

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КРЕМУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ СУХОЇ СЕБОРЕЇ»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм19(5,5з)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Аліна ГУРТОВСЬКА

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

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації
ліків ІПКСФ, к.фарм.н., доцент В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі висвітлено процес розроблення лікувально-профілактичного крему для корекції сухої себореї. Обґрунтовано доцільність застосування мигдальної й кокосової олій, а також фенольного гідрофобного препарату прополісу як активного фармацевтичного інгредієнта. Визначено технологічні особливості отримання стабільної емульсії. Представлено обґрунтування концентрацій компонентів.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, висновки, перелік використаних літературних джерел, додатки, загальний обсяг роботи 63 сторінки, містить 7 таблиць, 6 рисунків, 37 джерел літератури, 1 додаток.

Ключові слова: ФГПП, крем, себорея, стабільність, емульсія.

ANNOTATION

The qualification work highlights the process of developing a therapeutic and prophylactic cream for the correction of dry seborrhea. The feasibility of using almond and coconut oils, as well as the phenolic hydrophobic preparation of propolis as an active pharmaceutical ingredient, is substantiated. The technological features of obtaining a stable emulsion are determined. The justification of the concentrations of components is presented.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, selection of research methods, experimental part, conclusions, list of used literature sources, appendices, the total volume of the work is 63 pages, contains 7 tables, 6 figures, 37 literature sources, 1 appendix.

Keywords: FGPP, cream, seborrhea, stability, emulsion.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ТА АНАЛІЗ ПРОБЛЕМИ СУХОЇ СЕБОРЕЇ І ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ КРЕМІВ	8
1.1. Загальна характеристика себореї та себорейного дерматиту	8
1.2. Класифікація, патогенез та клінічні особливості сухої себореї	11
1.3. Історичні та сучасні тенденції лікування себорейного дерматиту	13
1.4. Теоретичні основи створення емульсійних кремів	17
1.5. Використання природних олій та продуктів бджільництва при корекції сухої себореї	20
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	23
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
2.1. Об'єкти дослідження	24
2.2. Методи дослідження.....	25
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	29
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КРЕМУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ СУХОЇ СЕБОРЕЇ.....	30
3.1. Поширеність сухої себореї.....	30
3.2. Аналіз препаратів для корекції сухої себореї	32
3.3. Сучасні технології кремів емульсійного типу масло/вода	35
3.5. Вибір емульгаторів для стабілізації емульсійної основи.....	44
3.6. Обґрунтування введення неводного розчинника	49
3.7. Визначення споживчих характеристик крему	52
3.8. Структурно-механічні властивості крему	55
3.9. Розробка технології крему	56
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	60
ВИСНОВКИ.....	62
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	64
ДОДАТКИ.....	68

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс;

ДФУ – Державна фармакопея України;

МГД – моногліцериди дистильовані;

МСГ – гліцерину моностеарат;

ПАР – поверхнево-активна речовина;

ПГ – 1,2-пропіленгліколь;

ПЕО – поліетиленоксид;

СД – себорейний дерматит;

ФГПП – фенольний гідрофобний препарат прополісу.

ВСТУП

Актуальність теми. Себорейний дерматит належить до найпоширеніших запальних захворювань шкіри, що може виявлятися в різних вікових групах і має хронічний перебіг. Особливої уваги заслуговує суха себорея, яка супроводжується зменшенням кількості або зміною складу шкірного сала та надмірним лущенням. Така форма відрізняється підвищеною чутливістю й вразливістю шкіри, оскільки недостатній рівень себуму не дає змоги підтримувати належний гідроліпідний бар'єр. Унаслідок цього посилюється ризик приєднання умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема дріжджових грибків роду *Malassezia*. Симптоми сухої себореї – свербіж, лущення, почервоніння, відчуття стягнутості – суттєво впливають на якість життя, а їх ігнорування або неефективне лікування може призвести до хронізації процесу.

