

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ВИБОРУ ОСНОВИ КРЕМУ
З ЕКСТРАКТАМИ ЧЕРЕДИ ТА ФІАЛКИ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19(4,10д)-07

Спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми «Фармація»

Дар`я СЕМКО

Керівник: канд. фармацевт. наук, доц. кафедри
аптечної технології ліків

Володимир КОВАЛЬОВ

Рецензент: канд. фармацевт. наук, доц. кафедри технології
фармацевтичних препаратів

Олександр Манський

АНОТАЦІЯ

Дане дослідження присвячене обґрунтуванню складу та вибору основи крему з екстрактами череди та фіалки. Терапевтична активність БАР екстрактів череди та фіалки підтверджує перспективність їх використання для розробки мазей, для симптоматичної терапії хронічних дерматозів. Робота викладена на 46 сторінках, включає 5 таблиць, 10 рисунків, 38 джерел літератури (18 - іноземних, 20 - українських).

Ключові слова: крем, хронічні дерматози, екстракт, череда, фіалка, технологія.

ANNOTATION

This study is devoted to the justification of the composition and selection of the base of the cream with extracts of sedum and violet. The therapeutic activity of BAS extracts of sedum and violet confirms the perspective of their use for the development of ointments, for the symptomatic therapy of chronic dermatoses. The work is laid out on 46 pages, includes 5 tables, 10 figures, 38 literature sources (18 - foreign, 20 - Ukrainian).

Key words: cream, chronic dermatoses, extract, Bidens, Viola, technology.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	4
Вступ	5
Розділ І. Аналітичний огляд наукових джерел	9
1.1. Захворювання шкіри	9
1.2. Хронічні дерматологічні захворювання	11
1.3. МЛФ у фармацевтичній практиці, вимоги до забезпечення якості	17 18
1.4. Креми, загальна характеристика	21
Висновки до розділу 1	22
Розділ ІІ. Об'єкти та методи дослідження	
2.1. Характеристика ЛРС, що є джерелом АФІ (<i>Bidentis herba</i> , <i>Violae herba</i>)	22
2.2. Характеристика об'єкту дослідження	27
2.3. Методи дослідження	34
Висновки до розділу 2	36
Розділ ІІІ. Розробка складу та вибір основи крему з екстрактами череди та фіалки	37
3.1. Аналіз вітчизняного ринку препаратів череди та фіалки	37
3.2. Теоретичне обґрунтування складу та вибору основи крему з екстрактами череди та фіалки	40
3.3. Технологія крему з екстрактами череди та фіалки	42
3.4. Мікроскопія зразків крему з екстрактами череди та фіалки	44
3.5. Визначення рН крему	46
Висновки до розділу 3	47
Загальні висновки	48
Список використаних джерел	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

МЛЗ – м'яких лікарських засобів

ПАР – поверхнево-активні речовини

ДФУ – Державна фармакопея України

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогодні фармацевтичний ринок України пропонує великий асортимент м'яких лікарських засобів вітчизняного та зарубіжного виробництва, які займають вагоме місце у фармацевтичній, медичній та косметичній галузях, та п'яте місце серед інших лікарських форм на фармацевтичному ринку України за кількістю зареєстрованих позицій лікарських засобів.

Використання м'яких лікарських форм (МЛФ) є найбільш популярним засобом лікування в дерматології, а також широко застосовується в офтальмології, отоларингології, гінекології, стоматології та інших галузях медицини. Тому питання вдосконалення технології МЛФ та розробки їх складу залишаються актуальними. Завдяки сучасним технологіям та різноманітності ексципієнтів можна модифікувати різні характеристики МЛФ і досягти бажаного фармакокінетичного результату [5, 29].

Використання МЛФ має безліч переваг, таких як відсутність метаболічного розпаду в печінці, можливість контрольованого споживання ліків з коротким біологічним періодом існування. Підбір складу та вивчення технології виготовлення МЛФ значною мірою ґрунтується на виборі відповідної основи, яка гарантує необхідний терапевтичний ефект.

Розвиток сучасної фармації в галузі розробки нових МЛФ призвів до розширення діапазону допоміжних речовин, відкриття нових властивостей вже вивчених речовин, поглиблення вимог до якості і пошуку нових покращених складів МЛФ за допомогою модельних лікарських речовин, комп'ютерних технологій та математичного моделювання.

Вимоги до фармацевтичних субстанцій, як відомих, так і нових, завжди строго регламентовані з метою забезпечення якості лікарських засобів. Вони включають сумісність субстанцій, хімічну індиферентність при контакті один з одним та з первинною упаковкою, підвищення терапевтичного ефекту або

зниження побічних дій, а також відсутність негативного впливу на організм людини [29, 36].

Вплив основи на ефективність застосування зовнішньої терапії є предметом особливої уваги. Дослідження в цій області спрямовані на забезпечення оптимального результату лікування і покращення якості життя пацієнтів [22].

Метою дослідження є обґрунтування складу та вибору основи крему з екстрактами череди та фіалки.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні **завдання дослідження**:

Завдання:

- Проаналізувати наукову літературу, що стосується проблематики та лікування хронічних дерматологічних захворювань;
- Обґрунтувати вибір кремів як ефективної та зручної лікарської форми для лікування хронічних дерматологічних захворювань;
- Проаналізувати особливості технології виготовлення кремів для застосування у дерматології;
- Обґрунтувати вибір екстрактів череди та фіалки як активних фармацевтичних інгредієнтів;
- Підтвердити вибір компонентів основи крему;
- Розробити та обґрунтувати технологію виготовлення крему з екстрактами череди та фіалки;
- Провести технологічні дослідження розробленого крему.

Об'єкт дослідження. МЛФ для лікування хронічних дерматологічних захворювань.

Предмет дослідження. Крем з екстрактами череди та фіалки.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети у дослідженні було застосовано комплекс загальнонаукових та технологічних методів.

Серед загальнонаукових методів використовувались:

Аналіз - для вивчення наукової літератури з проблематики хронічних

дерматологічних захворювань та існуючих підходів до їх лікування.

Синтез - для обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів (екстрактів череди та фіалки) та компонентів основи крему.

Зіставлення та порівняння - для оцінки переваг і недоліків різних підходів до розробки технології крему.

Узагальнення - для формулювання висновків щодо вибору оптимальної технології крему.

Систематизація - для впорядкування отриманих результатів та даних.
Методи математичної статистики, для обробки отриманих даних.

Серед технологічних методів використовувались:

Мікроскопія - для вивчення структури та характеристик розробленого крему.

Визначення рН - для оцінки відповідності рН крему фізіологічним нормам для застосування в дерматології.

Комплексне застосування зазначених методів дозволило всебічно вивчити проблему, обґрунтувати вибір інгредієнтів та технології, а також провести технологічні дослідження розробленого крему з екстрактами череди та фіалки для лікування хронічних дерматологічних захворювань.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено технологію виробництва крему з екстрактами череди та фіалки, що включає вибір оптимальних умов та компонентів основи для забезпечення терапевтичної активності та стабільності препарату. Отримані результати мають практичне значення для фармацевтичної промисловості та можуть бути використані при розробці нових ефективних лікарських засобів у формі кремів для лікування хронічних дерматологічних захворювань на основі рослинних екстрактів.

Елементи наукових досліджень. Шляхом аналізу наукової літератури було обґрунтовано доцільність використання кремів як ефективної лікарської форми для лікування хронічних дерматологічних захворювань завдяки їх здатності забезпечувати пролонговану дію активних фармацевтичних інгредієнтів на уражені ділянки шкіри та зручності застосування.

Обґрунтовано вибір екстрактів череди та фіалки як активних фармацевтичних інгредієнтів завдяки їх протизапальним, ранозагоювальним та регенеруючим властивостям, що робить їх перспективними для лікування хронічних дерматологічних захворювань. Проведено технологічні дослідження розробленого крему, зокрема мікроскопічні дослідження структури та визначення рН, що дозволило підтвердити якість та відповідність препарату встановленим вимогам для застосування в дерматології.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи представлені на I Міжнародній науково-практичній конференції «Індустрія 4.0 : Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» з нагоди 95-річчя І. М. Перцева (м. Харків, 17 травня 2024 року), за темою роботи надруковано 1 наукову публікацію (Актуальність розробки крему з екстрактами череди та фіалки).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 46 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 3-х розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних джерел містить 38 джерел літератури (18 - іноземних, 20 - українських). Робота включає 5 таблиць, 10 рисунків.

РОЗДІЛ І.

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД НАУКОВИХ ДЖЕРЕЛ

1.1. Захворювання шкіри

Проблеми шкіри, волосся, нігтів мають широке розповсюдження. 15% звернень до різних лікарів припадають на долю лікарів-дерматологів.

Найчастіше зустрічаються захворювання такі шкіри: екзема, псоріаз, грибкові захворювання шкіри та нігтів, вугрі (акне), атопічний дерматит, простий герпес, кропив'янка, паразитарні хвороби (короста, педикульоз), бородавки.

Шкірні захворювання найчастіше супроводжуються психологічним дискомфортом, оскільки, на відміну інших захворювань, вони мають зовнішні прояви.

Діагностика хвороб шкіри надзвичайно складна, оскільки існує багато факторів та їх поєднань, які ускладнюють постановку діагнозу та лікування. Лікування шкірних захворювань має бути комплексним та індивідуальним. При виборі методики лікування лікар-дерматолог враховує гостроту та тривалість перебігу захворювання, індивідуальну переносимість препаратів, що призначаються, стан імунної системи [16, 25].

Виконуючи функції природного бар'єру, шкіра захищає тіло від шкідливого впливу навколишнього середовища, бере участь у терморегуляції та обмінних процесах, відповідає за больову та температурну чутливість. Реакція шкірних покривів на стрес, погане харчування, дефіцит вітамінів та хвороби внутрішніх органів проявляється видимими та часто болючими симптомами. Крім того, захворювання шкіри можуть бути пов'язані з ураженням інфекціями або комахами-паразитами.

