту клітин поверхневих шарів шкіри, усуває надмірне лущення при псоріазі, себорейному дерматиті.

Піритіон цинку використовують в шампунях проти лупи, кремах, спреях, масках для волосся, тощо. Піритіон цинку ефективний проти лупи, свербіння, неприємного запаху, проблемної шкіри. Лікарські препарати з цинка піритіонатом призначені для лікування та профілактика уражень шкіри волосистої частини голови, викликаних дріжджоподібними мікроорганізмами *Malassezia furfur (pityrosporum ovale)*, як висівковий лишай, себорейний дерматит волосистої частини голови та різні види лупи. Для лікування псоріазу, atopічного дерматиту, себорейної екземи, при свербезі, подразненні, запальних реакціях і сухості шкіри. Препарат застосовується в період ремісії для підтримуючої терапії та профілактики рецидивів, що дає змогу прискорити одужання. Порошок білого кольору, зі слабо вираженим запахом [22].

Кетоконазол — протигрибковий препарат, похідне імідазолу, вперше синтезовано в 1977 році. Кетоконазол є ефективним при пероральному прийомі, а також при лікуванні поверхневих і системних мікозів. Механізм дії кетоконазолу пов'язаний з порушенням біосинтезу ергостерину, тригліцеридів та фосфоліпідів, необхідних для утворення клітинної мембрани грибів. При вживанні препарат добре всмоктується. Призначають кетоконазол при поверхневих та системних мікозах: дерматомікозах та оніхомікозах, викликаних бластоміцетами; мікозі волосистої частини голови, вагінальному мікозі; бластоміцетозі порожнини рота та шлунково-кишкового тракту, сечостатевих органів та інших мікозах внутрішніх органів. Профілактично може застосовуватися для запобігання грибковим інфекціям при зниженій імунологічній резистентності організму.

Протигрибковий засіб активний відносно дерматофітів, дріжджових грибів, диморфних грибів та еуміцетів. Активний також щодо стафілококів та стрептококів [22].

Ментол — безбарвна кристалічна речовина, за структурною вою монотерпеновий спирт. Добре розчинний в більшості органічних розчинників, погано розчинний у воді. При нанесенні на шкіру викликає відчуття холоду, є антисептиком, має місцеву знеболювальну дію. Ментол знімає набряклість, втоми та подразнення шкіри. Ментол заспокоює та охолоджує шкіру; має себорегулювальну дію; знижує запалення; стимулює ріст волосся за рахунок покращення живлення волосяних цибулин; стимулює мікроциркуляцію [22].

Монтанов 202 (арахідиловий спирт, бегеніловий спирт, арахідилглюкозид). Неіоногенний ПАР, емульгатор з «зеленим» іміджем на основі алкілполіглюкозидів і жирних спиртів, що отримується з біомаси рослин. Використовується для створення емульсій. Гіпоалергенний та некомедогенний, відмінно підходить для жирної шкіри, шкіри з тенденцією до акне та чоловічої шкіри. Креми швидко поглинаються, вони легко розподіляються і швидко

вбираються. Вони роблять шкіру м'якою, але не жирною і не блискучою. Завдяки довгому гідратувальному ефекту, ідеально підходить для засобів догляду за тілом, та забезпечує тривале почуття комфорту. За рекомендацією виробника емульгатору вводиться від 1 до 5 % [14, 15].

3.1.2 Обґрунтування складу дерматологічного засобу у формі крему

Вибір емульсійної основи ґрунтувався на дослідженні фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей експериментальних зразків емульсійних основ, а також на вивченні їх органолептичних і споживчих властивостей [10, 16 18, 20]. Склад зразків емульсійних основ наведено в таблицях 3.1.

Таблиця 3.1

Склад модельних зразків емульсійних основ

Найменування інгредієнтів, %	Номери зразків					
	1	2	3	4	5	6
Олія соняшникова	10	10	10	10	15	15
Монтанов 202 (арахідиловий спирт, бегеніловий спирт, ара- хідилглюкозид)	3	4	5	6	3	4
Гліцерин	5,0					
Вода очищена	до 100					
Найменування інгредієнтів, %	Номери зразків					
	7	8	9	10	11	12
Олія соняшникова	15	15	20	20	20	20
Монтанов 202 (арахідиловий спирт, бегеніловий спирт, ара- хідилглюкозид)	5	6	3	4	5	6
Гліцерин	5,0					
Вода очищена	До 100					

Властивості модельних зразків емульсійних основ наведено в табл.3.2.

Таблиця 3.2.