Фармацевтичний ринок України пропонує широкий спектр засобів для лікування себореї загалом, проте більшість препаратів орієнтовані на корекцію жирної форми або не містять достатньо ефективних компонентів, що відновлюють ліпідний шар шкіри. Натомість суха себорея потребує водночас і контроль мікробіому, і відновлення захисної функції епідермісу. Важливим напрямом є розробка кремів емульсійного типу «масло/вода» з оптимально дібраною олійною фазою (зокрема натуральними оліями, що пом'якшують шкіру) та активними компонентами, здатними пригнічувати розмноження патогенних мікробів і стимулювати регенерацію. Застосування фенольного гідрофобного препарату прополісу дозволяє поєднати протизапальну і протимікробну дію з відновним впливом на ушкоджені ділянки. Така концепція є перспективною з огляду на потреби пацієнтів із сухою себореєю та поки що недостатньо реалізованою на вітчизняному фармацевтичному ринку. Це робить тему дослідження актуальною, оскільки дає можливість створити комплексний лікувально-профілактичний крем, що не лише усуває основні симптоми, а й сприяє пролонгованій ремісії при сухій себореї.

Мета дослідження. Розробити склад та технологію лікувально-профілактичного крему емульсійного типу «масло/вода» для корекції сухої себореї.

Завдання дослідження. Провести теоретичне обґрунтування застосування природних олій і фенольного гідрофобного препарату прополісу в складі лікувально-профілактичного крему.

Проаналізувати наявні технології та підходи до виготовлення емульсійних кремів.

Обґрунтувати оптимальний склад і концентрації компонентів.

Розробити технологічну схему одержання крему і оцінити його якісні показники.

Об'єкт дослідження. Допоміжні речовини для отримання крему, основи крему з різними допоміжними речовинами та їх співвідношенням. Лікувально-профілактичні креми емульсійного типу, що містять натуральні олії та прополіс.

Предмет дослідження. Технологічні аспекти розробки складу та властивості крему для корекції сухої себореї.

Методи дослідження. Теоретичний аналіз наукової літератури; експериментальні методи оцінки фізико-хімічних та реологічних властивостей крему; сенсорна оцінка споживчих характеристик.

Практичне значення отриманих результатів. Запропонована рецептура та технологія виготовлення лікувально-профілактичного крему можуть бути впроваджені у виробництво дерматологічних препаратів, забезпечуючи ефективне й безпечне зменшення симптомів сухої себореї та пролонговану дію на стан шкіри.

Апробація результатів дослідження і публікації. За темою роботи опубліковані тези доповіді:

1. Гуртовська А. А. Безрукавий Є. А. Використання рослинних олій для корекції сухої себореї // Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів IV Міжнародної

науково-практичної конференції (м. Харків, 25 жовтня 2024 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2024. - С. 237-238.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 63 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 7 таблицями та 6 рисунками.

Список використаних джерел містить 37 джерел, у тому числі 22 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ТА АНАЛІЗ ПРОБЛЕМИ СУХОЇ СЕБОРЕЇ І ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ КРЕМІВ

1.1. Загальна характеристика себореї та себорейного дерматиту

Себорея і себорейний дерматит є поширеними патологіями шкіри, що вражають переважно ділянки з високою концентрацією сальних залоз (шкіра голови, обличчя, верхня частина тулуба). Сама назва “себорея” (від лат. *sebum* – «сало», «жир» та грец. *rhoia* – «потік») свідчить про порушення діяльності сальних залоз, зокрема про надмірне або, навпаки, недостатнє виділення шкірного сала. Відповідно, себорейний дерматит (СД) розглядають як запальний процес на тлі цієї дисфункції, що супроводжується різними клінічними проявами: почервонінням, лущенням, свербіжем, іноді утворенням висипань [1, 11, 13, 16, 35].

Себорея може мати дві основні форми – жирна та суха (іноді виокремлюють ще змішану форму, за якої на різних ділянках шкіри може проявлятися як жирний, так і сухий тип). При жирній себорей спостерігається надмірне виділення шкірного сала, надмірний блиск шкіри і характерна схильність до запальних елементів (комедонів, акне). Суха себорея, що є предметом даного дослідження, характеризується недостатнім виділенням себуму або його порушеною структурою, внаслідок чого шкіра стає зневодненою, схильною до лущення, свербіжу та утворенню тріщин [32, 35].