Епідерміс пацієнтів із хронічними дерматозами, зокрема псоріазом, характеризується зменшенням продукції поверхневих ліпідів та порушенням системи ліпідів-води-корнеоцит. Це призводить до надмірної трансепідермальної втрати води та порушення захисно-бар'єрних

властивостей шкіри, що проявляється сухістю, утворенням тріщин та відчуттям стягування шкіри.

Згідно з даними Міжнародної федерації асоціацій псоріазу, поширеність цього захворювання у світі коливається від 1,2% до 5% серед загальної популяції, в середньому становлячи близько 3%. Псоріаз простий є найбільш поширеною формою захворювання, відзначається у 80-90% хворих. Псоріаз є системним хронічним імунно-опосередкованим захворюванням, яке впливає переважно на шкіру та суглоби, може розвиватися у дитячому та дорослому віці. Псоріаз характеризується тривалими рецидивами та може призводити до повної або часткової втрати працездатності, високого рівня інвалідизації та соціально-психологічної дезадаптації пацієнтів. Частіше псоріаз стає причиною ураження суглобів, внутрішніх органів, а також супроводжується вторинними мікробними ураженнями шкіри та суперінфекцією. Відомо, що псоріаз значно погіршує якість життя пацієнтів, порівняно з такими захворюваннями, як депресія, ішемічна хвороба серця, діабет та рак [10, 25].

За стандартною клінічною схемою медичної допомоги при псоріазі застосовуються імуносупресанти, фототерапія, фотосенсибілізатори та фізіотерапія. Для лікування ускладнень використовуються нонстероїдні протизапальні засоби, протиревматичні препарати та цитостатики. Однак лікування псоріазу є комплексним та тривалим, що призводить до ризику розвитку побічних ефектів від застосування цих препаратів.

Епідерміс пацієнтів з хронічними дерматозами із порушенням кератинізації (псоріаз) відрізняється зменшенням продукції поверхневих ліпідів і порушеннями системи ліпідів — вода — корнеоцит. Це призводить до надмірної трансепідермальної втрати води та порушення захисно-бар'єрних властивостей шкіри і виявляється сухістю, виникненням мікро- та макротріщин, відчуттям стягування шкіри та свербіжу. Сухість шкіри у хворих на хронічну екзему насамперед пов'язана з різким збільшенням трансепідермальної втрати води внаслідок механічного чи хімічного

пошкодження верхніх шарів епідермісу. Враховуючи це, досягнення повноцінної біоревіталізації шкіри є основним завданням раціонального зовнішнього лікування хворих з хронічними дерматозами. Лікувально-косметичні засоби посідають важливе місце у догляді за шкірою хворих як у період загострення, так і в стані клінічної ремісії. Вони виявляють протизапальну, пом'якшувальну, відлущувальну та відновлювальну дію, а також сприяють нормалізації ліпідного бар'єра шкіри, його цілісності та функціонування, покращують гідробаланс шкіри. При лікуванні шкірних захворювань велике значення має місцева терапія, яка дає змогу безпосередньо впливати на уражені ділянки шкіри. Особливе місце посідають препарати природного походження. Перевагами засобів на основі мінеральних та рослинних олій є низька токсичність, відсутність обмежень щодо тривалості застосування, розміру ділянки нанесення та кількості використаного крему [5, 25, 27].

1.2. Хронічні дерматологічні захворювання

Хронічні розлади шкіри або хронічні захворювання шкіри вражають мільйони людей в усьому світі та Україні. Кожен стан відрізняється за ступенем тяжкості та симптомами, які можуть бути присутніми при народженні або розвинутих в більш пізній період життя. Деякі хронічні захворювання шкіри виникають ситуативно, тоді як інші можуть бути генетичними. Ці стани зазвичай невиліковні, але кожен симптом і ступінь тяжкості можна контролювати за допомогою індивідуальних методів лікування. До хронічних розладів шкіри належать псоріаз, екзема, акне, розацеа та вітіліго.

Псоріаз – це поширене запальне захворювання, яке характеризується червоними, піднятими, лускатими плямами або бляшками на шкірі. Ці плями виникають, коли клітини шкіри ростуть з аномально швидкою швидкістю. Ураження не є заразними або інфекційними. Висипання, що розташовуються часто на видимих оточуючим, косметично значущих ділянках шкірного

покриву, дезадаптують хворих на псоріаз у соціальному плані і різко знижують якість їхнього життя. Місцева терапія псоріазу включає застосування різних топічних препаратів (глюкокортикостероїди та/або саліцилову кислоту, кальципотріол, дьоготь), які мають ряд недоліків. Глюкокортикостероїди при тривалому використанні викликають атрофію шкіри та телеангієктазію, а препарати з вмістом дьогтю викликають подразнення шкіри по периферії вогнищ псоріазу. Пошук альтернативних препаратів у топічній терапії псоріазу є науковою метою досліджень багатьох вчених усього світу. Останнім часом значно розширився інтерес до використання сировини для виготовлення лікарських засобів при терапії псоріазу [4, 16, 37].

В основі терапії псоріазу зазвичай лежать препарати, що мають протизапальний та цитостатичний ефект, а також речовини, що впливають на імунну систему. Запалення при псоріазі супроводжується підвищенням виробленням маталопротеїназ, тому інтерес представляє використання регуляторів їх активності. Є відомості, що алкалоїд берберин регулює активність MMP-9. Він може діяти проти різних видів патогенів, таких як гриби, цукроміцети, паразити, бактерії та віруси.

Відомо, що ангіогенез є основною ранньою запальною реакцією в патогенезі псоріазу та значних аномалій морфології судин, та судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР) відіграє ключову роль у васкуляризації псоріатичних бляшок. Флавоноїди, таніни, фенольні кислоти, антоціанозиди, іридоїди суттєво пригнічують експресію СЕФР кератиноцитами людини, знижуючи ангіогенез псоріатичних бляшок. Флавоноїди пригнічують окислення арахідонової кислоти за рахунок пригнічення ліпооксигеназного та циклооксигеназного шляхів синтезу медіаторів запалення [10, 25, 37].

У шкірі є ферменти, які перетворюють каротин на ретиноеву кислоту, тобто. у шкірі каротин розглядається в ролі буфера ретиноевої кислоти, недолік та надлишок якої негативно позначається на стані шкіри. У хворих на псоріаз відзначається активація процесів вільнорадикального окислення та

недостатність системи антиоксидантів. Хімічний склад череди трироздільної свідчить про наявність неферментних антиоксидантів: флавоноїдів, аскорбінової кислоти, каротину, танінів.

Екзема. Атопічний дерматит є найпоширенішою формою екземи. Це подразнення шкіри зазвичай проявляється у вигляді червоної, запаленої шкіри, яка сильно свербить. Хоча лікарі досі не впевнені, яка точна причина, екзема не є заразною, і існують методи лікування, які можуть допомогти. Антибіотики та/або місцеві стероїдні креми можуть бути дуже ефективними.

Екзема часто зустрічається у дітей, але вона може виникнути в осіб будь-якого віку. Цей стан є тривалим (хронічним), зазвичай включає періодичні загострення та може супроводжуватися іншими захворюваннями, такими як астма або сінна лихоманка. Традиційним лікуванням цього стану є місцеві креми та інші ліки. Екзема зазвичай з'являється на тильній частині колін, руках, зап'ястях, стопах і обличчі, але вона може з'явитися і на інших частинах тіла. У більшості випадків лікування екземи у дерматолога може допомогти пацієнтам контролювати, мінімізувати або усунути симптоми та випадки спалахів [10, 37].

Здорова шкіра є ефективним бар'єром, що утримує вологу, який захищає людину від бактерій, алергенів і подразників. Проте шкіра, уражена екземою, містить генетичні зміни, які порушують здатність шкіри утримувати вологу та належним чином захищати шкіру. Основним фактором ризику розвитку атопічного дерматиту є генетика — якщо у пацієнта в сімейному анамнезі є екзема, алергія, сінна лихоманка або астма, у них більша ймовірність розвитку подібних захворювань. Тригери екземи включають, але не обмежуються ними: бактеріальні інфекції; певні миючі засоби та мило; косметика та парфуми; і проживання в регіонах з низькою вологістю.

Ліки для лікування екземи включають креми, які контролюють свербіж і допомагають відновити шкіру, препарати для боротьби з інфекціями та пероральні таблетки, які контролюють запалення. Терапія включає вологі

обгортання екземи, світлотерапію, консультування та терапію релаксації або корекції поведінки. Певні зміни способу життя, такі як зменшення стресу та покращення сну, можуть зменшити ймовірність загострення. Запишіться на прийом до дерматолога сьогодні для лікування екземи [17, 25, 37].

Вітіліго — це хронічне захворювання шкіри, яке характеризується втратою кольору шкіри у вигляді плям. Ступінь і швидкість втрати кольору шкіри внаслідок вітіліго непередбачувані. Вітіліго може вражати будь-яку частину тіла, а також волосся та внутрішню частину рота. Люди без вітіліго мають меланін, який визначає колір волосся та шкіри; у хворих на вітіліго клітини, які виробляють меланін, або гинуть, або перестають функціонувати. Вітіліго вражає людей усіх типів і відтінків шкіри, але воно може бути більш помітним у тих, у кого темна шкіра. Хоча цей стан не є небезпечним для життя чи заразним, наслідки, викликані вітіліго — серед інших типів розладів пігментації шкіри — можуть призвести до серйозного емоційного стресу.

Вітіліго виникає, коли меланоцити — клітини, що виробляють пігмент — гинуть або перестають виробляти меланін. Уражені ділянки шкіри стають світлішими або білими. Хоча причини вітіліго в основному залишаються невідомими, вважають, що стан виникає через розлад, при якому імунна система атакує та руйнує меланоцити в шкірі; спадковість; або від тригерних подій, таких як стрес, сонячний опік або вплив токсичних або промислових хімікатів, серед інших потенційних причин.

Розацеа — хронічне, рецидивне захворювання, переважно шкіри обличчя, що має поліетиологічну природу та характеризується стадійною течією [25, 33].