Властивості модельних зразків емульсійних основ

Властивості	Номери зразків					
	1	2	3	4	5	6
Органолептичні та сенсорні показники	нестабільний	нестабільний	рідкий, стабільний	рідкий, стабільний	нестабільний	візуально стабільний, рідкий
Колоїдна стабільність	-	-	стабільний	стабільний	-	нестабільний
Термостабільність	-	-	стабільний	стабільний	-	стабільний
Значення рН	-	-	-	6,8±0,1	-	-
Структурна в'язкість при 20 об/хв. і 20°C	-	-	-	1170±50	-	-
Властивості	Номери зразків					
	7	8	9	10	11	12
Органолептичні та сенсорні показники	стабільний, кремоподібний з задовільними сенсорними властивостями	стабільний, кремоподібний з задовільними сенсорними властивостями	нестабільний	візуально стабільний, кремоподійний	стабільний, в'язкий з задовільними сенсорними властивостями	стабільний, в'язкий з незадовільними сенсорними властивостями
Термостабільність	стабільний	стабільний	-	стабільний	стабільний	стабільний
Колоїдна стабільність	стабільний	стабільний	-	нестабільний	стабільний	стабільний
Значення рН	6,8±0,1	6,7±0,2	-	-	6,8±0,1	6,7±0,02
Структурна в'язкість при 20 об/хв. і 20°C	2490±30	2720±70	-	-	3520±60	3760±40

В дослідженнях варіювали концентрацією олійної фази (олії соняшникової) в діапазоні від 10 до 20 %, а комплексного емульгатору Монтанов 202 - від 3 до 6 %.

Експериментальні зразки досліджували за органолептичними (консистенція, стабільність відразу після приготування, колір) і сенсорними (здатність наноситися, розподілятися та всмоктується шкірою) показниками, а також визначали термостабільність, колоїдну стабільність, оцінювали значення рН і показник структурної в'язкості за загальноприйнятими методиками.

Результати дослідження показали, що за умов проведення експерименту зразки, до складу яких вводили 3–4 % емульгатору розшаровувалися або відразу після приготування, або при проведенні тесту на колоїдну стабільність. Вміст емульгатору 5–6 % створює стабільні емульсійні основи, в'язкість яких залежить від концентрації олійної фази і емульгуючої суміші. Зразки з 10 % вмістом мають рідку кремоподібну консистенцію, 15 % — кремоподібну і 20 % в'язку кремоподібну консистенцію. Відмічено, що підвищення в'язкості спостерігається при збільшенні вмісту емульгатору до 6 %, що пояснюється наявністю в емульгуючій суміші вищих жирних спиртів (арахідиловий і бегеніловий спирт), які є емульгаторами другого роду і структуроутворювачами).

З огляду на отримані результати досліджень експериментальних зразків, їх органолептичних і сенсорних параметрів, фізико-хімічних, структурно-механічних властивостей для подальшого дослідження і визначення впливу АФІ на властивості емульсійної основи, обрано склад, який містив 20 % олії соняшникової, емульгатор Монтанов 202, що містив арахідиловий спирт, бегеніловий спирт і арахідилглюкозид 5 %, гліцерин 5,0 %, і води очищеної до 100,0.

Мікрофотографія емульсійної основи, наведена на рисунку 3.1. демонструє однорідність розподілу часток дисперсної фази в дисперсійному середовищі і відносно однакового розміру і форми часток олійної дисперсної фази. Результати мікроскопічних досліджень підтверджують можливість отри-

мання стабільних основ за вищезазначеним прописом протягом тривалого зберігання за умови наявності стабілізаторів, які попереджають мікробну контамінацію та окиснення рослинної олії.

