

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико - фармацевтичних технологій
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В
ДЕРМАТОЛОГІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТПК320(4,6)-01
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технологія парфумерно-косметичних засобів
Юлія ГОРБАТКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів, к. фарм. н.,
доцент

Ірина КРИКЛИВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології, доцент
Ольга КАЛЮЖНА

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 43 сторінки, 4 таблиці, 12 рисунків, список використаних джерел з 30 найменувань.

З метою розробки медичних олівців для лікування такого дерматологічного захворювання як розацеа, в якості активних фармацевтичних інгредієнтів у складі олівців були використані речовини як синтетичного походження – азелаїнова кислота та так і на основі лікарських рослин – сухий екстракт лимонника клиновиднопильникового.

Ключові слова: медичні олівці, розацеа, азелаїнова кислота, сухий екстракт лимонника клиновиднопильникового, склад, технологія.

ANNOTATION

Qualification work contains 43 pages, 4 tables, 12 figures, a list of references of 30 titles.

In order to develop medical pencils for the treatment of such a dermatological disease as rosacea, substances of both synthetic origin - azelaic acid - and those based on medicinal plants - dry extract of Schisandra sphenanthera - were used as active pharmaceutical ingredients in the pencils.

Key words: medical pencils, rosacea, azelaic acid, dry extract of Schisandra sphenanthera, composition, technology.

ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Розацеа: аспекти етіології та патогенезу. Лікування	7
1.2. Медичні олівці – перспективна лікарська форма для застосування в дерматології	17
Висновки до розділу 1	21
Розділ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	22
2.1. Характеристика об'єктів дослідження	22
2.2. Характеристика методів дослідження	29
Висновки до розділу 2	32
Розділ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА РОЗРОБКА МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ	33
3.1. Теоретичне обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів на основі даних літератури	33
3.2. Обґрунтування вибору модельних зразків медичних олівців на підставі комплаєнсу споживачів	33
3.3. Розробка технології промислового виробництва медичних олівців для лікування розацеа	38
Висновки до розділу 3	42
Висновки	43
Список використаних джерел	44
Додатки	48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛЗ – лікарський засіб

ВСТУП

Актуальність теми.

Розацеа - поширене захворювання, що становить 3-5% всіх шкірних захворювань і займає за різними даними сьоме місце за частотою. Розацеа вражає 45 мільйонів людей у всьому світі. Жінки хворіють частіше – у співвідношенні приблизно 4:1 до чоловіків. Як правило, шкірні захворювання починаються у віці 40-50 років. Також встановлено, що в Європі розацеа зустрічається у 1,5-10% населення. У сучасному світі, особливо у великих містах, де робота і будь-яка інша діяльність часто передбачають соціальну активність, навіть незначні зміни на шкірі, характерні для початкової стадії розацеа, можуть заподіяти чимало дискомфорту, психо-емоційного статусу, схильність до депресивно-тривожних розладів. Більшість пацієнтів відзначають невпевненість у собі, пригніченість, зниження настрою, апатію, ознаки соціофобії та ін. [25,26].

Поряд з вибором активних фармацевтичних інгредієнтів важливим аспектом створення лікарського засобу є пошук раціональної та оптимальної лікарської форми. У медичній практиці відомий великий арсенал лікарських препаратів, що використовуються у формі розчинів, мазей, гелів та ін. Однак, слід зазначити, що ефективність їх використання не завжди може бути достатньою через низькі адгезійні властивості, нетривалого контакту зі шкірою та ін. Значною мірою перерахованих недоліків позбавлені медичні олівці. Нанесення даної лікарської форми на оброблювану поверхню призводить до утворення на ній тонкої плівки, що міцно утримується, яка рівномірно вивільняє діючі речовини і захищає шкіру від зовнішніх впливів [13,14,24].

Мета та завдання дослідження.

Метою нашої роботи є розробка медичних олівців для застосування в дерматології. Для реалізації поставленої мети треба було вирішити такі основні завдання:

1. провести аналіз та узагальнити літературні дані про етіологію та патогенез такого дерматологічного захворювання як розацеа;
2. теоретично та експериментально обґрунтувати склад медичних олівців із азелаїновою кислотою та сухим екстрактом лимонника;
3. провести комплекс фармако-технологічних та фізико-хімічних, досліджень розроблених медичних олівців;
4. розробити та обґрунтувати раціональну технологію виготовлення медичних олівців.

Об'єкт дослідження. Об'єктами дослідження є азелаїнова кислота та сухий екстракт лимонника, розроблені медичні олівці.

Предмет дослідження. Розробка медичних олівців для лікування розацеа. Аналіз наукової літератури, з метою визначення оптимальної концентрації АФІ, дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей медичних олівців, які були розроблені.

Методи досліджень. При вирішенні поставлених завдань у роботі були використані органолептичні, фармако-технологічні та математичні методи дослідження, які дозволяють об'єктивно оцінювати показники якості дослідних зразків та вибирати найбільш раціональний склад та технологію виробництва медичних олівців на лікування розацеа.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з 43 сторінок друкованого тексту та містить - вступ, огляд літератури, 2 розділи, висновки до кожного розділу та загальні, перелік використаних джерел та додатки. Бібліографія містить 30 джерел літератури. Робота ілюстрована 4 таблицями та 12 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.2. Розацеа: аспекти етіології та патогенезу. Лікування



Рисунок 1.1. Розацеа

Розацеа – це поширене запальне захворювання шкіри, яке зазвичай проявляється у дорослих та вражає обличчя. Для нього характерна хронічна течія з загостреннями, що повторюються. Вважається, що розацеа вперше було названо "Goutta rose" (рожева крапля) французьким хірургом XIV століття Guylde Chauliac. Свого часу його також називали Pustule de vin (пустули від вина) як захворювання, пов'язане із надмірним вживанням алкоголю [25,26].

Патофізіологія розацеа заснована на дуже складних механізмах, включаючи взаємодію між різними клітинами та молекулами, особливо у шкірі. Незважаючи на численні дослідження, патогенез багатьох захворювань шкіри залишається невідомим. Дослідження показують, що неможливо пояснити розвиток різних підтипів розацеа, відштовхуючись тільки від впливу одного з нижчеописаних факторів. Тобто саме їхнє поєднання має значення. Безперечно, відіграє роль і конституційна схильність до розвитку розацеа [27,30].

Судинні порушення

На думку вчених, транзиторна еритема викликається двома механізмами вазодилатації. Вплив гуморальних факторів та нервових імпульсів на судини. Патофізіологію розацеа можна охарактеризувати як порушення периферичного кровообігу внаслідок порушення іннервації судин, рефлекторного спазму артеріол, зниження венозного тону, що призводить до порушення епідермального та шкірного харчування, що призводить до дистрофічних уражень колагенових волокон. Уражаються капіляри та венули, що не містять м'язових волокон. У пацієнтів з розацеа головний біль зустрічається втричі частіше, ніж у здорових людей, що призводить до думки про поширений характер судинних порушень при розацеа [27,28,30].

Вивчаючи природу гіперемії обличчя, виділили такі причини цього симптому:

- Їжа, алкоголь;
- Менопауза;
- Карциноїдний синдром;
- Феохромоцитома;
- Анафілаксія;
- Рак щитовидної залози;
- Рак підшлункової залози;
- Рак нирок;
- Нейропатія [27].

Класифікація припливів жару:

1. Загальні причини: доброякісна гіперемія (емоції, їжа), розацеа, менопауза, алкоголь.
2. Нечасті причини (серйозні захворювання): карциноїд, феохромоцитома, мастоцитоз, анафілаксія.