Незважаючи на часту зустрічальність розацеа, немає єдиного погляду на етіологію та патогенез даного захворювання. У основі цього захворювання на думку Є.І. Рижковий, лежить ангіоневроз, який є наслідком спазму артеріол та зниженого тону вен. До етіопатогенетичних факторів, що сприяють розвитку розацеа відносяться екзогенні фактори (аліментарні:

гаряча їжа, прянощі, морепродукти; фізичні, лікарські: нітрогліцерин, кофеїн, рифампіцин, етанол та ін; механічні та інфекційні: *Demodex folliculorum* [16].

Серед ендогенних факторів значна увага приділяється захворюванням шлунково-кишкового тракту та заселенням його *Helicobacter pylori*. Найчастіше інфікування гелікобактеріями відбувається між членами сім'ї орально-оральним шляхом чи через предмети особистої гігієни.

Це підтверджується тим фактом, що *H. pylori* були виділені із зубного нальоту. При тривалому знаходженні його в шлунково-кишковому тракті він сприяє розвитку таких захворювань як хронічний гастрит, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, які дуже часто супроводжуються запальними явищами на шкірі обличчя і може суттєво посилити тяжкість прояву розацеа [18, 27].

Чимала роль приділена вивченню у хворих на розацеа патології ендокринної системи. З найпоширеніших захворювань превалюють дисфункція яєчників, порушення функції щитовидної залози.

Порушення вегетативної іннервації судин шкіри є важливим моментом у патогенезі розацеа. Було виявлено порушення тонусу судин, що мають системний характер з переважанням ознак венозної недостатності.

Досить часто у обстежуваних хворих виявляються психоемоційні та неврологічні порушення, пов'язані з невдоволенням своїм зовнішнім виглядом, переконаність у наявності серйозного косметичного дефекту, підозрілість і внаслідок цього зниження якості життя.

Відзначається роль вазоактивних пептидів, які здатні викликати припливи, а також ряд медіаторних речовин, таких як ендорфіни, брадікінін, серотонін, гістамін [24, 25].

Також важливу роль грає імунна система, де було відзначено збільшення вмісту імуноглобулінів А, М, G.

При гістологічному дослідженні шкіри обличчя, взята біопсія не показала будь-якої істотної різниці між еритематозно-телеангієктатичної та папуло-пустульозної стадії.

Міжнародна класифікації розацеа: еритематозно-телеангіектатична, папуло-пустульозна, пустульозно-вузлувата (ринофіма), особлива, що складається з: стероїдної, люпоїдної (гранулематозної), грамнегативної, конглобсітної, тальморозацеа.

Організм людини колонізований різними мікробними спільнотами. Шкіру колонізують грампозитивні бактерії (пропіонбактерії, коринеформні бактерії, епідермальні стафілококи, мікрококи, стрептококи, *Dermobacter hominis*), дріжджоподібні гриби роду *Malassezia*. Рідше зустрічається транзиторна мікрофлора (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та ін.).

За відсутності захворювання грампозитивна флора пригнічує грамнегативну. При ослабленні організму на шкірі зростає кількість грамнегативних бактерій груп *Pseudomonas*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *H.pylori*. Багато хто з них є транзиторними з інших ділянок шкірного покриву та слизових оболонок.

Лікування розацеа є складним завданням і має бути комплексним з урахуванням ймовірної причини, патогенезу та симптоматики захворювання. В даний час кортикостероїди не рекомендуються для використання в місцевій терапії розацеа, оскільки тривале застосування кортикостероїдних мазей, особливо фторованих, призводить до трансформації дерматозу в стероїдну форму [25, 33].

Більшість пацієнтів раніше неодноразово проходили курс терапії кортикостероїдними препаратами, що згодом значно ускладнило їхню клінічну картину.

До критеріїв терапії розацеа належать:

1. усунення запальних явищ у хворих на розацеа;
2. усунення сверблячки;
3. ліквідація вторинної мікрофлори;
4. ефективність проведеної терапії;
5. досягнення стійкої ремісії;

6. покращення якості життя.

Основними принципами терапії є: збалансована дієта з обмеженням жирного, копченого, прянощів, морепродуктів; умивання кип'яченою, не хлорованою водою. Загальне лікування антигістамінними препаратами, за наявності ендокринних порушень проводилася одночасна корекція виявлення супутньої патології [16, 25, 37].

1.3. МЛФ у фармацевтичній практиці

М'які лікарські форми застосовують як засіб першої допомоги при лікуванні ран, опіків, виразок, ушкоджень слизових оболонок, дерматологічних захворювань. Це пов'язано з їх прямим впливом на збудника, зменшенням запалення та усуненням супутніх симптомів захворювання.

МЛФ відрізняються простотою і безпекою в застосуванні порівняно з іншими ЛФ; не мають протипоказань до застосування та виявляють високу лікарську стабільність. МЛФ пропонують потенціал для включення активних фармацевтичних інгредієнтів різного ступеня агрегації, що забезпечує місцеву або резорбтивну дію та досягнення високої концентрації АФІ у шкірі та тканинах [7, 17].

Вплив основи на ефект застосування зовнішньої терапії є ключовим аспектом досліджень у сфері дерматології. Зазвичай, посібники з дерматології рекомендують використання основи, яка є інертною, не взаємодіє з компонентами МЛФ та шкірою пацієнта, та не перешкоджає вільному вивільненню активних компонентів після нанесення. Прогрес у біофармації змінив підхід до основи, тому допоміжні речовини у лікарській формі виступають як фізіологічно активні речовини, що мають фізичний та хімічний вплив на шкіру, впливають на вивільнення АФІ, консистенцію, швидкість реасорбції та стабільність препарату.

У галузі фармацевтичної технології запропоновано численні підходи до класифікації МЛФ, існує безліч фармакопейних вимог до їх характеристики

та класифікації, а також до показників їх якості. Ці вимоги є обов'язковими. Наявність фармакопеї як основного нормативно-правового документа у фармації не лише визначає рівень національної фармацевтичної науки, але й забезпечує дотримання вимог, викладених у документі, які в поєднанні з вимогами належної виробничої практики (GMP) гарантують належної якості, безпечності та ефективності лікарських засобів. Отже, гармонізація вимог фармакопей різних країн до лікарських засобів у різних аптеках є передумовою вдосконалення підходів і стандартів щодо якості лікарських засобів, а саме їх уніфікації [18, 36].

1.4. Креми, загальна характеристика

Креми косметичні — форма косметичних засобів мазеподібної консистенції; відокремлюють: жирові (містить комплекс жирів та жироподібних речовин); емульсійні креми характеризуються різноманітністю форм та призначенням, що обумовлене наявністю та співвідношенням жирів і води у їх складі. Вони можуть бути типу вода/олія, олія/вода, змішаного типу, або безжировими, тобто такими, в яких не використовуються жири та жироподібні речовини. За призначенням креми класифікують на гігієнічні, лікувально-профілактичні та декоративні, а за консистенцією - на рідкі, кремоподібні та густі [3, 23, 36].

Крім того, за ступенем впливу на шкірні структури їх умовно класифікують на креми поверхневої дії (епідермальні) та креми трансдермальної дії. Перші забезпечують очищення, зволоження та захист шкіри, тоді як другі містять високоактивні біологічні добавки, що стимулюють біохімічні процеси в тканинах шкіри. Останні зазвичай відомі як живильні креми.

На сучасному ринку косметичних засобів, емульсійні креми різних типів мають найбільше поширення. Емульсійні креми представляють собою складні дисперсні системи, що складаються з водяної та жирової фаз, з додаванням біологічно активних речовин. Ця особливість кремів обумовлює

використання спеціальних речовин у їхній рецептурі - емульгаторів і стабілізаторів емульсії. Вони сприяють утворенню та збереженню стабільної суміші нерозчинних компонентів - олії та води. Залежно від співвідношення цих компонентів, емульсійні креми поділяються на: олія / вода, вода / олія, множинні емульсії [1, 10, 29].



Рис. 1.1. Креми косметичні

Емульсійні креми мають ряд переваг перед жировими. Додавання води до жирових компонентів надає крему приємний непрозорий вигляд, білий колір і типову консистенцію, збільшує еластичність крему та його охолоджуючі властивості. Блиск, що залишається на шкірі після втирання водних кремів, значно менший, ніж після втирання безводних, а всмоктуваність жирових речовин, які здатні сорбуватись шкірою, прямо пропорційна вмісту води. Усі водних креми мають приємний вигляд, більш еластичні, легко наносяться на шкіру, консистенція їх менше залежить від температурних змін, порівняно з безводними кремами.

Створення емульсійних кремів потребує використання комплексу допоміжних речовин, таких як формоутворювачі, емульгатори, консерванти, антиоксиданти, а також речовини, які поліпшують споживчі властивості продукту, наприклад, барвники та ароматизатори. Деякі з цих речовин проявляють біологічну активність, що підвищує ефективність косметичного засобу, наприклад, стимулюючи обмінні процеси в шкірі чи посилюючи всмоктування корисних компонентів. Натуральні жири та олії, що входять до

складу кремів, можуть стимулювати обмінні процеси в шкірі, покращуючи її стан та здоров'я. ПАР (поверхнево-активні речовини) можуть сприяти підвищенню всмоктування АФІ. Використання допоміжних речовин дозволяє підвищити ефективність та корисність кремів для шкіри, забезпечуючи їм додаткову біологічну активність [2, 8, 19].

Емульсії першого роду типу м/в характеризуються вмістом водної фази у діапазоні 70-90%, тоді як жирова фаза становить 10-30%. Емульсії другого роду типу в/м мають зворотні співвідношення, де вміст жирової фази коливається від 30% до 70%, а водної фази - від 10% до 30%.

Густі креми типу м/в, які містять водну фазу у діапазоні 60-70%, застосовуються як зволожувальні, живильні та захисні креми. Для гідратації в емульсійних кремах використовують речовини, які утримують воду, такі як натрій лактат, амінокислоти, цукри, розчини мінеральних солей. Механізм дії гідратаційних кремів полягає в блокуванні випаровування води з рогового шару шкіри і насиченні його вологою ззовні.