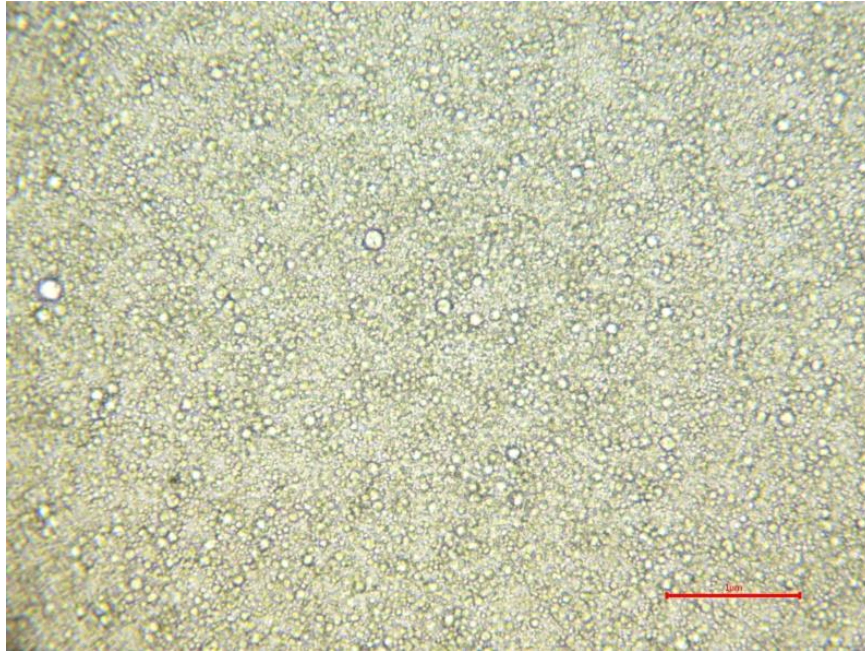


Рис. 3.1 Мікросвітлина емульсійної основи крему

АФІ до складу крему обирали на підставі досвіду використання в складі моно препаратів цинку піритіону 0,2 % і кетоконазолу 1,0 %. Окрім цих лікарських речовин вводили ментол в концентрації 0,5%, який надасть охолоджувальну дію і зменшує зуд. Для забезпечення мікробіологічної стабільності до складу крему вводили 0,5 % натрію бензоату.

В таблиці 3.3. наведено результати порівняльного дослідження крему і розробленої основи.

Результати дослідження властивостей показали, що введення комплексу АФІ до складу емульсійної основи не призведе до суттєвої зміни властивостей крему. Відхилення в значенні рН та показників структурної в'язкості знаходяться в межах статистичної похибки.

Таблиця 3.3.

Склад модельних зразків емульсійних основ

Найменування інгредієнтів, %	Номери зразків	
	1	2
Цинку піритіон	-	0,2
Кетоконазол	-	1,0
Ментол	-	0,5
Олія соняшникова	20	20
Монтанов 202 (арахідиловий спирт, бегеніловий спирт, ара- хідилглюкозид)	6	6
Гліцерин	5,0	5,0
Натрію бензоат	0,5	0,5
Вода очищена	до 100	до 100
Властивості зразків		
Органолептичні та сенсорні показники	стабільний, в'язкий з задовільними сенсорними властивостями	стабільний, в'язкий крем зі специфічним запахом ментолу і задовільними сенсорними властивостями
Термостабільність	стабільний	стабільний
Колоїдна стабільність	стабільний	стабільний
Значення рН	6,8±0,1	6,6±0,1
Структурна в'язкість, мПа·с, при 20 об/хв. і 20°C	3520±60	3410±50

3.2 Складання технологічної схеми отримання дерматологічного засобу у формі крему

Одним із напрямів осучаснення екстемпорального виготовлення ліків є оновлення рецептур виробничих аптек, використання сучасного лабораторного обладнання, розширення асортименту ЛЗ, що виготовляються про запас, і відповідно розробка технологічних інструкцій виробництва лікарських засобів про запас [18, 24, 25, 35]. Розробка технологічної інструкції вимагає складання технологічної схеми виробництва (рис. 3.2).



Рис. 3.2 Блок-схема технологічного процесу виробництва крему

В таблиці 3.4 містять критичні параметри виробництва крему з кетоконазол, цинку піритіоном, ментолом.

Таблиця 3.4

Критичні параметри виробництва крему

Технологічна стадія	Технологічні параметри	Показники технологічного параметру
Підготовка	Вхідний контроль сировини, об'єм, маса	Ваги, мірний циліндр
Приготування олійної фази	Швидкість гомогенізації, температура, час, повнота сплавлення, однорідність маси	Відповідно з виробничою рецептурою (візуально) 70±5 °С, 20±5 хв.
Приготування водної фази	Температура, час, швидкість перемішування, повнота змішування, однорідність розчину	Відповідно з виробничою рецептурою (візуально) 70±5 °С, 15±5 хв.
Емульгування	Температура, однорідність, час гомогенізації та швидкість перемішування	70±5 °С, 20±5 хв., при 2000±500 об./хв
Охолодження та гомогенізація	Температура, однорідність, час гомогенізації та швидкість перемішування	42±2 °С, 80-100 об./хв 20±5 хв
Фасування крему	Маса крему	Контейнери 50,0 г

3.3 Дослідження показників якості та стабільності крему

Важливим етапом фармацевтичної розробки є вивчення якості розробленого крему, тому що якість гарантує ефективність і стабільність розробленого засобу за весь час терміну зберігання. Якість розробленого крему вивчали відповідно вимогам монографії ДФУ «М'які лікарські засоби

для нашкірного застосування» [10, 16].

За вимогами ДФУ контролювали: опис (зовнішній вигляд, консистенція, колір, запах), значення рН, маса вмісту контейнеру. Окрім того визначали однорідність, значення структурної в'язкості, колоїдну стабільність і термостабільність. Дослідження показників якості проводили відповідно до методик ДФУ 2.0. і ДСТУ «Креми косметичні» [10, 16].

Однорідність. Дослідний зразок крему однорідний. Не спостерігається ознак фізичної нестабільності, відсутні крупні частки.