3. Інші причини: рак щитовидної залози, рак підшлункової залози, рак нирок, психічні розлади, ідіопатичні захворювання, неврологічні захворювання (хвороба Паркінсона, мігрень, епілепсія), лікарська терапія.

4. Дуже рідкісні причини: саркоїд, мітральний стеноз, отруєння [29,30].

Медикаменти

1. Спонтанно спричинені реакції: вазодилататори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, пероральний триамцинолон, метилпреднізолон у високих дозах, нікотинова кислота, морфін та інші опіати, аміл- та бутилнітрит, тамоксифен, ванкоміцин D2, E.

2. Викликані реакції після прийнятих речовин разом із прийомом алкоголю: протималарійні препарати, хлорпропамід, метронідазол, кетоконазол [27,30].

Харчові продукти та алкогольні напої

Гостра або гаряча їжа (особливо у великій кількості). Гарячі напої (чай, кава, гаряча вода). Кава або кофеїн, що містять, алкогольні напої. Фрукти (особливо лимони). Овочі. М'ясо (бекон, шинка). Рибні продукти. Сир. Шоколад [28,30].

Розлади нервової системи

Пухлини головного мозку, стрес, ураження спинного мозку. Ортостатична гіпотензія. Мігрень. Хвороба Паркінсона [27].

Зміни у сполучній тканині дерми

Більшість гістопатологічних досліджень шкіри пацієнтів з розацеа показують порушення ендотелію та сполучної тканини. Вважається, що судинні аномалії передують змінам сполучної тканини, і це було продемонстровано у дослідженнях на щурах. Було встановлено, що мікроангіопатія у пацієнтів з діабетом викликає зміни у сполучній тканині навколо кровоносних судин. У той же час багато авторів вважають, що пошкодження сполучної тканини є первинною та основною причиною

судинної дисфункції через зниження підтримуючої функції колагенових та еластичних мереж волокон. Вважається, що порушення лімфатичної системи також відіграють важливу роль у патогенезі розацеа, і дані свідчать про те, що масаж може позитивно впливати на процес лікування [27,30].

Мікроорганізми

Helicobacter pylori

В останні роки обговорюється роль *Helicobacter pylori*, що викликає системну запальну реакцію та розвиток шлунково-кишкової розацеа. Дані про значення *H. pylori* при розацеа дуже суперечливі, а іноді діаметрально протилежні: відомо, що *H. pylori* підвищує рівень вазоактивних медіаторів, таких як гістамін, простагландини, лейкотрієни та різні цитокіни. Однак ці медіатори виявляються лише тоді, коли *H. pylori* виробляє певні цитотоксини (*CagA* та *VacA*). Все ж таки, деякі автори заперечують роль *H. pylori* в етіології розацеа [27,30].

Demodex folliculorum

Роль *Demodex folliculorum*, кліща, що паразитує в сальних залозах, у патогенезі розацеа тривалий час залишалася не до кінця зрозумілою. Встановили, що є розацеа, ускладнена *Demodex*, а також розацеа подібна форма *Demodex*, і що *Demodex* є умовно-патогенним кліщем. Деякі вчені вважають демодекс скоріше обтяжуючим фактором, ніж патогенетичним агентом, а інші вважають, що демодекс, надаючи стимулюючу дію на фолікулярний епітелій, у деяких випадках підтримує хронічний перебіг розацеа. Цей кліщ може викликати папулопустульозний та пустульозний підтипи та гранулематозний варіант розацеа, при якому нормальні показники демодексу зустрічаються рідко [25,30].

Мікроби

Одним із симптомів розацеа є наявність пустул на фоні еритеми. Гістологічне дослідження не виявило бактерій у фолікулах, але в культурах було виявлено *Staphylococcus epidermidis*. Шкіра обличчя пацієнтів з розацеа

тепліше, ніж у нормальних людей, через сильний кровоток і велику кількість дрібних судин, розташованих на поверхні. Доведено, що коагулазонегативні стафілококи при високих температурах виділяють білки в шкіру та волосяні фолікули, утворюючи папули та пустули, які викликають запалення. Науковці виявили, що бактерії не однаково реагують на різні температури, і що пацієнти з розацеа виділяли виключно бета-гемолітичні *Staphylococcus epidermidis*, тоді як контрольна група виділяла негемолітичні бактерії. Також було виявлено, що вони виділяють більше білків, таких як стафілококова ліпаза при 37 °C порівняно з 30 °C. Науковими дослідженнями встановлено, що у вмісті гнійних поразок переважав золотистий стафілокок [27, 29,30].

Кліматичні фактори

Багато авторів вважають, що кліматичні фактори мають значний вплив на розвиток розацеа, ушкоджуючи судини шкіри та сполучну тканину дерми. Розацеа у жителів спекотних кліматичних регіонів протікає гостро та широко, без чітких безперервних стадій дерматозу, а важкий дерматоз папуло-пустульозного типу реєструється у 57%. Слід зазначити, що в літературі переважає думка, що пацієнтам з класичною розацеа слід уникати попадання прямих сонячних променів на обличчя і використовувати фото захисні засоби, що цілком обґрунтовано [25,30].

Психовегетативні розлади

Психічні та харчові розлади вже давно розглядаються багатьма авторами як першорядні при розацеа. Це особливо важливо, оскільки у пацієнтів це часто пов'язано з розвитком минаючої, потім стійкої еритеми, спричинених психічним стресом. Ці спостереження сприяли розвитку психосоматичних теорій розацеа на початку минулого століття. Однак, психологічні дослідження, які згодом проводилися на цю тему, не змогли статистично підтвердити передбачуваний зв'язок між розацеа та психікою пацієнта, а навпаки, косметичний дефект на психіку пацієнта [27,30].

Типи розацеа



Рисунок 1.2. 1 тип - Ерітемато-телеангіектатичний

- Тривале почервоніння шкіри після впливу провокуючого фактора, зазвичай у центрі обличчя, але іноді захоплює й інші ділянки тіла, у тому числі шкіру грудей.
- Чутливість до місцевих препаратів у вигляді печіння, поколювання та (або) сверблячки.
- Наявність шкіри з тонкою текстурою, позбавленої мастила шкірним салом.
- Згодом можуть розвинутись лущення та телеангіктація [26,27].



Рисунок 1.3. II тип - Папуло-пустульозний

- Яскраво-червоне забарвлення центральної частини обличчя.
- Наявність маленьких папул із крихітними пустулами.
- Шкіра навколо очей не вражена.

- Припливи та телеангіектазія менш виражені, ніж при еритематозно-телеангіектатичній формі [26,27].



Рисунок 1.4. III тип – Фіматозний

- Наявність товстої сальної шкіри з нерівномірною вузлуватою поверхнею.
- Розростання або гіперплазія («фіма») можливі на: носі (ринофіма), підбородці (гнатофіма), лобі (ретофіма), вушних раковинах (отофіма), повіках (блефарофіма) [26,27].



Рисунок 1.5. IV тип - Офтальморозаця

- Ураження періорбітальної шкіри з блефаритом та кон'юнктивітом.
- Очні ознаки можуть включати інтерпальпебральну кон'юнктивальну гіперемію, телеангіектазію, подразнення та сухість.
- Печіння, поколювання або свербіж в очах.
- Чутливість до світла.

- Відчуття чужорідного тіла [27,30].