Етіологічні чинники. Причини виникнення себореї та себорейного дерматиту різноманітні й часто мають комплексний характер. Серед основних можна виокремити [21, 25]:

1. Гормональні порушення. Зміни в концентрації андрогенів (тестостерон, дигідротестостерон) та естрогенів можуть спричиняти посилення або зменшення роботи сальних залоз. Хоча себорея частіше асоціюється з гіперпродукцією себуму, при сухому типі можливе зменшення секреції сальних залоз або зміна якісного складу себуму.

2. Генетична схильність. Існують дані, що схильність до себореї

передається у спадок і може бути пов'язана з особливостями будови та функціонування сальних залоз, а також із процесами регуляції клітинного метаболізму.

3. Імунні механізми. Себорейний дерматит нерідко пов'язують з надмірним зростанням дріжджових грибків роду *Malassezia*, які є умовно-патогенними мікроорганізмами шкіри. У нормальних умовах вони не завдають шкоди людині, проте при порушенні бар'єрної функції шкіри, імунного дисбалансу чи зміні складу себуму ці грибки розмножуються активніше й провокують запальну реакцію.

4. Незбалансоване харчування та гіповітаміноз. Дефіцит вітамінів (особливо жиророзчинних А, D, Е) та наявність великої кількості швидких вуглеводів у раціоні можуть негативно впливати на стан шкіри та роботу сальних залоз.

5. Стрес та психоемоційний фактор. Хронічний стрес і перевтома здатні змінювати нейрогуморальну регуляцію організму, зокрема й секрецію шкірного сала. Також стресові гормони (кортизол, адреналін) можуть сприяти зменшенню бар'єрної функції шкіри та загальному ослабленню імунітету.

6. Екологічні чинники та неправильний догляд за шкірою. Суха себорея може загострюватися в умовах різких перепадів температури, низької вологості повітря. Крім того, надмірне використання агресивних мийних засобів, пілінгів, косметики зі спиртом спричиняє ще більше висушування шкіри й порушує її ліпідний бар'єр.

Патогенез сухої себореї. При сухій себореї ключовими є дві складові патогенезу [26, 29]:

1. Зниження кількості або якості шкірного сала. Себум виконує захисну функцію, змащує епідерміс, запобігає надмірній втраті вологи та створює несприятливе середовище для ряду мікроорганізмів. Якщо утворення себуму зменшується або порушується його склад (наприклад, змінюється співвідношення жирних кислот), шкіра втрачає природний захист і стає більш сприйнятливою до мікробів, механічних подразнень і впливу навколишнього

середовища.

2. Активізація грибків роду *Malassezia*. Незважаючи на те, що при сухій себорейі кількість себуму знижена, змінений ліпідний склад може провокувати дисбаланс мікрофлори. *Malassezia* у процесі життєдіяльності виділяють ліпази, які розщеплюють шкірні ліпіди з утворенням речовин, що викликають подразнення. У результаті виникає запальна реакція: почервоніння, свербіж, лущення.

Клінічні прояви себорейного дерматиту. СД вважається однією з найпоширеніших форм хронічних запальних захворювань шкіри. Характеризується: сильним свербіжем, який погіршує якість життя й може провокувати розчухування та приєднання вторинної інфекції; лущенням різного ступеня інтенсивності, яке може бути дрібнопластинчастим (при сухій себорейі) чи великопластинчастим (при жирній); почервонінням, іноді утворенням дрібних папул або лускуватих вогнищ, що локалізуються в зонах скупчення сальних залоз: волосиста частина голови, зона брів, носогубні складки, вушні раковини, груди та спина [35].

При сухому типі зазвичай домінують лускуваті, сухі ділянки з тендітною, схильною до подразнень шкірою. Шкіра голови може надмірно лущитися, утворюються сухі лусочки (так звана “суха лупа”). З часом, якщо не проводиться корекція догляду або лікування, захисний бар’єр епідермісу ще більше слабшає, свербіж посилюється, а ризик вторинного мікробного ураження зростає.