Опис розробленого крему. Однорідна маса кремopodobної консистенції білого кольору, без видимих включень і запаху. При визначенні встановлено, що розроблений зразок не має ознак окиснення олійної фази, запаху прогірклої соняшникової олії, ознак фізичної нестабільності (агрегації часток, коагуляції, коалесценції, кремажу, седиментації, розшарування та ін.).

Колоїдна стабільність і термостабільність розробленого крему дослідного зразку визначали за методиками, наведеними в ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні» [16].

Експериментально встановлено, що дослідний зразок крему витримує тест на колоїдну і термостабільність.

Значення рН лікарського засобу впливає на стан епідермісу шкіри, а також на стабільність та структурно-механічні властивості крему. *Значення рН* у дослідному зразку визначали потенціометрично за методикою ДФУ 2.0 [10]. Встановлено, що рН відповідає нормі за ДФУ і становить $6,6 \pm 0,1$.

Маса вмісту контейнеру визначали за методики ДФУ [10].

Структурну в'язкість крему визначали на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами (модель Брукфільда) за методикою ДФУ [10]. Структурна в'язкість розробленого крему становила 3410 ± 50 .

Узагальнені результати дослідження показників якості розробленого крему на відповідність вимогам ДФУ і ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні», наведено в таблиці 3.5 [10,16].

Наведені в таблиці результати досліджень вказують на те, що розроблений крем відповідає вимогам чинної нормативної документації.

Таблиця 3.5

Результати дослідження показників якості крему

Досліджувані показники	Норма, згідно ДСТУ	Результати дослідження зразків
Органолептичні властивості	Однорідна кремоподібна маса	Однорідна кремоподібна маса без кольору, без видимих включень із охолоджувальним запахом ментолу
Значення рН	5,0–9,0	6,6 ± 0,1
Термостабільність	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний
Значення структурної в'язкості, мПа·с, при 20 об/ 42в.. та 20°	–	3410±50
Вміст контейнеру	50,0±3	50,1±0,5

Обов'язковим етапом фармацевтичної розробки ЛЗ, в т.ч. тих, що виготовляються аптеками про запас є дослідження стабільності основних показників якості в процесі зберігання. Дослідні зразки закладали на зберігання протягом 7 місяців при температурі 23±2 і через кожен місяць визначали основні показники якості.

Як свідчать результати дослідження наведені в табл. 3.6. зразки були стабільними як візуально, так і при фізичному навантаженні (витримували тест на колоїдну і термостабільність), не втрачали початковий колір і запах.

Відмічалися незначні коливання значень рН та показників в'язкості, але вони знаходилися в межах статистичної похибки.

Таблиця 3.6

Результати дослідження показників якості крему в процесі зберігання

Досліджувані показники	Результати дослідження							
	Початкові	Термін зберігання, місяців						
		1	2	3	4	5	6	7
Опис	Однорідна кремоподібна маса без кольору і видимих включень із охолоджувальним запахом ментолу	відповід	відповід	відповід	відповід	відповід	відповід	відповід
рН	6,6 ± 0,1	6,80± 0,03	6,86± 0,04	6,85± 0,03	6,83± 0,04	6,82± 0,03	6,80± 0,05	6,80± 0,05
Термо-стабільність	Стабільний	відповід	відповід	відповід	відповід	відповід	відповід	відповід
Колоїдна стабільність	Стабільний	відповід	відповід	відповід	відповід	відповід	відповід	відповід
Структурна в'язкість, Пс с, при 20 об/хв. та 20° С	3,41±0,05	3,40± 0,03	3,40± 0,05	3,38± 0,04	3,37± 0,03	3,36± 0,05	3,38± 0,04	3,36± 0,05
Вміст контейнеру	50,0±3	50,2± 0,3	50,0± 0,5	49,9± 0,3	49,9± 0,4	49,8± 0,3	49,8± 0,5	49,7± 0,4

Результати дослідження надали вказують на стабільність засобу, і стали підґрунтям для рекомендації встановити термін зберігання протягом 6 місяців при температурі, що не перевищує 25°С.

Висновки до розділу 3

1. На підставі результатів дослідження органолептичних і сенсорних властивостей, фізико-хімічних і структурно-механічних показників зразків емульсійних основ з різним вмістом олійної фази і комплектного емульгатору Монтанов 202 обґрунтовано використання основи, яка містить 20 % олії соняшникової, 6 % емульгатору Монтанов 202, що містив арахідиловий спирт, бегеніловий спирт і арахідилглюкозид, 5 % гліцерину, 0,5 % натрію бензоату і води очищеної до 100,0.

2. Враховуючи досвід терапевтичної дії, клінічного застосування та складу моно препаратів до складу розробленої основи вводили 1,0 % кетоконазолу, 0,2 % цинку піритіону, 0,5 % ментолу. Для забезпечення мікробіологічної стабільності до складу крему вводили 0,5% натрію бензоату.