Необхідно відзначити, що серед усіх підтипів розацеа найчастіше зустрічається І підтип (еритемато-телеангіектатичний), він виявляється у чотири рази частіше, ніж папуло-пустульозний, найчастіше пацієнти звертаються до фахівців, маючи симптоматику саме еритемато-телеангіектатичного підтипу, не чекаючи подальшого посилення хвороби [27]

Лікування розацеа

Незважаючи на безліч методів терапії розацеа, вона не завжди виявляється ефективною, у зв'язку з чим триває пошук її нових ефективних препаратів. Терапія розацеа передбачає проходження загальних рекомендацій, вплив на супутню патологію, застосування системних лікарських препаратів та препаратів місцевої дії. Для успішного лікування розацеа потрібно усунути провоціруючі фактори. У зв'язку з важливою роллю в патогенезі розацеа ультрафіолетового (УФ) випромінювання пацієнтам слід уникати інсоляції, носити капелюхи з широкими полями, користуватися ефективними сонцезахисними засобами, що містять УФА- та УФВ-фільтри, і не рекомендується працювати в умовах підвищених температур або їх різкого коливання, що провокує прогресування захворювання, а також сприяє виникненню телеангіектазій. Важливу роль у розвитку клінічних проявів розацеа відіграє кліщ *Demodex folliculorum*, який, викликаючи ураження шкіри обличчя, може сприяти й ураженню очей. Через патогенетичний зв'язок розацеа із захворюваннями внутрішніх органів необхідно лікувати супутню патологію: захворювання шлунково-кишкового тракту (ЖКТ), ендокринні порушення. Відзначено взаємозв'язок розацеа з інфекцією *Helicobacter pylori*, що підтверджується ефективністю ерадикаційної терапії [28,29].

Хворим слід дотримуватись дієти з винятком гарячої, гострої, копченої їжі, алкоголю. Через важливу роль у патогенезі захворювання ендокринних порушень, жінкам з розацеа показано спостереження у гінеколога-

ендокринолога та за показаннями – призначення препаратів замісної гормональної терапії (ЗГТ). ЗГТ у комплексному лікуванні таких пацієнток у період індукованої або фізіологічної менопаузи сприяє регресу клінічних проявів, нормалізації функціональних параметрів саловиділення, гідратації шкіри, мікроциркуляції [29,30]

Системні препарати

Системний метронідазол (СМ) продемонстрував високу ефективність у лікуванні розацеа, застосовується на всіх стадіях захворювання [28,29].

Антибактеріальні препарати призначають переважно на стадії пустульози розацеа. Найбільш ефективними є антибіотики тетрациклінового ряду (тетрациклін, доксициклін, міноциклін) [28,29,30].

При розацеа можуть застосовуватися й інші антибіотики, зокрема макроліди (еритроміцин, азитроміцин та кларитроміцин) [28,30].

Системний ізотретиноїн (СІ) – системний ретиноїд, який спочатку використовувався для лікування тяжких форм вугрової хвороби. Потім їм почали лікувати тяжкі форми розацеа – конглобатну та фульмінантну, призначаючи у дозі 0,5–1,0 мг/кг [29,30].

Місцеве лікування

Місцеве лікування відіграє важливу роль у терапії розацеа і є багатоетапним процесом, що передбачає застосування як косметичних засобів, так і лікувальних препаратів [29,30].

Особливе місце при веденні хворих на розацеа займає індивідуальний підбір засобів, що очищають і звожують шкіру, що нелегко, оскільки багато компонентів косметичних засобів можуть посилювати клінічні прояви захворювання. Засоби, що очищають, повинні видаляти зі шкіри забруднення, надлишок шкірного сала, патогенні бактерії, але не порушувати склад водно-ліпідної мантії шкіри та її нормальну мікрофлору [28].

Засоби лікувальної косметики можуть використовуватись у комплексі з медикаментозними засобами місцевої дії, а за легкого ступеня тяжкості захворювання – у режимі монотерапії [29,30].

При еритематозній стадії розацеа наступним етапом лікування є холодні примочки із розчинів антисептиків (хлоргексидину, фурациліну), чаю, настою ромашки, шавлії. Крім судинозвужувального, примочки мають протизапальну та антимікробну дію. У домашніх умовах рекомендується також кріомасаж обличчя кубиками льоду. І лише після так званого підготовчого етапу слід розпочинати застосування лікарських препаратів місцевої дії [28,29].

Топічний метранідазол (ТМ) – один із основних препаратів місцевої дії, що застосовуються при розацеа; його ефективність доведена у подвійних сліпих рандомізованих клінічних дослідженнях [29,30].

Азелаїнова кислота (АК). За даними досліджень, АК – природна насичена дикарбонова кислота – за ефективністю порівнянна з ТМ або навіть перевершує його [28,29,30].

Адапален - агоніст рецепторів АК, що використовується в лікуванні вульгарних вугрів. Препарат найбільш ефективний на папуло-пустульозній стадії розацеа [29].

Такролімус (ТК) – перший представник нового класу лікарських засобів – інгібіторів кальційневрину, що має величезний потенціал у лікуванні дерматозів [28].

Пімекролімус (ПМ) – похідне макролактаму аскоміцину. Як і ТК, він відноситься до групи інгібіторів кальційневрину [28,29].

Фізіотерапія

Основними методами фізіотерапевтичного лікування розацеа є кріотерапія, лазерна терапія, широкосмугове інтенсивне імпульсне випромінювання [28,29].

Таким чином, лікування розацеа – тривале та багато етапне. Воно залежить від форми, тяжкості та поширеності захворювання [28,29,30].

1.2. Медичні олівці – перспективна лікарська форма для застосування в дерматології



Рисунок 1.6. Медичні олівці

Медичні олівці – це тверда лікарська форма у вигляді циліндра із загостреним, закругленим або плоским кінцем, призначена для зовнішнього застосування [13,17].

Ця лікарська форма має цілу низку переваг, порівняно з іншими лікарськими формами для зовнішнього застосування:

- ☐ легко наноситься на поверхню шкіри або слизові оболонки;
- ☐ розм'якшується, не травмує і не ушкоджує оброблювані ділянки;
- ☐ на шкірних покривах утримується у вигляді тонкого шару, при цьому залишається твердою при кімнатній температурі [14,22].

На вигляд і консистенції олівці нагадують палички, помади або тверді дезодоранти. Це дає можливість класифікувати цю лікарську форму таким чином:

1. За застосуванням:

а) олівці лікувальні та лікувально – профілактичні:

- олівці губні;
- олівці стоматологічні;
- олівці нюхальні;

- олівці роликові.

- б) олівці санітарно-гігієнічні.

- в) косметичні олівці

2. За способом отримання:

- метод виливання;

- метод пресування;

- метод занурення.

3. За типом основи:

- гідрофобна основа;

- гідрофільна основа

4. За складом основи:

- плавлені;

- розчинні;

- мазеві [23,24].

У даній класифікації особливе місце займають олівці дерматологічні, стоматологічні, косметичні і для губ, які представлені великою різноманітністю: гігієнічні губні помади, декоративні та ароматичні олівці, дезодоранти, олівці для лікування нігтьової пластинки та ін.[13,22].

Олівці в основному складаються з основи та активних фармацевтичних інгредієнтів з додатковим введенням пластифікаторів, ущільнювачів, структуроутворюючих та інших речовин [24].

При розробці складу косметичних олівців особлива увага приділяється характеристикам, що відповідають за високі споживчі якості готового продукту, а саме такими як: еластичність, блискуча поверхня, достатня твердість, жирність, легкість нанесення, висока температура плавлення та липкість [23,24].