Для стабілізації емульсій типу м/в застосовують суміш поверхнево-активних речовин (ПАР), що складається з 30% емульгатора першого типу і 70% - другого типу. У рідких кремах для підвищення стабільності також додають гліцерин або пропіленгліколь, а також гідроколоїди [5, 10, 26, 35].

Для емульсій типу в/м для стабілізації також використовується суміш ПАР, в якій 70% складає емульгатор першого типу, а 30% - другого типу. Додатковим стабілізатором є наявність тугоплавких гідрофобних компонентів, таких як воски або парафіни.

Важливою частиною формулювання кремів є вибір інгредієнтів, що входять до їх складу.

Загалом, вибір складу та технології виготовлення косметичних кремів базується на ретельному аналізі властивостей кожного компонента та їх взаємодії. Це дозволяє створювати продукти, які не лише надають шкірі потрібний догляд, але і сприяють її загальному здоров'ю та красі [3, 13, 30].

Висновки до розділу 1

1. Проведено аналіз даних літератури щодо хронічних дерматологічних захворювань, причин їх виникнення та методів лікування.
2. Розглянуто особливості застосування м'яких лікарських засобів, для лікування захворювань шкіри.
3. Наведено загальну інформацію, щодо особливостей, застосування та технології кремів.

РОЗДІЛ 2.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика ЛРС, що є джерелом АФІ (*Bidentis herba*, *Violae herba*)



Рис. 2.1. *Bidens tripartita*

Череда (*Bidens*) — рід квіткових рослин родини айстрових, складноцвітих. Рід включає приблизно 230 видів, які поширені по всьому світу. Види зустрічаються в Америці, Африці, Полінезії, Європі та Азії.

Череда — медоносна рослина. Належить до пізніх медоносів. Молоді рослини добре поїдають свині і велика рогата худоба. Трава череди має фарбувальні властивості, нею можна фарбувати шовкові і шерстяні тканини в коричневий, кремовий, лимонно-жовтий, світло-зелений кольори. Рід череди - зоохорні; насіння прилипає до хутра, одягу та переноситься до нового середовища проживання. Деякі з цих видів зустрічаються в дуже обмеженому ареалі, а деякі перебувають під загрозою зникнення.

Загальноприйняті назви чорниці, чорнобривці, чорнобривці, шевські кілки, іспанська хвоя, паличка, кліщ і соняшник відносяться до плодів рослин, більшість з яких щетинисті та колючі [6, 9].

Череда трироздільна, або причепа (*Bidens tripartita* L.) - має галузисту кореневу систему та прямостоячі стебла, заввишки зазвичай від 60 до 100 см. Листки супротивні, короткочерешкові, трироздільні або розсічені, з більшою, часто трироздільною верхівковою частиною. Квітки дрібні, жовто-коричневі, лише трубчасті. Зростає на сухих місцях, у болотах, на вологих луках та берегах річок, часто як бур'ян на полях. Збирають траву череди для медичного використання під час бутонізації й на початку цвітіння.

В Україні ростуть: череда поникла (*Bidens cernua* L.), череда зчеплена (*Bidens connata* Muhl. ex Willd.), череда листяна (*Bidens frondosa* L.), череда промениста (*Bidens radiata* Thuill.), череда тридільна (*Bidens tripartita* L.).

Череда трироздільна (*Bidenstripartita* L.) містить каротиноїди, аскорбінову кислоту, флавоноїди – бутеїн, сульфуретин, сульфуреїн, лютеолін, цинарозид та ін., кумарини, полісахариди, дубильні речовини (таніни) [6, 11].

Трава череди трироздільної містить різноманітні хімічні сполуки, включаючи ефірну олію з аліфатичними і гетероциклічними полієнами, а також політєнільними сполуками без подвійних зв'язків. У складі цієї олії містяться різні складові, такі як α - й β -пінени, мірцен, лімонен, камфора, борнеол, терпінеол. Також у траві містяться вітамін С, каротиноїди, такі як α - й β -каротин, транс-епокси- α -каротин, транс-моноепокси- β -каротин, лютеїн, флавоксантин, ауроксантин, а також токоферолі та фітостерин. Серед інших сполук в траві череди трироздільної зустрічаються кумарини, такі як умбеліферон, скополетин, ескулетин, флаванони, такі як ізокореопсин, 7-О-глюкозид кореопсину, ізооканін-7-О-глюкозид, халкони, такі як бутеїн, кореопсин, флавони, такі як лютеолін та його 7-О-глюкозид - цинарозид, аурони, такі як сульфуретин і маритиметин та їх 6-О-глюкозиди - сульфуреїн і маритимеїн, дубильні речовини та тритерпеноїди, зокрема олеанолова

кислота. Глікопротеїни містять 27,8% нейтральних цукрів (глюкоза, галактоза, рамноза, ксилоза, арабіноза), 26,5% кислих цукрів (галактуронова кислота), 3,5% білка, 31–34% мінеральних речовин: Mg, Fe, Mn, K, Ca, Cu, Zn, Co, V, Se, Ni, Sr, Cr, Al, Pb, B; концентрує Zn, Sr, Mn, Se. Ефірна олія містить суміш моно- і сесквітерпеноїдів поряд з поліацетиленами. Основними діючими речовинами є сесквітерпенова фенольна сполука цернуол і фенілгептатрійн. Склад фенольних сполук у череді трироздільної є різноманітним і включає фенолкарбонові кислоти, кумарини, флаванони, халкони та аурони. Однак череда поникла відрізняється від череди трироздільної наявністю флавонолів, що є похідними кверцетину, а також має відмінний мінеральний склад, включаючи додаткові елементи, такі як натрій (Na), титан (Ti), та барій (Ba), при цьому відсутній цинк (Zn) і селен (Se). Ефірна олія череди пониклої має властивості рослинного антибіотика, із якої розробляють препарат Цербіден з антидерматомікозною дією [6, 28, 3110].

Трава череди трироздільної включає ефірну олію, вітаміни, каротиноїди, токофероли, кумарини, флаванони, халкони, аурони, дубильні речовини та тритерпеноїди. Крім того, у траві міститься глікопротеїни, що містять нейтральні та кислі цукри, білок та мінеральні речовини. Ефірна олія череди містить суміш моно- і сесквітерпеноїдів поряд з поліацетиленами. Ці сполуки мають протизапальні, протиалергійні, антитоксичні, антисептичні, холеретичні, діуретичні та потогінні властивості.

У медицині використовують суміш листків і улиснених верхівок череди під назвою «трава череди» — *Herba Bidentis*. Її рекомендують як протизолотушний, сечогінний, жовчогінний, потогінний засіб, а також для поліпшення травлення.

У народній медицині використовують череду для внутрішнього (при хворобах печінки, простуді, як сечогінний засіб при запаленні сечового міхура, головному болі, як кровоочисний засіб, при порушенні обміну

речовин, рахіті, цукровому діабеті, радикуліті, подагрі, при переляках, діатезі) та зовнішнього (екземах, ранах, висипах) використання [11, 28].

Під керівництвом Гонтової Т.М. доведено антиоксидантну активність трави череди. Науковцями Ю.С. Прокопенко, В.А. Георгіянц, С.М. Губарь, Л.А. Ковпак проводились дослідження щодо розробки МЛФ з БАР череди.

Фіалка триколірна (лат. *Viola tricolor*) - трав'яниста однорічна або дворічна (зрідка багаторічна) рослина, поширена в Європі та помірних областях Азії; вид роду Фіалка сімейства Фіалкові. Фіалка триколірна - однорічна або дворічна наземна трав'яниста рослина.



Рис. 2.2. *Viola tricolor*

Фіалка триколірна має тонкий, стрижневий малогіллястий, буруватий корінь, що майже прямовисно впроваджується в землю. Стебло зазвичай гіллясте, тригранне, голе або опушене відігнутими вниз волосками, порожнисте всередині, що досягає у висоту 10-30 (45) см; нерідко від кореня відходять кілька прямостоячих або стебел, що стелиться. Листя чергове, черешкове, голе або по жилках розсіяно-волосисте, великогородкове. Нижнє

листя широкояйцевидне, з досить довгими черешками, верхнє - довгасто-ланцетове, сидяче з короткими черешками; прилистки по два при кожному листі, перисто-ліроподібні, довші за листові черешки [14, 15].

Тип суцвіття фіалки триколірної - фрондозна проста кисть. Квітки зигоморфні, що сидять на довгих, трьох або чотиригранних, голих або злегка опушених, нагорі загнутих квітконосах, що виходять поодинці з листових пазух; кожен квітконос несе у верхній своїй частині, поблизу квітки, по 2 маленькі приквітки. Чашка п'ятилисна, зелена, після цвітіння неоппадаюча; листочки у неї подовжено-ланцетоподібні, загострені, ніжно-волосисті, по краях короткореснітчасті, при основі з тупим коротким пластинчастим відростком; два нижніх чашолистки трохи більше інших.

Віночок 18 (20) - 27 (30) мм, плоский з п'яти вільних пелюсток, у його фарбуванні переважає синій колір. Верхні пелюстки розміром трохи більше середніх, темно-синьо-фіолетового або світло-фіолетового забарвлення, відігнуті догори, зворотно-яйцеподібною форми; кожен з них забезпечений при основі маленьким нігтиком, без волосків при основі [14, 15].

Середні дві пелюстки такої ж форми і забарвлення, як і верхні, або світліші або жовті, косо розходяться в сторони і відігнуті догори, дещо прикриваючи собою верхню пару пелюсток. У місці переходу нігтики у відгин розташовані короткі волоски. Нижня пелюстка при підставі білувата або жовтувата з тупим синюватим шпорцем, який вдвічі довший відростків чашечки; у місці відходження шпорця є короткі волоски.

Тичинок п'ять, притиснутих до маточка і стикаються своїми пильовиками, з короткими, ледь помітними тичинковими нитками; пильовики двогнездні, серцеподібні, з боків війчасті, світло-жовті, звернені всередину квітки і продовжені на верхівці в плівчасті, оранжево-жовті відростки; дві нижні тичинки мають по одному злегка вигнутому, зеленому шпорцю, вкладеному в шпорець нижньої пелюстки. Гінецей - ценокарпний із трьох плодолистків [14, 15].