3. Складено технологічну схему виробництва емульсійного крему, що містить 1,0 % кетоконазолу, 0,2 % цинку піритіону, 0,5 % ментолу для терапії дерматологічних захворювань, визначено критичні стадії й параметри контролю.

4. Досліджено якість експериментального зразку крему з 1,0%, кетоконазолу, 0,2% цинку піритіону, 0,5% ментолу. Показано що розроблений засіб у формі крему на емульсійній основі відповідає вимогам чинної нормативної документації.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Проведено дослідження з розробки комбінованого м'якого лікарського засобу у формі емульсійного крему з кетоконазолом, цинку піритіоном та ментолом.

1. Аналіз літературних джерел продемонстрував розповсюдженість псоріазу і себореїного дерматиту, які впливають не тільки на стан шкіри, а й на якість життя пацієнта.

2. На підставі аналізу літературних джерел та сучасного стану фармакотерапії псоріазу і себореїного дерматиту показана перспективи створення препарату комбінованої дії з кетоконазолом і піритіонатом цинку та ментолом у формі емульсійного крему.

3. На основі аналізу МЛФ на фармацевтичному ринку України та номенклатури допоміжних речовин показано перспективу розробки дерматологічного лікарського засобу у формі крему на емульсійній основі.

4. За результатами дослідження властивостей емульсійних основ обґрунтовано використання основи, що містить 20 % олії соняшникової, 6 % емульгатору Монтанов 202, 5 % гліцерину, 0,5 % натрію бензоату і води очищеної до 100,0.

5. На підставі аналізу терапевтичної дії та клінічного застосування до складу дерматологічного засобу вводили 1,0% кетоконазолу, 0,2% цинку піритіону та 0,5% ментолу.

6. Складено технологічну схему виробництва емульсійного крему для терапії дерматологічних захворювань, визначено критичні стадії й параметри, які підлягають контролю.

7. За результатами дослідження показано, що розроблений засіб на емульсійній основі відповідає вимогам чинної нормативної документації.

8. Роботу апробовано:

- на засіданні гуртка СНТ під час роботи ХХХ Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання

створення нових лікарських засобів», Харків 17 квітня 2024 р. Доповідь на тему «Обґрунтування складу крему з кетоконазолом і цинку піритіонатом».

- під час роботи 1 Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі», 17 травня 2024 року, м Харків. Доповідь на тему: Обґрунтування використання емульсійних основ для створення м'яких лікарських засобів у формі кремів для терапії псоріазу, atopічного і себорейного дерматиту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алкаммаз А., Степаненко Р. Ліпідний обмін шкіри хворих на псоріаз та перспективи вивчення значення його порушень у патогенезі дерматозу. *Український журнал дерматології, венерології та косметології*. 2019. № 2. С. 93–98.
2. Беловол А., Ніколаєва В., Галузинська Л. Стан реактивності сполучної тканини у хворих на поширений псоріаз. *Український журнал дерматології, венерології та косметології*. 2017. № 1. С. 14–17.
3. Блажко І., Ширко А., Денежний Т., Чубко М. Вивчення асортименту гелів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. *Буковинський міжнар. мед.-фармацевт. з'їзд студентів і молод. школи* : сб. матеріали, м. Чернівці, 6-9 квіт. 2021 р. Чернівці : БДМУ, 2021. С. 265.
4. Блажко І., Ширко А., Павлюк Б., Чубко М. Асортимент м'яких лікарських засобів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного з'їзду студентів і молодих учених*, м. Тернопіль, 13-15 квіт. 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 141.
5. Болотна Л. А., Наріжна М. В. Статус вітаміну D у хворих на себорейний дерматит. *Медицина сьогодні і завтра*. 2017. № 2 (75). С. 78–82.
6. Болотна Л. Псоріаз: вибір оптимального топічного кортикостероїдного препарату. *Український журнал дерматології, венерології та косметології*. 2019. № 1. С. 55–62.
7. Возняк І., Сезон О. Аналіз особливостей ряду цитокінових та імуноморфологічних змін у хворих на псоріаз. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 3(62). С. 9–15.
8. Глущенко О., Полова Ж. Аналіз м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 4. С. 51–56.
9. Данькевич О., Орловецька Н. М'які лікарські засоби в сучасних аптечних формах. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2017. № 12(2). С.75–81.

10. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : РІРЕГ, 2015. Т. 1. 1127 с.
11. Державний реєстр лікарських засобів України URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 22.10.2023).
12. Державний формуляр лікарських засобів / ред. кол.: В. Є. Бліхар та ін. Київ, 2012. Вип. 4. 1159 с..
13. Довідник лікарських засобів, зареєстрованих в Україні. URL: <https://medhub.info/31246dcb>. (дата звернення: 22.10.2023)
14. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред.. І.М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
15. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм : довід. посіб. / Ф. Жогло та ін. Львів, 1996. 95 с.
16. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01]. Вид. офіц. Київ : Держспоживстандарт України, 2009. 11 с
17. Здорік О. Стратегія забезпечення якості лікарських засобів, що виготовляються в аптеках. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 2. С. 66–72.
18. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Технологія виготовлення в умовах аптек емульсійної основи для м'яких лікарських та косметичних засобів : інформ. лист. № 381–2018. Київ, 2018. 4 с.
19. Калинюк Т. Г., Бокшан Є. В., Зарума Л. Є. Методичні вказівки з дисципліни «Технологія косметичних засобів». Львів : ЛНМУ, 2008. 92 с.
20. Ковальова Т. М., Половко Н. П. Фізико-хімічне та реологічне дослідження емульсійних основ з комплексним емульгатором Olivem 1000. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2013. Вип. 2. С. 222–229.

21. Коляденко В. Г. До проблеми лікування псоріазу. Сучасні лікарські засоби та їхня ефективність. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2008. № 4. С. 11–13.
22. Компендіум. Лікарські препарати України. 2022. URL: <https://compendium.com.ua>. (дата звернення: 22.10.2023)..
23. Кутасевич Я., Сокол О., Кондакова Г. Імунологічні механізми патогенезу псоріазу. *Дерматовенерологія*. 2022. № 1–2 (95–96). С. 7–13.
24. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Фармацевтична розробка (ІСН Q8) : настанови з якості / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 33 с.
25. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанови з якості / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2015. 315 с.
26. Немченко А., Царьова К., Хоменко В. Аналіз сучасного стану та проблем фармацевтичного виробництва лікарських засобів в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 75(3). С. 29–38.
27. Організація фармацевтичної допомоги в Україні: реалії фармацевтичного виробництва лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 4. С.87–98.
28. Пелех І., Білоус С. Сучасні підходи до використання емульгаторів і консервантів у складі дерматологічних препаратів. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 3. С.52–57.
29. Пилипенко Т. М., Рябчун Ю. В. Удосконалення композиційного складу косметичних продуктів. *Die Relevanz und die Nueheit der modernen wissen- schaftlichen Studien*. 2019. № 3. С. 95–96.
30. Пилипенко Т. М., Рябчун Ю. В., Єфімова В. Г. Дослідження якості косметичних гелів. *Технічні науки та технології*. 2017. № 4 (10). С. 210–216.

31. Половко Н., Зуйкіна Є. Стан екстемпоральних рецептів і проблеми сучасності. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО освіти імені П. Л. Шупика*. 2018. № 32. С. 294–307.
32. Самборський О. Дослідження можливостей екстемпорального виробництва в Україні та за кордоном. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 1. С.102–112.
33. Технологія косметичних засобів : підручник для студ. вищ. навч. Закладів / О. Г. Башура та ін. Харків : НФаУ; Оригінал, 2017. 552 с.
34. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.
35. Тихонов О., Ярних Т. Аптечна технологія лікарських засобів. Вінниця : Нова книга. 2019. 536 с.
36. Фармацевтична технологія / О. Мазулін та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 81 с.
37. Фармацевтична технологія : навч. посіб. для самостійної роботи провізорів-інтернів за спец. «Загальна фармація» / Г. Самойлова та ін. Запоріжжя : ЗДМУ. 2017. 97 с.
38. Хобзей К., Білоног В. Псоріаз і метаболічно пов'язане захворювання печінки. Обґрунтування гепатотропної терапії в комплексній терапії хворих на псоріаз. *Український журнал дерматології, венерології та косметології*. 2023. № 3 (90). 25–35.
39. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis / J. A. Adalsteinsson et al. *Experimental Dermatology*. 2020. Vol. 29, № 5. P. 481–489.
40. Borda J. L., Wikramanayake T. C. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J. Clin. Investig. Dermatol.* 2015. Vol. 3, № 2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852869/>_(Date of access: 02.10.2023).

41. Dessinioti C., Katsambas A. Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2013. Vol. 31, № 4. P. 343–351.
42. Djunaidi A. M. Corticosteroid and Antifungal Alternative Treatments for Seborrheic Dermatitis: A Review. *Fabad J. Pharm. Sci.* 2020. Vol. 45, № 1. P. 77–89.
43. Kamata M., Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J. Dermatol.* 2018. № 45. P. 279–286.
44. Kim H.J., Lebwall M.G. Biologics and psoriasis: the victory continues. *Dermatol. Clin.* 2019. № 37. P. 29–36.
45. Oversized microbiogram on the skin: residence of wool presented through the backgrounds of therapy and cover / M. R. Mahmud et al. *Intestinal microbes*. 2022. № 14. P. 289–95.
46. Prevalence and severity of psoriasis according to expert definition / K. A. Papp et al. *Dermatol.* 2021. № 11. P. 1053–1064.
47. Psoriasis and related diseases: epidemiology / J. Takeshita et al. *J. Am. Acad Dermatol.* 2017. № 76. P. 377–390.
48. Seborrheic Dermatitis: Three Novel Trichoscopic Signs and Its Correlation to *Malassezia* sp. Colonization / L. F. Ruiz-Arriaga et al. *Dermatology*. 2019. Vol. 5, № 5. P. 135–144.
49. Seborrheic dermatitis-Looking beyond *Malassezia* / T. C. Wikramanayake et al. *Experimental Dermatology*. 2019. Vol. 28, № 9. P. 991–1001.
50. Short-term reasons for discontinuation and adverse events associated with apremilast therapy for psoriasis in real-world practice compared with clinical trials: a multicenter retrospective study / A. Igani et al. *J. Am. Acad Dermatol.* 2018. № 78. P. 801–803.
51. Wiede J., Magina S. Problems of changing moderate and severe psoriasis in the era of biological drugs. *An. Bras. Dermatol.* 2017. № 92. P. 668–674.