Для надання медичним олівцям оптимальних характеристик застосовується велика різноманітність допоміжних речовин:

- канделільський та карнаубський воски використовуються як структуроутворюючі компоненти;

- бджолиний віск - для надання еластичності;
- мікрокристалічний віск та озокерит - для запобігання «випотіванню»;
- гідрогенізована касторова та бавовняна олія в поєднанні з тригліцеридами жирних кислот і синтетичними восками, лецитин, силікони - для отримання блискучої поверхні олівців;
- церезин, парафін, віск карнаубський, жовтий та бджолиний, масло какао - для легкості мазка;
- для надання твердості олівцям - сквалан та олія какао, цетиловий спирт та частково стеарати;
- ланолін, рослинні олії (гідровані та негідровані), особливо рицинова олія та петролатум - для досягнення оптимального показника липкості [14,23,24].

Як зв'язувальний і компонент для кращого прилипання - ліпоїди, які надають ще й необхідного блиску [14].

Також хороший блиск дає введення до складу олівців 1-2% лецитину, але водночас обумовлює їх неприємний запах [23].

У рецептурі медичних олівців відзначається такий самий підхід у виборі допоміжних та основотворюючих речовин, як і для косметичних олівців, але з невеликим розширенням їх асортименту. Особливе місце у складі медичних олівців займають макроголи (ПЕО) 400, 1500 і 4000, желатин, трагакант, комбіновані склади з ланоліну безводного: олія какао: віск: олія соняшникова (1:1:1:1) або ланолін безводний: віск: олія соняшникова у співвідношенні 2:2:1 [13,23,24].

Для отримання як лікарських, так і косметичних олівців (помад) використовуються такі методи:

- пресування;
- виливання;

які аналогічні методам одержання супозиторіїв [22,24].

Методом виливання отримують наступні медичні олівці: кровоспинні квасцові олівці, ляписні та ментолові. А за допомогою методу пресування – олівці гексахлоранові [23,24].

В даний час відзначається підвищення інтересу в галузі розробок зі створення нових складів та основ для виготовлення олівців, які застосовуються в медицині [13,14,24].

При вивченні наукової літератури було встановлено, що в даний час зріс інтерес щодо такої лікарської форми, як медичні олівці [13,14,22,23,24].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. При аналізі літературних даних було встановлено, що розацеа є медико-соціальним захворюванням, і призводить до психоемоційного дискомфорту.

2. Охарактеризовано медичні олівці, як компактна та зручна лікарська форма, яка не потребує дотримання чистоти рук при використанні, що дає можливість застосування при ураженні відносно невеликих ділянок шкіри для лікування такого дерматологічного захворювання, як розацеа.

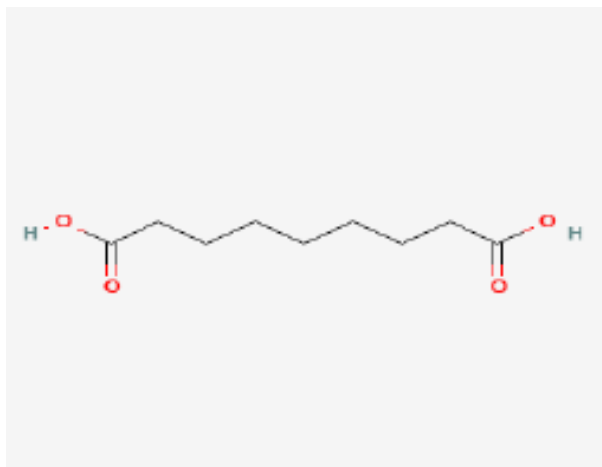
РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика об'єктів дослідження

Як об'єкти дослідження в роботі нами були використані активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) – азелаїнова кислота та сухий екстракт лимонника клиновиднопильникового.

Азелаїнова кислота (Azelaic acid)



Гептан-1,7-дикарбонова кислота



Рисунок 2.1. Порошок азелаїнової кислоти

Азелаїнова кислота - біла кристалічна речовина. Погано розчиняється у воді при 20 °C (0,24%), легко розчинний у киплячій воді та етанолі. Молекулярна вага 188,22.

Азелаїнова кислота являє насичену С-дикарбонову кислоту природного походження (міститься в злакових, м'ясі, може в незначних кількостях синтезуватися ендогенно). Основні механізми дії азелаїнової кислоти:

1. нормалізація процесів кератинізації у сально-волосяному фолікулі з гальмуванням біосинтезу білка клітинних мембран;
2. антимікробну дію з впливом на *P. acnes* та *S. epidermidis*;
3. протизапальний ефект із зменшенням метаболізму нейтрофілів та зниженням вироблення ними вільнорадикальних форм кисню [6,20].

Крім того, фармакологічні властивості азелаїнової кислоти сприяють зменшенню пігментації шкіри за рахунок дії на ферментні системи активованих меланоцитів. У літературі останніх років наводяться дані про протигрибкову дію азелаїнової кислоти в концентрації 1%. Показано, що *in vitro* азелаїнова кислота пригнічує ріст *Pityrosporum ovale*, *Candida albicans*, штамів *S. aureus*, резистентних до антибіотиків. У той же час до самої азелаїнової кислоти резистентність у мікроорганізмів не формується навіть за тривалої сублетальної дії [6,20].



Рисунок 2.2. Лимонник клиновиднопильниковий (*Schisandra sphenanthera*)

Лимонник клиновиднопильниковий (*Schisandra sphenanthera*) - це кучерява ліана, яка використовується в агролісівницьких проектах, оскільки добре піднімається на дерева. Вона названа помаранчевою магнолією за свої маленькі помаранчеві квіти, які формою нагадують чашечки магнолії. При декоративному вирощуванні рослині потрібно напівтінисте місце, схоже на його рідне лісове місце існування. Походить з помірних зон Східної Азії [1].

Хімічний склад: Плоди містять ефірну олію (містить сесквікарен, β -бісаболен, β -хамідрен, α -іланген), органічні кислоти (лимонну, яблучну, винну), вуглеводи (цукри), смоли. Екстракт із ягід лимонника клиновиднопильникового модулює неспецифічне та судинне запалення, обмежуючи почервоніння, та зменшує нейрогенне запалення, заспокоюючи чутливу шкіру [1,15,17,19,21].

Допоміжні речовини

Зазначені позитивні властивості олівців медичних досягаються завдяки підбору раціонального компонентного складу допоміжних речовин, що мають комплекс необхідних характеристик, серед яких найбільш значущою є здатність забезпечувати оптимальне вивільнення діючих речовин. Тому нами досліджувались наступні допоміжні речовини:

Макрогол 400

Макрогол - 400 представляє собою речовину, яку получають полімеризацією оксиду етилену або отримують поліконденсацією етиленгліколю. Він може бути використаний в складі основи як мазей так і супозиторіїв. Рідина достатньо в'язка, прозора та немає кольору, якій притаманний характерний запах. Змішується з водою, ацетоном,

хлороформом, гліцериним, 95% етанолом у будь-яких співвідношеннях; з іншим макроголами змішується у всіх співвідношеннях (розплаві). Щільність 1,11-1,14 г/см³ за 25 °С. рН 5,0-7,5. [8,20].

Макрогол 1500

Макрогол - 1500 – одержують при полімеризації оксиду етилену. Як і Макрогол 400 може входити до складу основ мазей та супозиторіїв. Представляє собою масу подібну до воску, колір може бути різний - білий, жовтий або сірий. Легко розчинний у воді, 95% етанолі; розчинний в ацетоні, метанолі, хлороформі; мало розчинний в ефірі, змішується з іншим макроголом у всіх співвідношеннях (у розплаві), не розчинний у жирах, рослинних та мінеральних оліях. Температура твердіння 44 – 48°C. рН 4,5-7,5[8,20]

Макрогол 4000

Макрогол-4000 – це біла або майже біла речовина подібна до воску або до парафіну. Легко розчиняється у воді та метиленхлориді, практично не розчиняється у 96% спирті, жирних та мінеральних маслах. Використовують в якості основи для мазей та супозиторіїв [8,20].