Товкач один, з одногніздною, яйцеподібною верхньою зав'яззю і колінчасто-вигнутим при підставі булавовидно-розширеним догори жовтуватим стовпчиком; в булавоподібній головці стовпчика знаходиться на стороні, зверненій до нижньої пелюстки, посаджене з боків волосками рильце, що представляє глечикової форми заглиблення і забезпечене внизу поперечним, плівчастим придатком, що має вигляд кришечки. Плацентація - сутуральна постінна (паріетальна).

Плід цінокарпний - округло-трихстороння, довгасто-яйцевидна, гола, одногнєзна зелена коробочка довжиною до 10 мм, з постінним розташуванням насіння, оточена зберігається чашечкою і трьома стулками, що розкривається, за місцем зрощення плодолистиків; стулки у вигляді човників.

Насіння дрібне, довжиною 1,25-1,75, шириною і товщиною 0,75-1 мм, зворотнояйцеподібної форми з невеликим придатком. Колір насіння - світло-коричневий або світло-жовтий. Поверхня блискуча, гладка. Зародок прямий. Насіння дозріває, починаючи з червня. Одна коробочка може дати до 3000 насінин. Маса 1000 насінин 0,4-0,5 г. Схожість зберігають до двох років [14, 15, 38].

2.2. Характеристика об'єкту дослідження

АФІ: екстракти Череди та Фіалки.

Допоміжні речовини: вода очищена, Проліпід 141.

Екстракт концентрат череди (причепи)

Склад: екстрактивні речовини трави череди (Herba Bidentis), вода, пропіленгліколь.



Рис. 2.3. Екстракт концентрат череди

Проявляє протизапальні, антисептичні, антиалергічні, заспокійливі властивості. Застосовується в очищувальних та протизапальних засобах для жирної та проблемної шкіри, засобах після гоління, кремах, лосьйонах та молочці для зняття макіяжу, шампунях від лупи, у дитячій косметиці [6, 11].

Флавоноїди і халкони мають бактеріостатичну та інсектицидну властивість. Протимікробні та протизапальні властивості препаратів череди пов'язані також з великим вмістом марганцю та дубильних речовин. Каротин, аскорбінова кислота, поліфеноли та дубильні речовини, які також знаходяться в цьому екстракті, ефективно знімають запалення та, пригнічуючи активність гнильних бактерій, сприяють швидшому затягуванню ран. До того ж, іони марганцю позитивно впливають на згортання крові та функціонування залоз внутрішньої секреції, а поліфеноли (дубильні речовини), надають ярко виражену знезаражуючу властивість. Екстракт череди має знеболювальну, заспокійливу, протизапальну, гіпотензивну, ранозагоювальну, загальнозміцнюючу дію.

Екстракт череди при зовнішньому використанні проявляє бактерицидну, ранозагоювальну, протизапальну та протиалергічну дію. Каротин сприяє загоєнню ран, прискорює процеси регенерації шкіри.

При внутрішньому: покращує травлення, нормалізує обмін речовин потогінну та сечогінну властивості. Має невеликий седативний ефект. Чинить захисний вплив на нирки, зупиняє запальні процеси в сечовому

міхурі, завдяки сечогінній дії, виводить з сечею, відходи обміну речовин, тим самим покращуючи всі обмінні функції в організмі. Знижує артеріальний тиск.

Рекомендують екстракт череди в профілактиці і комплексному лікуванні печінки і жовчного міхура, нирок.

Зовнішньо, нерозведеним екстрактом для лікування захворювань шкіри - дерматиту, екземи, шкірних висипань, алергічних висипань. Використовують при псоріазі (як і внутрішньо, так і зовнішньо). Додають екстракт череди і в ванночки при купанні дітей. Має протиалергічну дію, як при шкірних висипаннях, так і при інших симптомах. Перед початком сезонної алергії, профілактично вживати екстракт череди.

Протипоказано використовувати під час вагітності, годування груддю, при індивідуальній чутливості [9, 11].

Екстракт концентрат фіалки

Трава триколірної фіалки містить флавоноїди, глікозиди, урсоловую кислоту, слизів і дубильні речовини, вітамін С та ефірна олія, до складу якого входить метиловий ефір саліцилової кислоти.



Рис. 2.4. Екстракт концентрат фіалки

Екстракт Фіалки містить флавоноїди, слизові і дубильні речовини, глікозиди, урсоловую кислоту, вітамін С та ефірну олію, метиловий ефір саліцилової кислоти.

Екстракт Фіалки має антисептичні, протизапальні, бронхолітичні, сечогінні, жовчогінні та спазмолітичні властивості. Рекомендований при простудних захворюваннях, бронхітах, бронхопневмонії, кашлюку, захворюваннях шлунково-кишкового тракту, нирок, сечового міхура, сечокам'яної хвороби, подагрі і ревматичних болях.

Широко використовують екстракт фіалки в дерматології завдяки антимікробній та протисвербіжній властивостям [14, 38].

Властивості екстракту фіалки:

- антимікробна, особливо по відношенню до грампозитивних бактерій;
- протизапальна;
- нормалізує діяльність сальних залоз;
- легкий кератопласт;
- зміцнює волосся, усуває лупу, заспокоює подразнення шкіри;
- захищає від впливу навколишнього середовища та негативних факторів;
- пом'якшує і заспокоює;
- зволожує шкіру, стимулює виробництво гіалуронової кислоти;
- підвищує пружність і еластичність шкіри, покращує рельєф і колір;
- активізує природні механізми оновлення шкіри;
- глибоке очищення та живлення шкіри;
- поліпшення мікроциркуляції та кислотно-лужного балансу шкіри
- розгладжування зморшок;
- поліпшення імунних властивостей шкіри;
- зміцнення та живлення волосся;
- запобігання надмірній жирності волосся;
- поліпшення кисневого живлення шкіри;
- пом'якшення та розслаблення шкіри.

Природний екстракт фіалки прискорює самостійне відновлення шкіри після перенесених шкідливих впливів. Натуральні компоненти заспокоюють, повертають пружність, свіжість та сяйво. Екстракт фіалки триколірної має протизапальну, протиалергічну, а також загоювальну дію. Часто використовується в догляді за запаленою шкірою, що лущиться.

Екстракт фіалки триколірної в косметичі має себорегулюючі та антиоксидантні властивості і рекомендується як засіб проти старіння, для контролю проблемної шкіри, при укусах комах та свербіння шкіри голови.

Екстракт фіалки – один із найефективніших засобів від гіперпігментації. Стимулює шкіру виробляти гіалуронову кислоту, сприяє глибокому зволоженню. До складу екстракту фіалки входять рослинні естрогенподібні речовини, кумарини, терпеноїди, фітостерини, аскорбінова кислота, калій, селен, магній, вітаміни С та Е, вітаміни групи В.

Фітоестрогени є найбільш цінними складовими екстракту фіалки, вони відповідають за вироблення гіалуронової кислоти, яка зволожує шкіру, виштовхує зморшки та розгладжує епідерміс. Вітаміни С та Е ефективно захищають від фотостаріння, борються із вільними радикалами. Кумарини мають антиалергічну дію, захищають від сонячної радіації, запобігають надмірній пігментації шкіри [14, 15].

Допоміжні речовини:

Кукурудзяна олія

Кукурудзяна олія захищає організм від зовнішніх токсичних впливів та передчасного старіння, зміцнює стінки кровоносних судин та капілярів, сприяє зниженню артеріального тиску, знижує рівень глюкози в крові. Застосовується для оздоровлення та зміцнення волосся, при лущенні шкіри завдяки високому вмісту вітаміну Е



Рис. 2.5. Кукурудзяна олія

Кукурудзяну олію одержують із зародків насіння кукурудзи, яке містить до 60% жирної олії, що має яскраво-жовтий колір і оригінальний смак. Технологія холодного пресування дозволяє отримати здоровий продукт, у якому зберігаються всі корисні властивості, максимальну кількість вітамінів, мікроелементів, кислот, фосфоліпідів. Містить жирні кислоти - насичені пальмітинову та стеаринову, мононенасичену олеїнову та поліненасичену лінолеву, фосфоліпіди, стерини, білок, крохмаль, пентозани, вітаміни B1, B2, B6, PP, пантотенову кислоту, P, токоферол, зеакаротин, біотин [22, 38].

Prolipid 141 - емульгатор для ламеллярних емульсій, утворює ламелярні гелеві системи, подібні за своєю будовою з роговим шаром шкіри. До складу входить пальмітинова кислота, стеаринова кислота, лецитин, миристиловий та цетиловий спирти, а також бегеніловий спирт та гліцерил стеарат. Усі компоненти мають рослинне походження, добре переносяться шкірою, не сушать та не викликають алергічних реакцій.



Рис. 2.6. Prolipid 141

Зовнішній вигляд: білі пластівці вершкового кольору.

Розчинність: розчиняють у гарячій олійній фазі.

Діапазон рН: 3,8 – 8,0

Рекомендоване виробником дозування: 3-5%

Prolipid 141 дозволені для використання у всьому світі, безпечний, широкому використовується у засобах особистої гігієни. Prolipid 141™ призначений для забезпечення шаруватої фази емульсії при широкому спектрі рН. При кислому рН головним сполучним агентом є лецитин. При нейтральному та базовому показнику рН основними структуроутворювачами є жирні кислоти. Жирні кислоти та GMS забезпечують формування шаруватої фази. Подібна структура робить більш високою доступність активних речовин [22, 38].

Переваги:

- зволожує шкіру за рахунок зниження трансепідермальної втрати води;
- пом'якшує;
- усуває жирний блиск;
- надає шовковистості;
- захищає від несприятливих факторів довкілля, у тому числі від УФ-випромінювання.

Проліпід 141 містить ретельно збалансовану суміш амбіфільних (схожих на поверхнево-активні речовини) матеріалів, які не утворюють

міцел. Крім цього вони мають основні параметри для утворення шаруватих гелів: низька розчинність у воді, великі гідрофобні групи і низька щільність суміші складових.