ДОДАТКИ

Постерна доповідь на тему: Обґрунтування використання емульсійних основ для створення м'яких лікарських засобів у формі кремів для терапії псоріазу, атопічного і себорейного дерматиту. Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі», 17 травня 2024 року, м Харків.

ОБґРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ КРЕМІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ПСОРІАЗУ, АТОПІЧНОГО І СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ

ЗАКАЛА ДІАНА-ІРИНА,
СТЕЦЬОК ЯРОСЛАВА

д.фарм.н., проф. Федоровська М.І.,
д.фарм.н., проф. Половко Н.П.

Актуальність. Місцева терапія є відправною точкою для легких та помірних випадків себорейного дерматиту та псоріазу. Існує різниця в лікарських засобах, які використовуються через їх ефективність, супутні захворювання, переваги пацієнта тощо. Незважаючи на достатню велику кількість запропонованих нових засобів і методів лікування себорейного дерматиту і псоріазу, важливе місце в комплексному лікуванні цих захворювань займає зовнішня терапія. Залежно від клінічної картини і локалізації уражень шкіри застосовують зовнішні засоби в різних лікарських формах (водні розчини, лосьйони, емульсії, спреї, піни, пасти, креми, мазі та ін.). При проведенні зовнішньої терапії з метою запобігання ускладнень необхідно дотримуватися певної послідовності застосування топічних препаратів в оптимальній лікарській формі відповідно до розвитку шкірного процесу.

Лікарські препарати, для зовнішнього застосування, що містять кетоконазол і цинку піртіон

Мета роботи: Провести аналіз ринку м'яких лікарських форм, представлених на фармацевтичному ринку України, а також проаналізувати асортимент і склад лікарських засобів, що використовуються в терапії себорейного дерматиту та псоріазу

Результати і обговорення Станом на грудень 2023 року на ринку ліків України зареєстровано 924 найменування м'яких лікарських засобів. З них на креми припадає 11,90%. У свою чергу вони поділяються: креми для зовнішнього застосування - 86%, вагінальні креми - 10% і ректальні лише 4%

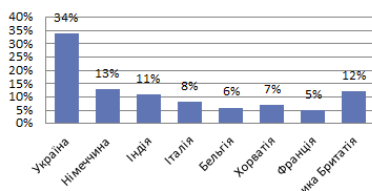
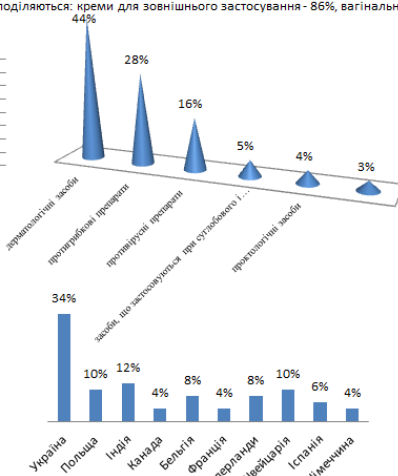
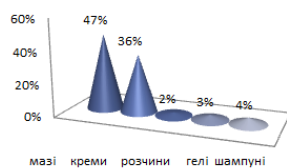