Макрогол 6000

Макрогол-6000 – це воскоподібна або парафіноподібна маса, яка має білий колір. Добре розчиняється у воді та метиленхлориді, не розчинна у 96% спирті, жирних та мінеральних маслах. Застосовується у складі як мазевих основ так і супозиторних [8,20].

Віск карнаубський

Віск карнаубський – світло-жовта, однорідна за кольором, нежирна на дотик тверда маса (або невеликі гранули), що просвічується у тонкому шарі. Він добре розчиняється у хлороформі, ефірі, бензині, жирних оліях, не розчинний у воді, частково - у 95% та гарячому спирті. Добре сплавляється з жироподібними речовинами та восками. Застосовують в якості стабілізатора та загусника. Він також застосовується у харчовій промисловості та при виробництві косметичної продукції [8,20].

Парафін

Парафін - суміш твердих насичених вуглеводнів парафінового ряду. Представляє собою тверду масу, білого кольору. Він не розчиняється у спирті та воді, мало розчинний у спирті, і навпаки легко розчиняється в ефірі, хлороформі, жирних оліях. Застосовується у фармацевтичній промисловості як ущільнювач у складних мазевих основах, входить до складу мазевих основ [8,20].

Олія рицинова

Олія, яка отримують холодним пресуванням стиглого свіжого насіння рослини рицини з подальшим рафінуванням, відстоюванням та фільтруванням. Рідина світло-жовтого кольору, прозора, із слабким своєрідним запахом, має своєрідний смак, без гіркоти. При -16°C масло застигає в білу мазеподібну масу. Щільність-0,955-0,968; показник заломлення - 1470 - 1473; кислотне число – не більше 1,5; число омилення - 176 -186; йодне число - 82 - 88. Змішується у всіх відносинах з безводним спиртом, крижаною оцтовою кислотою, ефіром, хлороформом та метанолом. Використовують як розчинник виготовлення ін'єкційних препаратів. Входить

до складу мазі для лікування обморожень як пластифікатор при виробництві таблеток і капсул. Використовується як проносний лікарський засіб [8,20].

Олія персикова

Відноситься до жирних олій. Її одержують методом холодного пресування із кісточок таких рослин: персик та абрикос звичайні, слива домашня. Представляє собою рідину світло – жовтого кольору, не має запаху, приємна на смак. При -10°C масло не повинно застигати, але може утворюватися тонка плівка. Розчинна в 60% спирті, легко розчинна в ефірі, хлороформі; щільність-0,914-0,920; кислотне число повинно бути не більше 2,5; число омилення - 185 -195; йодне число - 96-103. Використовують як розчинник при виробництві парентеральних препаратів [8,20].

Полісорбат-80

Полісорбат 80 має характерний запах і ледь відчутний гіркуватий смак. Колір може бути різний - від світло-жовтого до насичено помаранчевого. Добре розчинний у воді та органічних розчинниках, відносно не леткий. Представляє собою гігроскопічний продукт і при тривалому зберіганні його потрібно повинен перевіряти на вміст води та за потребою проводити його підсушування. Застосовується у виробництві ліків для зовнішнього та перорального застосування, а також для парентерального введення. Також широко використовується при виробництві косметики та продуктів харчування [8,20].

Гліцерин

Сиропоподібна, масляниста на дотик рідина, прозора рідина, гігроскопічна. З водою і 96% етанолом змішується в любых співвідношеннях. Погано розчиняється в ацетоні, і зовсім погано розчиняється в ефірі та жирних оліях [8,20].

Масло какао

Природний жир, суміш тригліцеридів заміщених та незаміщених жирних кислот. Це щільна однорідна жовта або біла маса з ароматним запахом какао з приємним смаком. Отримують методом пресування з какао бобів (підсмажених та очищених) з подальшим фільтруванням та охолодженням продукту. Температура плавлення - 31-34 °С. До недоліків масла какао слід віднести невисоку емульгувальну здатність, невеликий термін зберігання (здатність до прогоркання), поліморфізм [8,20].

2.2. Характеристика методів дослідження

В отриманих олівцях для лікування розацеа контролюються такі параметри: зовнішній вигляд, колір, запах, середня маса та відхилення від неї, однорідність медичних олівців, здатність до прилипання, намазуваність та структурно-механічні властивості [6].

Зовнішній вигляд (опис)

Зовнішній вигляд медичних олівців визначається візуально, так само контролюється колір та запах [6].

Середня маса та відхилення від неї

Визначення середньої маси медичних олівців проводять так: зважують кожний окремо олівець і знаходять середнє значення. Відхилення від маси має не перевищувати $\pm 5\%$ [6].

Здатність до прилипання

Здатність до прилипання визначають масою двох мазків олівця, нанесених на скляну пластину (ширина 3 см і довжина 7 см), при цьому попередньо визначають масу пластинки [6].

Намазуваність

Даний показник медичних олівців визначають наступним чином: 1,0 г зразка поміщають на пластинку 10×10 , накривають другою скляною пластинкою, попередньо вимірявши, діаметр олівця. Після цього на скляні пластинки із зразками олівців поміщають вантаж масою – 1 кг. Через 10

хвилин міряють діаметр кожного зразка. Чим діаметр більший, тим м'якшу консистенцію мають олівці і м'якше намазуватимуться [6].

Вивчення структурно-механічних властивостей

Структурно-механічні (реологічні) властивості основи для медичних олівців і зразків олівців вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра "MYR VR 3000" виробництва Німеччина, який має у комплекті коаксіальні циліндри. Реологічні вимірювання проводили у різному діапазоні температур (фіксацію температур проводили на лабораторному термометрі з ціною розподілу 0,2 °C). Для термостатування зразків олівців був використаний ультратермостат ТС-16А. 30,0 г маси медичних олівців (наважка для експерименту) поміщали у чашку для упарювання, ставили на водяну для підплавлення і потім завантажували в ємність зовнішнього нерухомого циліндра, встановлювали необхідну температуру і починали експеримент. При цьому відбувалось обертання внутрішнього циліндру і фіксували на приладі показники. Відносну напругу зсуву обчислювали за формулою:

$$\tau = z \cdot \alpha \quad (2.1)$$

де τ - напруга зсуву, 10^{-1} Па;

z - константа циліндра, 10^{-1} Па;

α - показання індикаторного приладу.

Константу циліндра визначено у паспорті приладу. Ефективну в'язкість розраховували, використовуючи отримані величини напруги зсуву, за формулою:

$$\eta = \frac{\tau}{D_R}$$

де η – ефективна в'язкість, Па/с;

τ – напруга зсуву, 10^{-1} Па;

D_r – швидкість зсуву, s^{-1} [8].

Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку результатів проводили за методикою, наведеною у ДФУ [6].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1.Приведені та описані активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини, які застосовувались при розробці медичних олівців для застосування в дерматології.

2.Охарактеризовано фармако-технологічні, фізико-хімічні дослідження розробляємих медичних олівців, що дозволяють об'єктивно оцінити якість одержаної лікарської форми.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗРОБКА МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ

3.1. Теоретичне обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів на основі даних літератури

Вибір оптимальної концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів був оснований на даних літератури. Об'єктами досліджень були обрані такі активні фармацевтичні інгредієнти: азелаїнова кислота, сухий екстракт лимонника клиновиднопильникового. Для забезпечення необхідного фармакологічного ефекту азелаїнову кислоту брали у кількості 0,5%, сухий екстракт лимонника також 0,5%.