Шарувата структура гелю Проліпід 141 імітує структуру ліпідів у роговому шарі шкіри. Використання Проліпід 141 покращує бар'єрну функцію шкіри. Це було підтверджено клінічними випробуваннями. Однорідне поширення діючих елементів відіграє вирішальне значення оптимальних характеристик. Гелева структура ідеальна для цієї мети, оскільки це відновлює пошкоджену структуру після застосування продукту. Це проявляється у різних типах продукції, включаючи сонцезахисні засоби та декоративну косметику.

Продукти з використанням Проліпід 141 мають кращий сонцезахисний фактор у порівнянні зі звичайними засобами для захисту від сонця, які не містять водостійких полімерів. Він також забезпечує гідрофобну плівку, яка визначається як "надзвичайно водостійка" у протоколі FDA.

Проліпід 141 використовують для створення ламеллярних емульсій з високим ступенем біодоступності активних компонентів:

- Креми та гелі;
- Гелі для чутливої шкіри;
- Лосьйони та маски для волосся;
- Зволожуючі та сонцезахисні засоби [22, 38].

Очищена Вода (Aqua purificata) прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху. CAS № 7732–18–5, H₂O. Ткип – 100 °С, Тпл – 0 °С; показник заломлення – 1,3330; питома вага – 0,9971 (25 °С). Змішується з полярними розчинниками [21, 22].

2.3. Методи дослідження

Оцінювали зовнішній вигляд та органолептичні характеристики препарату, такі як запах, колір та консистенцію, а також перевіряли наявність ознак фізичної нестабільності, зокрема розшарування та зміну кольору.

Зовнішній вигляд, колір і запах препарату визначали при огляді зразків крему, нанесених на предметне скло.

Стабільність крему перевіряли за допомогою методу розшарування, що полягає в центрифугуванні. Зразки крему вагою по 5,0 г зберігали в пробірках і піддавали центрифугуванню при різних швидкостях обертання. Після цього оцінювали розшарування та проводили вимір висоти фракцій, що розшарувалися.

Термостабільність визначали, піддаючи пробірки зі зразками крему зміні температурного режиму. Стабільність визначали візуально за відсутністю розшарування.

Оптична мікроскопія

Дослідження виконується за допомогою мікроскопа, який освітлює дослідний об'єкт, через оптичну систему колектора-конденсора. Об'єктив мікроскопа формує перевернуте та збільшене зображення досліджуваного об'єкта, яке подальше розглядається через окуляр. Окуляр призначений для створення додаткового збільшення та формує уявне зображення[38].



Рис. 2.7. Мікроскоп Granum R 40

Загальне збільшення мікроскопа обчислюється як добуток збільшення об'єктива на збільшення окуляра. У дослідженні розміру часток використовуються об'єктиви з збільшенням 4X та 10X. Роздільна здатність оптичного мікроскопа становить приблизно 0,2-0,3 мікрометра.

Визначення рН водних розчинів мазі

Для визначення рН водних розчинів крем вагою 2,5 грама поміщають у склянку об'ємом 25 мілілітрів. Потім до склянки додають 22,5 мілілітра очищеної води та перемішують за допомогою скляної палички. Після залишення на 10 хвилин для осадження нерозчинних компонентів, визначають рН водної дисперсії потенціометрично за методикою, описаною у ДФУ том 2, пункт 2.2.3 [20].

Висновки до розділу 2

1. Наведено характеристику джерел АФІ крему з екстрактами череди та фіалки.
2. Наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин.
3. Визначено коло методів, необхідних для дослідження технологічних властивостей крему.

РОЗДІЛ III.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ВИБІР ОСНОВИ КРЕМУ З ЕКСТРАКТАМИ ЧЕРЕДИ ТА ФІАЛКИ

3.1. Аналіз вітчизняного ринку препаратів череди та фіалки

Згідно з даними "Державного реєстру лікарських засобів України" постачальниками сировини (череди (причепа) трава) є 4 українські компанії ПрАТ "Ліктрави", АТ "Лубнифарм", ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", ТОВ "Тернофарм".

Зареєстровано 4 збори, що наведені в таблиці 3.1., жодного препарату що містить екстракт череди не зареєстровано.

Таблиця 3.1

Препарати, що містять траву череди у складі

№	Назва, форма випуску	Виробник
1	Нефрофіт, збір	ТОВ "Науково-виробнича фармацевтична компанія "ЕЙМ", Україна
2	Детоксифіт, збір	ТОВ "Науково-виробнича фармацевтична компанія "ЕЙМ", Україна
3	Фітоцистол, збір	ПрАТ "Ліктрави", Україна
4	Елекасол, збір	ПрАТ "Ліктрави", Україна

Згідно ресурсу <https://tabletki.ua>, компанія «Ключі Здоров'я, ТОВ» пропонує череди траву у фільтр пакетах та картонних пачках для застосування при застуді, ГРЗ, грипі, хворобах печінки, жовчної системи, нирок і сечовивідної системи, ревматизмі, подагрі, алергії.

Серед препаратів череди існує:

«Олія череди Червона зірка» (Хімфармзавод "Червона зірка", ПАТ), флакон 100 мл; склад: олія череди (екстракт), олія мінеральна (вазелінова), вітамін Е; призначення: протизапальна дія, заспокійлива дія, знімає подразнення.

«Присипка косметична Пантенол з причепою» (Фармаком, ПТФ, ТОВ), 100,0 та 50,0 г; склад: Тальк, цинку оксид, крохмаль, d-пантенол, череда.

«Шампунь дитячий Honeywood з календулою і причепою» (Аромат, ТОВ), флакон 250 мл; склад: екстракти календули і пичеви.

«Шампунь Чиста Лінія Сила 5 трав» (Інтерфіл, ТОВ), флакон 250 мл; про склад інформація відсутня.

Таким чином, череди трава використовується у нативному вигляді у формі зборів, а також 1 РЛФ та 1 присипці та косметичних засобах (2 шампуні).

Згідно з даними "Державного реєстру лікарських засобів України" постачальниками сировини (фіалки трава) є 2 українські компанії ПрАТ "Ліктрави", ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола".

Таблиця 3.2

Препарати, що містять БАР фіалки у складі

№	Назва, форма випуску	Виробник
1	Фітобронхол, збір	ПрАТ "Ліктрави", Україна
2	Інсті для дітей, гранули у саше-пакеті, (екстракту фіалки запашної листя та квітів густого, <i>Viola odorata</i>)	Хербіон Прайвет Лімітед, Пакистан
3	Інсті зі смаком лимона, гранули у саше-пакеті, (екстракту фіалки запашної листя та квітів густого, <i>Viola odorata</i>)	Хербіон Прайвет Лімітед, Пакистан

4	Інсті, гранули у саше-пакеті, (екстракту фіалки запашної листя та квітів густого, <i>Viola odorata</i>)	Хербіон Прайвет Лімітед, Пакистан
5	Лінкас, пастилки, (екстракт фіалки духмяної квіток густого, <i>Viola odorata</i> L.)	Хербіон Прайвет Лімітед, Пакистан
6	Лінкас без цукру, сироп, (екстракт фіалки духмяної квіток густого, <i>Viola odorata</i> L.)	Хербіон Прайвет Лімітед, Пакистан
7	Лінкас, сироп, (екстракт фіалки духмяної квіток густого, <i>Viola odorata</i> L.)	Хербіон Прайвет Лімітед, Пакистан
8	Мастодинон®, таблетки, (фіалка пурпурна)	Біонорика СЕ, Німеччина
9	Мастодинон®, краплі оральні, (фіалка альпійська, <i>Cyclamen europaeum</i>)	Біонорика СЕ, Німеччина
10	Синуфорте порошок ліоф. для р-ну д/заст. інтраназ., (фіалка альпійська, <i>Cyclamen europaeum</i>)	Біонорика СЕ, Німеччина

Згідно ресурсу <https://tabletki.ua> також присутні косметичні засоби, що містять БАР фіалки:

«Крем для шкіри навколо очей Vesna з фіалкою та кофеїном» (Скаржинська І.А., Україна), 20 мл.

«Крем для обличчя Vigor Фіалка живильний» (Vigor CN, Україна), 50 мл.

«Гель для ванни та душу Cottage Moisturizing Shower Gel And Bath Milk зволожуючий Фіалка» (Groupe Panther, Франція), 750 мл.

«Гель-ексfolіант для душу Cottage Delicious Exfoliating Shower Gel ніжний відлущуючий Фіалка» (Groupe Panther, Франція), 270 мл.

«Молочко для душу Cottage Moisturizing Shower Milk зволожуюче Фіалка та рожеве праліне» (Groupe Panther, Франція), 250 мл.

«Cottage "Ананас, кокос та фіалка" молочко для душі» (Groupe Panther, Франція), 250 мл.

«Cottage "Ананас, кокос та фіалка" гель-ексфоліант для душі» (Groupe Panther, Франція), 270 мл.

«Маска-скраб для обличчя Argital, на основі фіалки, без алергенів» (Argital S.R.L., Італія), 75 мл.

«Крем для обличчя Argital на основі фіалки, без алергенів» (Argital S.R.L., Італія), 50 мл

«Пінка для обличчя Corine De Farme Bio Organic Relax Фіалка очищувальна» (Corine De Farme, Франція), 100 мл.

«Крем для обличчя Corine De Farme Bio Organic Relax фіалка живильний» (Corine De Farme, Франція), 50 мл.

«Гель-крем для душі Corine De Farme Bio Organic Relax Дика фіалка» (Corine De Farme, Франція), 300 мл.

Таким чином, фіалки трава використовується як у нативному вигляді у формі збору, а також у формі екстрактів у твердих ЛФ (гранули 3, пастилки 1, таблетки 1, порошок для приготування розчину 1) та рідких ЛФ (сироп 2, краплі оральні 1). У косметичних засобах: креми 4, гелі 3, гель-крем 1, молочко для душі 2, маска-скраб 1, пінка для обличчя 1.

3.2. Теоретичне обґрунтування складу та вибору основи крему з екстрактами череди та фіалки

У якості АФІ використано екстракти череди та фіалки.