Поширеність і соціальне значення. Себорейний дерматит трапляється в різних вікових групах (новонароджені, підлітки, дорослі, люди літнього віку). За даними ряду епідеміологічних досліджень, легкі або помірні форми себорейного дерматиту може мати від 2% до 5% дорослого населення. Ще більше людей потерпає від проявів себорейі без явних ознак дерматиту, особливо в період гормональних змін (пубертат, клімакс) [26].

Себорея та себорейний дерматит істотно впливають на якість життя пацієнтів. Постійний свербіж, лущення та естетичний дискомфорт можуть

спричиняти психологічні проблеми (зниження самооцінки, соціальна ізоляція, депресивні прояви). З огляду на високу поширеність і вплив на психоемоційний стан пацієнтів, проблема є актуальною для дерматологічної та косметологічної практики, а також фармацевтичної галузі [16, 22, 35].

Роль лікувально-профілактичних засобів при сухій себорей. Враховуючи те, що одна з головних проблем сухої себореї – це порушення бар'єрної функції епідермісу та недостатнє зволоження, важливими є:

- Відновлення ліпідного шару шкіри шляхом застосування засобів, що містять натуральні масла (наприклад, мигдальну, кокосову олії).
- Протизапальна та протигрибкова дія препаратів для зниження активності *Malassezia* та інших мікроорганізмів.
- Пом'якшення та зволоження епідермісу, що зменшує лущення, свербіж і поліпшує загальний стан шкіри.

Лікувально-профілактичні креми емульсійного типу (масло/вода) у цьому контексті є одним із найкращих рішень, адже вони поєднують у собі можливість рівномірно розподіляти необхідні активні речовини у шарі епідермісу та допомагають відновити гідроліпідну мантію.

Отже, себорея (особливо сухий тип) та себорейний дерматит як запальний процес на тлі зміненої сальної секреції й дисбалансу мікрофлори є багатофакторними порушеннями, що вимагають комплексного підходу: від корекції способу життя й харчування до застосування спеціалізованих дерматологічних препаратів. З урахуванням особливостей сухої себореї (недостатня секреція себуму, порушення бар'єрної функції), розробка лікувально-профілактичного крему, що містить натуральні масла, протизапальні й протигрибкові компоненти, а також ефективну систему консервації, є важливим напрямком фармацевтичної науки та практики.

1.2. Класифікація, патогенез та клінічні особливості сухої себореї

У дерматологічній практиці себорею здебільшого поділяють на три типи: жирну, суху та змішану. Такий розподіл ґрунтується передусім на

якісно-кількісних характеристиках виділення шкірного сала, а також на типових клінічних проявах. Жирна себорея характеризується надмірною активністю сальних залоз і надмірним виділенням себуму, тоді як сухий тип асоціюється з недостатньою кількістю або зі зміненим складом шкірного сала, що призводить до зневоднення шкіри, підвищеної чутливості та утворення лусочок. Змішана форма зустрічається рідше та поєднує елементи як надмірного, так і зниженого виділення шкірного сала на різних ділянках тіла.

Суха себорея вирізняється кількома патогенетичними складовими. Передусім вона пов'язана зі зниженням синтезу себуму або зі зміною його якісного складу. У нормі шкірне сало утворює захисну плівку на поверхні епідермісу, яка забезпечує бар'єрну функцію, перешкоджає надмірній втраті вологи та стримує розвиток умовно-патогенних мікроорганізмів. Якщо ж секреція себуму стає недостатньою або якщо в ньому порушується співвідношення жирних кислот, шкіра перестає належним чином утримувати вологу. Це спричиняє її активне зневоднення та лущення, а також робить епідерміс більш проникним для мікробів. У таких умовах дріжджові грибки роду *Malassezia*, які в нормальних кількостях присутні на шкірі кожної людини, починають розмножуватися інтенсивніше, продукуючи подразнювальні метаболіти. Це провокує запальну реакцію, і внаслідок цього звичайна сухість шкіри переростає у себорейний дерматит із характерними симптомами: свербіжем, почервонінням, утворенням лусочок та відчуттям стягнутості шкіри [7, 12].