3.2. Обґрунтування вибору модельних зразків медичних олівців на підставі комплаєнсу споживачів

Для обґрунтування вибору компонентів основи при розробки медичних олівців для застосування в дерматології виходили з того, що:

- речовини, які утворюють основу повинні надавати олівцю певної форми і однорідності, здатності опору при натиску (не кришитися, не гнутися), забезпечувати добре намазування;
- основа має забезпечувати оптимальне вивільнення комплексу діючих речовин;

- основа повинна здійснювати оптимальний контакт зі шкірою (слизовою оболонкою), що є важливим показником з точки зору споживача.

Враховуючи дані критерії вибору формоутворювальних основ та допоміжних речовин, були вивчені склади медичних та медично-профілактичних олівців на підставі рецептури яких було розроблено 9 модельних зразків, до складу яких вводилася комплекс обраних АФІ. Дані складів наведені в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Композиції медичних олівців

Найменування	Компонент медичних олівців								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Олія рицинова								33,0	
Макрогол-6000	35,0		17,5						41,25
Макрогол-4000		17,5					64		
Макрогол-1500		17,5	17,5						
Гліцерин			64						
Макрогол-400	64,0	64,0					35,0		16,5
Віск карнаубський					10,0				
Полісорбат-80					10,0				

Олія персикова				74,0		20,0			
Масло какао				25,0	10,0			33,0	
Парафін					69,0	79,0		33,0	41,25
АФІ	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Технологічний процес одержання медичних олівців полягав у сплавленні інгредієнтів основи, з введенням концентрату АФІ та допоміжних речовин при відповідному температурному режимі, виливанням у охолоджені та змащені вазеліновим маслом форми з подальшим охолодженням та вилученням. Нами було приготовлено 9 модельних зразків медичних олівців.

Медичні олівці представляли собою циліндричні палички, округло загострені з одного кінця, однорідні на розрізі, масою 3,05 г.

Отримані модельні зразки лікарських олівців (під номерами 4,5,6 та 8) на першому етапі дослідження були відбраковані через:

- неможливість вилучення з форм;
- відсутності можливості власного формування;
- мали тріщини, повітряні порожнини та були липкими.

Наступний етап дослідження модельних зразків медичних олівців враховував думку споживачів, щодо того що найчастіше зовнішній вигляд, запах може як привабити, так і відштовхнути пацієнта під час вибору того чи іншої продукту. Для цього було проведено анкетування з оцінкою суб'єктивних показників: зовнішній вигляд, колір та глянець, легкість нанесення, відчуття після нанесення. Оцінку суб'єктивних органолептичних характеристик модельних зразків медичних олівців було проведено за участю групи добровольців (15 осіб обох статей віком від 25 до 50 років).

Добровольцям видавалася анкета та модельні зразки медичних олівців, які оцінювалися за 10-ти бальною шкалою. Результати представлені на рисунку 3.1.

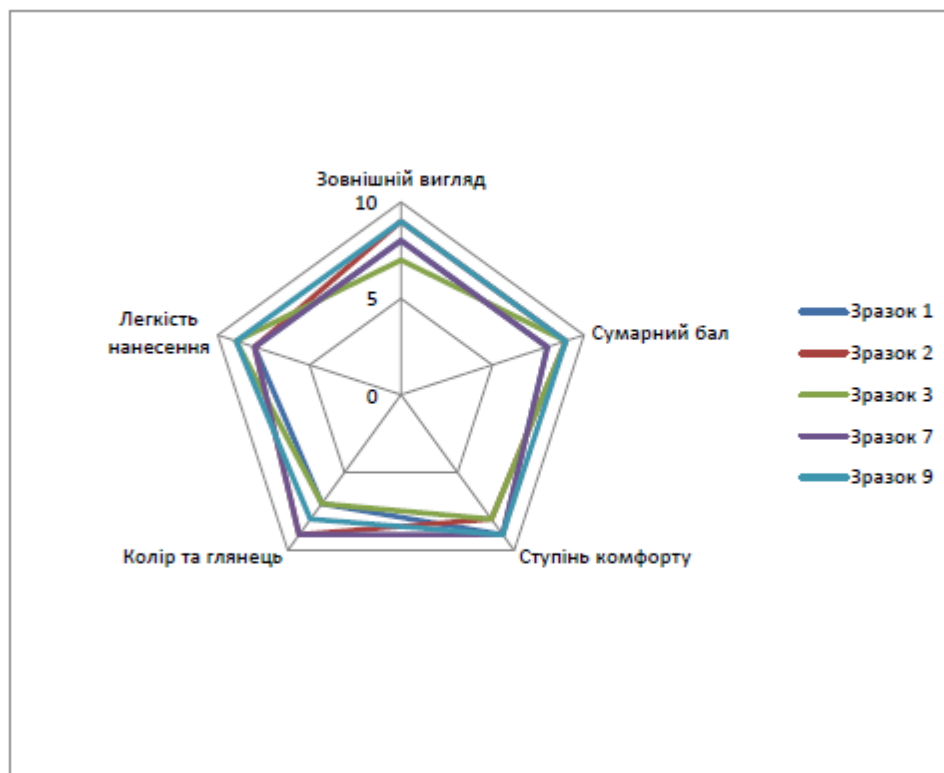


Рисунок 3.1. Результати суб'єктивної оцінки розробляємих медичних олівців (модельні зразки)

За результатами дослідження комплаєнс добровольців свідчить про те що всі 5 зразків (№1,2,3,7 та 9) набрали достатньо високі бали. Для даних зразків медичних олівців з азелаїновою кислотою та сухими екстрактом лимонника було проведено визначення здатності до покривання, методика визначення якої не являється стандартною і прописаною для медичних олівців. Методика представлена в розділі 2. Результати досліджень представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Результати визначення здатності до покривання

№ зразка	1	2	3	7	9
% нанесення	22,64	24,72	24,36	19,04	28,25

За результатами наведеними в таблиці 3.2 нами були обрані модельні зразки під номерами 1, 2, 3 та 9, так як вони мали більші значення здатності до покривання і, отже, більш м'який мазок.

Для визначення показника намазування брали 1,0г медичного олівця розміщували на скляній пластинці, накривали другий скляною пластинкою, попередньо вимірявши, діаметр олівця. Після цього на скляні пластинки з олівцями поміщали вантаж масою 1 кг. Під впливом вантажу зразки олівців утворювали плями різних діаметрів. Після 10 хвилин експерименту нами був проведений замір діаметр олівця і зроблені висновки. Результати досліджень представлені у таблиці 3.3

Таблиця 3.3

Результати досліджень здатності до намазування медичних олівців

№ п/п	Діаметр олівців на початку експерименту, мм	Діаметр олівців після експерименту (дія вантажу, мм)
1	16,0	24,1
2	16,0	21,9
3	16,0	21,5
9	16,0	26,3

Дані таблиці 3.3 свідчать, що кращою здатністю до намазування володіють медичні олівці зі складом № 1 та № 9. Вони були обрані для подальших досліджень.

Показник прилипання визначали за масою двох мазків медичних олівців, які були нанесені на скляну пластину. Результати проведеного експерименту представлені у таблиці 3.4

Таблиця 3.4

Визначення здатності для прилипання медичних олівців для лікування розацеа

№ зразка	Маса мазка олівця, нанесеного на скло, г
1	0,022
9	0,057

Як видно з результатів таблиці 3.4, що найкращу здатність до прилипання має склад № 9 (макрогол - 6000, макрогол - 400 та парафін).