Екстракт череди має антимікробну, протизапальну, гіпотензивну, тонізуючу, кровоспинний, пом'якшувальну, сечогінну дію. Вона покращує роботу серця, зменшує задишку, головний біль, підвищує апетит, покращує травлення [32].

Екстракт фіалки має пом'якшувальну, протизапальну, загоювальну, протиалергічну дію, дає позитивний ефект при догляді за запаленою і шкірою, що лущиться, при вугровому висипі. Він рекомендований при

простудних захворюваннях, бронхітах, бронхопневмонії, кашлюку, захворюваннях шлунково-кишкового тракту, нирок, сечового міхура, сечокам'яної хвороби, подагрі і ревматичних болях. Широко використовують екстракт фіалки в дерматології завдяки антимікробним і протисвербіжній властивостям [14].

Детальна інформація щодо екстрактів наведена в розділі 2.

Емульсійні креми відзначаються рядом переваг порівняно жировими. Додавання води до жирних складових додає крему непрозорий вигляд і білий колір, що робить їх більш привабливими для користувачів. Крім того, це надає їм типову консистенцію, яка забезпечує комфортне нанесення. Вода у складі збільшує еластичність крему та його охолоджуючі властивості, що може бути особливо корисним для гідратації та заспокоєння шкіри. Після втирання водомістких кремів на шкірі залишається менше блиску, що може бути перевагою для тих, хто уникає надмірного блиску на шкірі.

Крім того, всмоктуваність жирових речовин, які можуть сорбуватись шкірою, прямо пропорційна вмісту води в кремі. Це може покращити здатність кремів зволожувати шкіру та забезпечити більш ефективний догляд. Усі ці фактори роблять водомісткі креми більш привабливими для користувачів, оскільки вони мають приємний вигляд, більш еластичні та легше наносяться на шкіру. Крім того, їх консистенція менше залежить від температурних коливань, що робить їх більш стабільними при різних умовах зберігання і використання [3, 23, 34].

Емульсії типу "вода в олії" (в/о) мають ліпофільну зовнішню фазу, що складається з масляних компонентів, і дисперсійну фазу з води. Ця конфігурація системи особливо корисна для сухої шкіри, оскільки допомагає утримувати вологу та забезпечує хороше зволоження.

Для того, щоб така емульсійна система мала задовільні споживчі властивості та відновлювала гідро-ліпідний баланс шкіри, важливо підібрати комплекс емульгаторів та їх оптимальні концентрації. Експериментальним шляхом можна визначити такі концентрації, які забезпечать стабільну

емульсію при низькому рівні рН, що є важливим для збереження фармакологічних властивостей та зручного використання продукту.

Важливим аспектом є також те, щоб емульсія викликала почуття комфорту у пацієнта протягом всього користування препаратом. Це означає, що вона повинна мати легку текстуру, не залишати жирної плівки на шкірі, швидко вбиратися і залишати відчуття зволоження та пом'якшення.

Проліпід 141 - це сучасний емульгатор, який використовується для створення ламеллярних емульсій. Він містить лецитин, який допомагає зберігати вологу в шкірі і володіє властивостями, що доглядають за шкірою. Проліпід 141 вже містить загущувач, його можна використовувати без додаткових ПАР. Проліпід дає шаруваті емульсії і не вимагає вирішення питання гідрофобно-ліпофільного балансу, оскільки вже містить необхідні компоненти для стабільної емульсії. Проліпід 141 також надає чудові тактильні відчуття емульсіям, що робить їх приємними для використання.

Загалом, Проліпід 141 - це емульгатор, який не лише спрощує процес формулювання косметичних продуктів, але і надає їм доглядаючі та приємні властивості для шкіри.

3.3. Технологія крему з екстрактами череди та фіалки

Проводили дослідження зразків, щодо визначення їх стабільності та визначення раціональної концентрації емульгатору Проліпід 141. Концентрацію АФІ визначено враховуючи дані літературних джерел. Склад досліджуваних зразків наведено у табл. 3.3.

Дослідження проводилося з урахуванням фізико-хімічних властивостей діючих та допоміжних речовин.

Підготовча стідія

Приготування олійної фази: Проліпід 141 розплавляли на водяній бані у порцеляновій чашці, при температурі 55°C, після чого до нього додавали кукурудзяну олію.

Таблиця 3.3

Склади модельних зразків з Проліпід 141

Основні компоненти	Склад 1	Склад 2	Склад 3
Екстракт череди	2%	2%	2%
Екстракт фіалки	2%	2%	2%
Олія кукурудзяна	10%	10%	10%
<i>Проліпід 141</i>	3%	4%	5%
Вода очищена	до 100%	до 100%	до 100%

Методика отримання зразків 1, 2 і 3 включала наступні стадії:

Приготування водної фази: відмірювали воду очищену та додавали екстракти череди та фіалки.

Змішування олійної та водної фаз: олійна фаза переносилася у ступку, додавали водний розчин АФІ, перемішували до повного охолодження.

У ході дослідження вивчали органолептичні та фізико-хімічні властивості отриманих зразків, зокрема їх зовнішній вигляд, колір, запах, легкість нанесення, рН та термостабільність. Результати аналізу, представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4.

Органолептичні показники якості досліджуваних зразків крему

Термін зберігання	Зовнішній вигляд	Колір	Запах	Розшарування (термостабільність)
Склад 1				
початок	однорідний крем м'якої консистенції	світло коричневий	легкий специфічний	розшарування не спостерігається
1 доба	-//-	-//-	-//-	-//-
5 діб	-//-	-//-	-//-	-//-

10 діб	-//-	-//-	-//-	спостерігається розшарування
Склад 2				
початок	однорідний крем м'якої консистенції	світло коричневий	легкий специфічний	розшарування не спостерігається
1 доба	-//-	-//-	-//-	-//-
5 діб	-//-	-//-	-//-	-//-
10 діб	Крем однорідний	-//-	-//-	-//-
Склад 3				
початок	однорідний густий крем	світло коричневий	легкий специфічний	розшарування не спостерігається
1 доба	-//-	-//-	-//-	-//-
5 діб	-//-	-//-	-//-	-//-
10 діб	-//-	-//-	-//-	-//-

Результати аналізу, представлені в таблиці 3.4., підтверджують, що протягом всього періоду спостереження (10 днів) зразки 2, та 3 мали задовільні характеристики, вони були однорідними та не розшаровувались.

З урахуванням отриманих даних, для подальших досліджень обрано зразок 2. Підвищення концентрації емульгатору не раціональне.

3.4. Мікроскопія зразків крему з екстрактами череди та фіалки

Визначення розміру часток проводили методом світлової мікроскопії за методикою наведеною в розділі 2.

На рис. 3.2., 3.3 та 3.3. наведено результати мікроскопії крему з екстрактами череди та фіалки при збільшенні у 40 разів, 100 разів та 400 разів відповідно.



Рис. 3.1. Зразок крему при x40 збільшенні

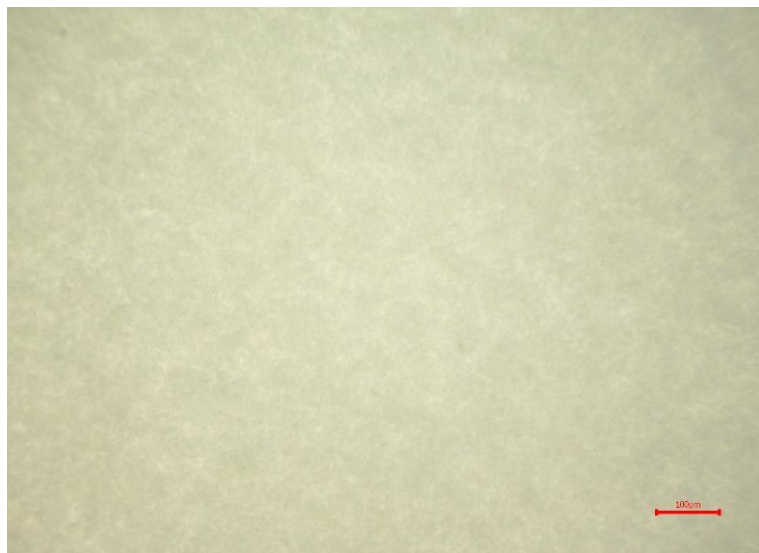


Рис. 3.2. Зразок крему при x100 збільшенні

За отриманими результатами, можна зробити висновок, що АФІ рівномірно розподілені, розшарування відсутнє, забарвлення зразка світло коричневе, структура зразка крему однорідна, наявна однорідна емульсійна система.

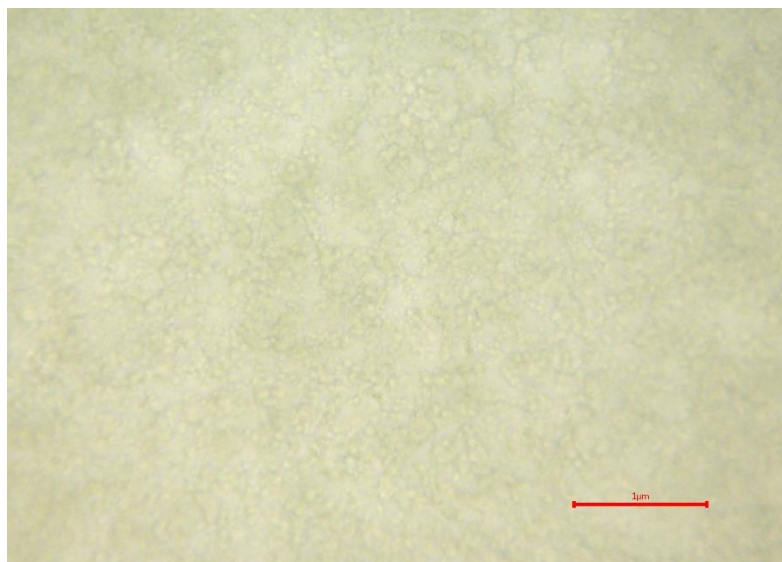


Рис. 3.3. Зразок крему при х400 збільшенні

3.5. Визначення рН крему

Відповідно до ДФУ рН зразка визначали потенціометрично за методикою наведеною у розділі 2. Статистична обробка отриманих даних наведена у табл. 3.1.