Рис. 1. Розподіл кремів, як м'якої лікарської форми, за країнами-виробниками



Назва препарату	Лікарський речовини, /форма випуску	Показання для застосування
Низорал® Stada, Німеччина	Кетоконазол, 20 мг/г Крем, туба, 15 г	Для місцевого застосування при лікуванні інфекцій шкіри, спричинених дерматофітами: епідермофіті тіла, рук, ступнів, пахової епідермофіті, спричинених Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Microsporum canis та Epidermophyton floccosum, а також для лікування кандидозу шкіри.
Гледфарм, Індія	Кетоконазол, 20 мг/г Крем, туба, 15 г, 30 г	Для лікування себорейного дерматиту - стану шкіри, пов'язаного з наявністю Malassezia furfur.
Кетодин Сперно, Україна	Кетоконазол, 20 мг/г Крем, туба, 15 г	Для лікування себорейного дерматиту - стану шкіри, пов'язаного з наявністю Malassezia furfur.
Низорал® Stada, Німеччина	Кетоконазол, 2% Шампунь, 20 мг/г, 60 мл	Для місцевого застосування при лікуванні лупи та себорейного дерматиту (себорейна екзема): 2 рази на тиждень протягом 2-4 тижнів; висівковий лишай: щодня протягом 5 днів. Профілактика: лупа та себорейний висівковий лишай: щотижня або 1 раз на 2 тижні; висівковий лишай: щодня протягом 3 днів (разовий курс лікування) перед початком літнього сезону.
Дермазол Гледфарм, Індія	Кетоконазол, 2% Шампунь 2 шампунь, 20 мг/мл, саше 8 мл, №20, флакон 50 мл	Лікування та профілактика уражень шкіри волосистої частини голови, викликаних дріжджоподібними мікроорганізмами Malassezia furfur (Oryzoperom ovale), як висівковий лишай, себорейний дерматит волосистої частини голови та різні види лупи.
Кето Плюс Гленмарк, Індія	Кетоконазол, 2 г, Піртіон цинк, 1 г (у вигляді 48% суспензії) 100 г Шампунь 60 мл	Лікування та профілактика уражень шкіри волосистої частини голови, викликаних дріжджоподібними мікроорганізмами Malassezia furfur (Oryzoperom ovale), як висівковий лишай, себорейний дерматит волосистої частини голови та різні види лупи.
Артеріум Корпорація ВАР	Піртон цинк, 2% Крем, туба, 15 г	Псоріаз, атопічний дерматит, себорейна екзема у дорослих і дітей віком старше 1 року, особливо при величкій формі, а також при свербіжній, роздратованій, запаленій та підвищеній сухості шкіри.
Спешіа Спешіа Іспанія	Піртон цинк, 2%	Лікування та профілактика уражень шкіри волосистої частини голови, викликаних дріжджоподібними мікроорганізмами Malassezia furfur (Oryzoperom ovale), як висівковий лишай, себорейний дерматит волосистої частини голови та різні види лупи.
МІ САН	Піртон цинк, 0,2%	Лікування та профілактика уражень шкіри волосистої частини голови, викликаних дріжджоподібними мікроорганізмами Malassezia furfur (Oryzoperom ovale), як висівковий лишай, себорейний дерматит волосистої частини голови та різні види лупи.

Додаток Б

Доповідь на тему «Обґрунтування складу крему з кетоконазолом і цинку піритіонатом» на засіданні гуртка СНТ кафедри аптечної технології ліків під час роботи ХХХ Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», Харків 17 квітня 2024 р.

ХХХ Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Засідання гуртків СНТ на кафедрах

Кафедра аптечної технології ліків

- 1. Ацетилтетрапептид-5: його функції та провідна роль в розробці антивікових косметичних засобів**
Доповідач: Мороз Ксенія
Науковий керівник: Ковальова Т. М., к. фарм. н., доцент
- 2. Emulgel technological properties for the dermatitis treatment investigation**
Доповідач: Шуаті Юнес,
Науковий керівник: Ковальов В.В. к. фарм. н., доц.
- 3. Розробка складу гелю для лікування запальних захворювань шкіри**
Доповідач: Капріор Іван,
Науковий керівник: Буряк М.В., к. фарм. н., доц.
- 4. Обґрунтування складу крему з кетоконазолом і цинку піритіонатом**
Доповідач: Стецюк Ярослава,
Науковий керівник: Половко Н. П., д. фарм. н., проф.
- 5. Розробка складу і технології екстемпорального гелю для лікування гіпергідрозу**
Доповідач: Савіна Ольга,
Науковий керівник: Половко Н. П., д. фарм. н., проф.
- 6. Justification of the choice of excipients for the composition of the oral suspension**
Доповідач: Allami Nuhaila,
Науковий керівник: Половко Н. П., д. фарм. н., проф.
- 7. Розробка складу препарату противірусної дії на основі лікарської рослинної сировини**
Доповідач: Веденеєва Анастасія,
Науковий керівник: Марченко М.В., д. фарм. н., проф.
- 8. Розроблення складу супозиторіїв для лікування вагінального кандидозу**
Доповідач: Волобуєва Анастасія,
Науковий керівник: Вишнеvsька Л.І., д. фарм. н., проф.
- 9. Дослідження складу та технології назального гелю з ефірними оліями**
Доповідач: Красний Микола,
Науковий керівник: Зуйкіна Є.В., докт. філ., ас.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

за участь

отримав(ла)

Стецюк Ярослава

у секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри
аптечної технології ліків

XXX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
**"Актуальні питання створення нових
лікарських засобів"**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р.
м. Харків