3.3. Розробка технології промислового виробництва медичних олівців для лікування розацеа

Розробка засобів фармацевтичної продукції з пружно-в'язко-пластичною консистенцією порушує питання дослідження структурно-механічних властивостей, що впливають на споживчі показники якості готової продукції та мають важливе значення при визначенні умов проведення технологічного процесу. Дослідження структурно-механічних властивостей маси для медичних олівців є важливою характеристикою, яка обумовлює стійкість системи до деформування, а також руйнування під час технологічного процесу, збереження форми в упаковці та стабільність при зберіганні. Визначення оптимальної температури проведення технологічного

процесу було проведено виходячи з реологічних досліджень. Результати наведено рисунку 3.2.

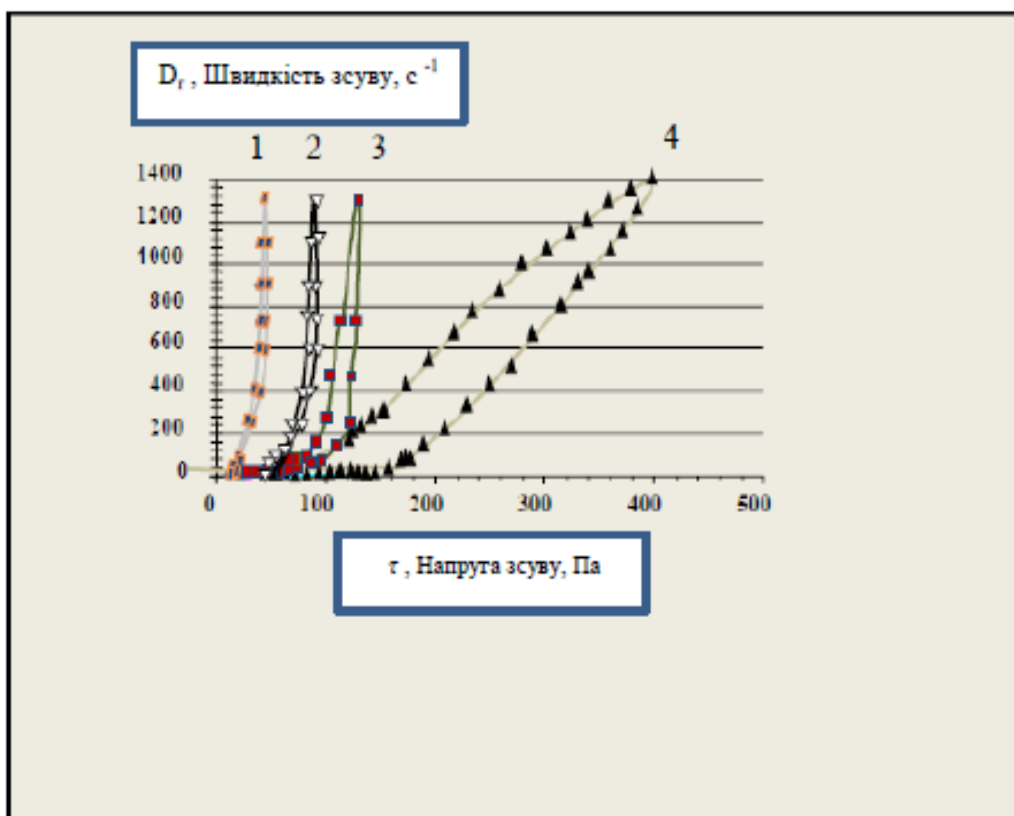


Рисунок 3.2. Реограми маси для медичних олівців при різних температурах (1 – 50°C, 2 – 45°C, 3 – 43°C, 4 – 40°C)

Як показує рисунок 3.2, що чим вище стає температура проведення експерименту тим менше стає площа петлі гістерезису. На основі отриманих результатів можна підібрати оптимальний температурний режим виготовлення медичних олівців.

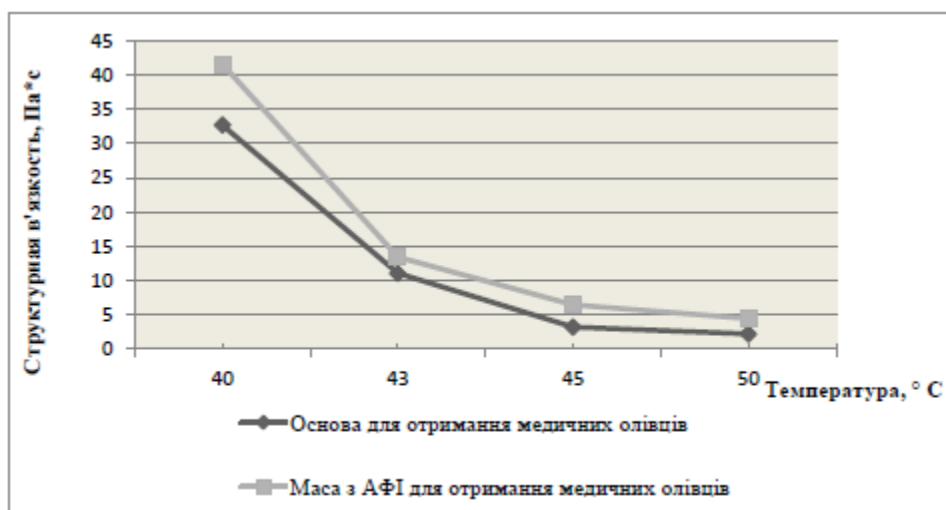


Рисунок 3.3. Залежність структурної в'язкості маси для отримання медичних олівців та основи для медичних олівців при градієнті швидкості зсуву 81 c^{-1}

Після проведення реологічних досліджень було зроблено висновок, що такі технологічні операції як - введення діючих речовин в основу, гомогенізація маси та розлив медичних олівців у форми потрібно проводити при температурі від 40-43 °C, а така технологічна операція як приготування основи потрібно проводити при температурі 45 °C. Технологічний процес отримання медичних олівців складається з наступних стадій:

- підготовка компонентів;
- приготування основи та введення АФІ та допоміжних речовин в основу;
- гомогенізація;
- виливання у форми;
- упаковка в пенали із пластмаси;
- упаковка пеналів у пачки;
- упаковка в групове пакування [2,3,17]