Таблиця 3.5.

Метрологічна обробка отриманих даних визначення рН крему

m	n	X _i	X _{ср}	S ²	S _{ср}	P	t(P, n)	Довірчий інтервал			ε _± , %
1	2		3	4	5	6	7	8			9
6	5	5,31	5,635	0,10267	0,1308	0,95	2,78	5,635	±	0,3637	6,4535
		5,22									
		5,84									
		5,56									
		5,97									
		5,91									

В результаті проведеного дослідження було визначено рН розчину крему. Отримані дані знаходяться в діапазоні від 5,22 до 5,97. Було визначено середнє значення рН $5,64 \pm 0,36$.

Висновки до розділу III

1. Проведено аналіз ринку препаратів, що містять БАР череди та фіалки та визначено відсутність МЛФ, що містять екстракти вказаних рослин.
2. Обґрунтовано склад крему з екстрактами череди та фіалки, та його актуальність.
3. Розроблено технологію крему та визначено оптимальну концентрацію емульгатора.
4. Визначено органолептичні показники крему з екстрактами череди та фіалки.
5. Завдяки мікроскопії доведено однорідність крему.
6. Визначено рН крему, яке знаходиться в діапазоні від 5,22 до 5,97.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Теоретично обґрунтовано склад крему з екстрактами череди та фіалки та вибір його основи.
2. Проведено аналіз літературних джерел, щодо лікування хронічних дерматологічних захворювань.
3. Проведено аналіз ринку препаратів, що містять БАР та визначено відсутність МЛЗ, що містять екстракти череди та фіалки.
4. Розроблено раціональну технологію крему та визначено оптимальну концентрацію емульгатора Проліпід 141.
5. Методом мікроскопії доведено рівномірний розподіл часток та однорідність крему з екстрактами череди та фіалки.
6. Визначено рН крему $5,64 \pm 0,36$.
7. На підставі проведених досліджень розроблено склад, обґрунтовано технологію крему з екстрактами череди та фіалки.

Список використаних джерел

1. A tutorial for developing a topical cream formulation based on the quality by design approach / A. Simoes et al. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2018. Vol. 107(10). P. 2653–2662.
2. Anti-inflammatory activity of *Jatropha curcas* Linn. latex in cream formulation on CD68 expression in mice skin wound / M. N. Salim et al. *Vet World*. 2018. Vol. 11(2). P. 99–103. DOI: 10.14202/vetworld.2018.99-103 (Date of access: 30.04.2024).
3. Chauhan L., Gupta S. Creams: A Review on Classification, Preparation Methods, Evaluation and its Applications. *JDDT*. 2020. Vol. 10(5-s). P. 281–9. URL: <https://www.jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/4430> (Date of access: 30.04.2024).
4. Demodex species in human ocular disease: new clinicopathological aspects / S. Nicholls et al. *International Journal of Ophthalmology*. 2017. Vol. 37(1). P. 303–312. DOI: 10.1007/s10792-016-0249-9 (Date of access: 30.04.2024).
5. Development and characterization of Novel topical oil/PEG creams of voriconazole for the treatment of fungal infections / A. Shettar et al. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021. Vol. 66. P. 102928.
6. Dispersal and adaptive radiation of *Bidens* (Compositae) across the remote archipelagoes of Polynesia / M. L. Knope et al. *Journal of Systematics and Evolution*. 2020. Vol. 58(6). P. 805–822.
7. Formulation and evaluation of herbal face cream with Green tea extract / L. V. Vigneshwaran et al. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences and Technology*. 2022. Vol. 3(1). P. 1–4.
8. Formulation, optimization and in vivo evaluation of fucoidan-based cream with anti-inflammatory properties / E. D. Obluchinskaya et al. *Marine Drugs*. 2021. Vol. 19(11). P. 643.

9. Ganders F. R., Berbee M., Perseyedi M. ITS base sequence phylogeny in *Bidens* (Asteraceae): Evidence for the continental relatives of Hawaiian and Marquesan. *Bidens. Systematic Botany*. 2000. Vol. 25(1). P. 122–133.
10. Iriventi P., Gupta N. V. Formulation and Evaluation of herbal cream for treating psoriasis. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2021. Vol. 14(1). P. 167–170.
11. ITS base sequence phylogeny in *Bidens* (Asteraceae): Evidence for the continental relatives of Hawaiian and Marquesan *Bidens* / F. R. Ganders et al. *Systematic Botany*. 2000. Vol. 25(1). P. 122–33.
12. Maru A. D., Lahoti S. R. Formulation and evaluation of moisturizing cream containing sunflower wax. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 10(11). P. 54–59. DOI: 10.22159/ijpps.2018v10i11.28645 (Date of access: 30.04.2024).
13. Mohiuddin A. K. Skin Care Creams: Formulation and Use. *Dermatol Clin Res*. 2019. Vol. 5(1). P. 238–271.
14. Pharmacological screening of *Viola odorata* L. for memory-enhancing effect via modulation of oxidative stress and inflammatory biomarkers / U. Saleem et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. 12, DOI: 10.3389/fphar.2021.664832 (Date of access: 27.04.2024).
15. Phytochemical composition and antioxidant activities of leaf extracts of *Viola odorata* from Kishtwar, Jammu and Kashmir / L. Aslam et al. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 2020. 26(1), 77-88. DOI: 10.1080/10496475.2019.1677839 (Date of access: 27.04.2024).
16. The Possible Relation of Demodex and Facial Erythema in Connective Tissue Diseases. Iranian / A. Erden et al. *Journal of Parasitology*. 2023. Vol. 18(2). P. 237–243. DOI: 10.18502/ijpa.v18i2.13190 (Date of access: 30.04.2024).
17. Unveiling the Ability of Witch Hazel (*Hamamelis virginiana* L.) Bark Extract to Impair Keratinocyte Inflammamory Cascade Typical of Atopic Eczema / S. Piazza et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022.

- Vol. 23(16). P. 9279. DOI: 10.3390/ijms23169279 (Date of access: 30.04.2024).
18. Zujkina S., Nataliya S. Extemporaneous suspensions in the scheme of complex therapy of dermatological skin diseases. *Annals of Mechnikov's Institute*. 2022. Vol. (3). P. 54–61. DOI: 10.5281/zenodo.7071075 (Date of access: 30.04.2024).
19. Горлачова В. І., Вишневська Л. І. Дослідження ефективності антимікробних консервантів із метою удосконалення складу лікарського косметичного засобу протизапальної дії. *Біофармацевтичний журнал*. 2016. № 1 (42). С. 16–20.
20. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. С. 29–30.
21. Державна Фармакопея України. Доповнення 3 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. С. 279–281.
22. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. Посіб. Для студентів вищ. Фармац. Навч. Закл. / авт.: О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016.
23. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. Офіц. видання. Чинний від 2009-01-01. Київ : Держспоживстандарт України, 2008. 7 с.
24. Ефективність негормонального крему Solivin ТМ у поєднанні із селективною фототерапією в лікуванні хронічних шкірних дерматозів / І. В. Кадигроб та ін. *Український журнал дерматології венерології косметології*. 2022. № 1–2. С. 31–35.

25. Захворювання шкіри в практиці сімейного лікаря : навч. посіб. / С. О. Галникіна та ін. Київ : Медікс груп, 2018. 108 с.
26. Кобернік А. О., Еберле Л. В. Аптечна технологія ліків. М'які лікарські форми : метод. вказівки. Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2021. 41 с.
27. Ковальова Т. М., Половко Н. П. Ксероз: причини та огляд засобів зовнішньої корекції. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24 (2). С. 405–409.
28. Котов С. А., Гонтова Т. М. Вивчення антиоксидантної активності череди трави неокупроїновим методом. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVIII Міжнар. наук.–практ. конф. молодих учених та студентів присвяч. 150-річчю з дня народж. М. О. Валяшка, м. Харків, 18–19 берез. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 77–79.
29. Кучерук Г. М., Кухтенко Г. П., Кухтенко О. С. Технологічні дослідження при обґрунтуванні складу фіто-крему. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2021. Вип. 9. С. 90–91.
30. Луцька А. В. Фізико-хімічні властивості фармацевтичної композиції у формі крему. *Український журнал військової медицини*. 2023. Т. 4, № 1. С. 162–167.
31. Опрошанська Т. В., Хворост О. П. Визначення кількісного вмісту деяких груп фенольних сполук у настоянках з сировини рослин родин Polygonaceae, Rosaceae, Asteraceae. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2021. № 4. С. 54–59. DOI: 10.24959/orhcsj.21.244365 (дата звернення: 30.04.2024).
32. Опрошанська Т. В., Шаповал О. М., Таран К. А. Перспективи створення нового лікарського засобу на основі трави череди трироздільної. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 349–354.

33. Практичні навички з загального та спеціального догляду за хірургічними хворими / Р. А. Ярошенко та ін. Полтава, 2020. 273 с.
34. Смойловська Г. П., Малюгіна О. О. Обґрунтування вибору активних компонентів при розробці косметичного протизапального крему. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : тези доп. IV наук.–практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, 19 трав. 2022 р. Київ, 2022. С. 302–304.
35. Солодовник В. А., Гладішев В. В., Лисянська А. П. Вивчення консистентних властивостей мазей з октопіроксом. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2019. Т. 12, № 1(29). С. 36–41.
36. Сучасні вимоги провідних фармакопей до характеристики, класифікації та контролю якості м'яких лікарських форм / І. В. Блажко та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 4. С. 73–81.
37. Сучасні підходи до терапії хронічних алергічних захворювань шкіри / Г. О. Охматенко та ін. *Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції* : матеріали наук. конф. присвяч. 160-річчю з дня народж. проф. І. Ф. Зеленева. Харків, 2020. С. 69–81.
38. Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних ; Нац. фармац. ун-т України. — 2-ге вид., переробл. і доповн. — Київ : МОРІОН, 2010. — 1632 с., 16 арк. іл. — 2 000 екз. — ББК (52.8Я-20). — УДК 615(031). — (ISBN 978-966-2066-34-0).