Технологічна схема виробництва наведена рисунку 3.4

Технологічна схема виробництва

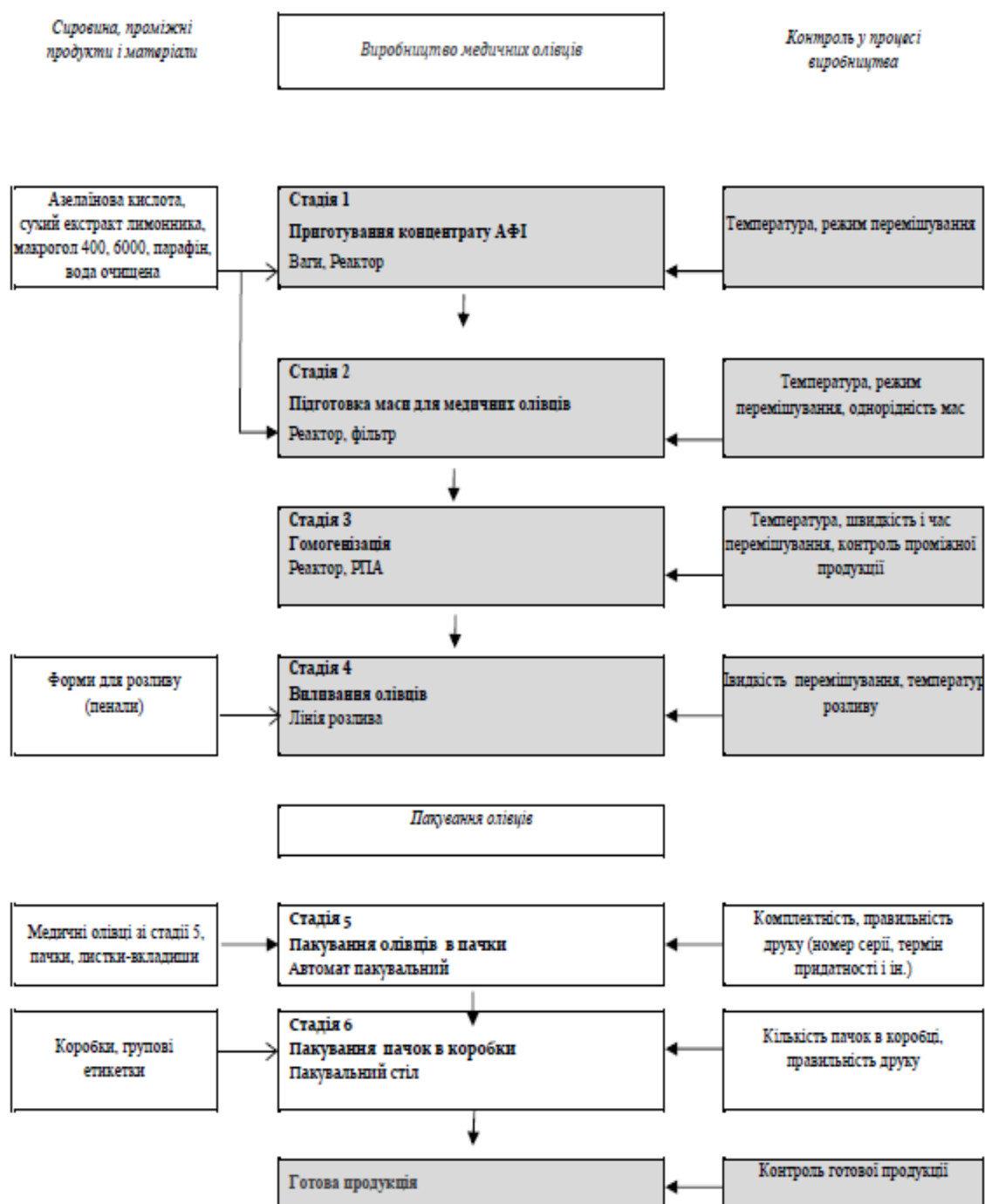


Рисунок 3.4. Технологічна схема виробництва медичних олівців

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено наукові дослідження з розробки технології отримання медичних олівців з азелаїновою кислотою та сухим екстрактом лимонника для лікування розацеа.

2. За результатами досліджень з намазування, здатності до прилипання та комплаєнсу споживачів, як основа для медичних олівців нами була обрана основа, до складу якої входять такі компоненти: макрогол-6000, мккрогол-400 та парафін.

3. На підставі проведених структурно-механічних досліджень було обрано оптимальний температурний режим ведення технологічного процесу отримання медичних олівців для лікування розацеа.

ВИСНОВКИ

1. Експериментально розроблений лікарський препарат у формі медичних олівців для лікування розацеа.
2. На підставі фізико-хімічних, технологічних досліджень розроблено медичні олівці з азелаїноювою кислотою та сухим екстрактом лимонника.
3. Обґрунтовано склад основи для медичних олівців – макроголи 6000, 400 та парафін.
4. Проведені реологічні дослідження дали можливість розробити раціональну технологію отримання медичних олівців, при цьому було встановлено оптимальну температуру приготування основи та передача її по трубопроводу - 45°C , а розчинення в основі активних фармацевтичних інгредієнтів, гомогенізація та розлив у пенали - $40 - 43^{\circ}\text{C}$.
5. Розроблено технологію отримання медичних олівців для лікування розацеа та складено технологічну схему виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аннамухамедова О.О., Аннамухамедова А.О. Лікарські рослини в таблицях та схемах : навч. посіб. Житомир : Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, 2016.187 с.
2. Законодавче системи контролю якості лікарських засобів в Україні : збірка нормативно – правових актів / за ред. С.В. Гарної. Харків : НФаУ. 2010. 210 с.
3. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. №4. С.143-147.
4. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-НМОЗУ 42-3.0:2011. Київ: МОЗ України, 2011.13 с.
- 5.Гуреева С. М. Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2013. №1. С.63-68.
6. Державна Фармакопея України : у 3 т. Т.1. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015,1128 с.
7. Державний реєстр лікарських засобів. Інформаційний фонд. URL: <http://www.drlz.com.ua> / (Дата звернення: 22.10.2024).
8. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл./ О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
9. До питання комбінованих лікарських засобів / А.Б. Зіменковський та ін. *Клінічна фармація фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. №3-4. С. 8-15.

10. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / О.І. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С.50-54.
- 11.Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <http://www.compendium.com.ua/uk/> (Дата звернення: 19.10.2024).
12. Мінарченко В. М., Бутко А.Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 30- 36.
- 13.Нестерук Т. М., Половко Н. П. Обґрунтування складу медичного олівця для профілактики та лікування захворювань шкіри та червоної облямівки губ. *News of pharmacy*. 2022. № 2. (104). С. 26-31.
14. Нестерук Т. М., Литкін Д. В., Половко Н. П., Ткачук О. М. Дослідження ранозагоювальної активності медичних олівців із рослинними екстрактами. *Health & Education*. 2023. Вип.4. С.143-148
15. Основи фармакогнозії та фітотерапії : навч. посіб. / Т.П. Гарник та ін. Житомир : Рута, 2015. 456 с.
16. Патологічна фізіологія. Лекції : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл / за ред. Н. М Кононенко. Харків : НФаУ. 2021. 453 с.
17. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С.В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
18. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. ВНЗ : у 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2 – ге вид. перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч.1. 694 с.
19. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів ВНЗ (фармацевт. ф – тів.) IV рівня акредитації / В.С. Кисличенко та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.
20. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада : В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред – упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид. допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.

21. Фітотерапія : сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку / В. А. Туманов та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 1. С.4-11.

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

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

24. Шульга Л. І., Пімінов О. Ф., Безценна Т. С. Обґрунтування придатності застосування субстанції рослинного походження та її вмісту у складі медичних олівців методом *in vivo*. *Фармацевтичний часопис*. 2012. №3 (23). С.76-79.

25. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color : Review and clinical practice experience / A. F. Alexis et al. *J. Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80. P.1722- 1729.

26. Baldwin H. E. , Harper J . , Baradaran S. , Patel V. Erythema of rosacea affects – related quality of life : results of a survey conducted in collaboration with the National Rosacea Society. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019. Vol. 9. P. 725-734.

27. Standard classification and pathophysiology of rosacea : The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee / R.L. Gallo et al. *J. Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78. P. 148- 155.

28. McGregor S.P. , Alinia H. , Snyder A. A. Review of the Current Modalities for the Treatment of Papulopustular Rosacea. *Dermatol Clin*. 2018. Vol. 36 (2).P.135-150.

29. Standard management options for rosacea : the 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee / D. Thiboutot et al. *J. Am. Acad Dermatol*. 2020. Vol. 82. P. 1501- 1510.

30. Rosacea : New Concept in Classification and Treatment / E. J. Van
Zuuren et al. *Am J Clin Dermatol*. 2021. Vol. 22(4). P. 457 – 465.

ДОДАТКИ