Щодо клінічних особливостей сухої себореї, то вони найчіткіше проявляються у волосистій частині голови (у вигляді лупи, надмірного лущення й витоншення волосся) та на обличчі (зона брів, носогубні складки, ділянка за вухами). Іноді осередки можуть з'являтися на грудях, плечах або спині, проте при сухому типі частіше уражаються саме ділянки з тонкою шкірою, схильною до подразнень. У ранніх стадіях пацієнти зазвичай скаржаться на відчуття сухості, стягнутості, дрібне лущення. За відсутності належної корекції стан може ускладнитися появою виражених почервонінь,

лускуватих бляшок та інтенсивного свербіжу, особливо після контакту з агресивними косметичними засобами або під впливом несприятливих кліматичних чинників (низька вологість, вітер, перепади температур).

Окрім дефіциту шкірного сала, у патогенезі сухої себореї можуть відігравати роль імунологічні чинники, зокрема генетично обумовлена гіперчутливість до окремих компонентів мікробіому шкіри. Доведено, що наявність хронічних хвороб, порушень в ендокринній сфері або тривалий психоемоційний стрес також можуть сприяти розвитку чи загостренню себореї. Це пояснюється тим, що гормональні коливання та підвищення рівня стресових гормонів (кортизолу) послаблюють бар'єрні механізми шкіри та спотворюють регуляцію діяльності сальних залоз [7, 12].

Суха себорея, як правило, є хронічним станом із хвилеподібним перебігом, при якому спокійні періоди (ремісії) змінюються на загострення. Підтримувати ремісію можливо завдяки правильному догляду за шкірою та використанню лікувально-профілактичних засобів, що компенсують недостатню секрецію себуму, мають протизапальну й антимікробну дію, а також захищають епідерміс від негативних зовнішніх факторів. Одночасно важливу роль відіграє збалансоване харчування з достатньою кількістю вітамінів, мінералів і жирних кислот. Якщо нехтувати цими рекомендаціями, суха себорея може ускладнитися тривалим дерматитом, який в окремих випадках супроводжується вторинними інфекціями, що ще більше ускладнює лікування та погіршує стан хворого [7, 12, 26].

Таким чином, суха себорея є складним багатофакторним станом, у якому порушення ліпідного обміну шкіри поєднується із запальною реакцією та мікробним дисбалансом. Клінічні прояви можуть варіюватися від легкої сухості й помірного лущення до серйозних висипань, що значно впливають на якість життя. Комплексне розуміння патогенезу, зокрема залучення *Malassezia*, особливостей імунної відповіді та ролі ендокринних чинників, є запорукою успішного лікування й профілактики захворювання. У зв'язку з цим розробка лікувально-профілактичних кремів, що поєднують у собі

відновлення гідроліпідного балансу, протизапальну та антимікробну дію, вважається перспективним напрямом у сучасній фармації та дерматології.

1.3. Історичні та сучасні тенденції лікування себорейного дерматиту

Захворювання, пов'язані з порушеннями функції сальних залоз, відомі в медичній практиці ще з часів античності. Давньогрецькі та римські лікарі описували різні стани шкіри, що супроводжувалися надмірною сухістю, свербіжем і лущенням, проте довгий час вони не пов'язувалися зі зміною активності сальних залоз. У Середньовіччі подібні прояви шкірних хвороб, зокрема суха та жирна себорея, часто вважалися наслідком порушення «балансу гуморів» в організмі; лікування обмежувалося переважно зовнішнім застосуванням трав'яних відварів, олійних настоїв і деяких натуральних смол для пом'якшення шкіри [7, 26].

У подальші епохи, особливо з розвитком анатомії та фізіології у XVIII-XIX століттях, інтерес до природи шкірних виділень значно зріс. Медики почали визнавати роль сальних залоз у підтриманні фізіологічного стану шкіри. Однак справжній науковий прорив у розумінні себореї та себорейного дерматиту відбувся тільки в другій половині XX століття, коли стали доступні прецизійні методи дослідження ліпідного обміну, мікробіологічного складу шкіри й впливу гормонів на секрецію сальних залоз.

Із часом доведено, що надмірна або недостатня продукція себуму, а також його змінена якість можуть провокувати порушення мікробіому шкіри. Саме тоді з'явилася гіпотеза про значну роль грибків роду *Malassezia* у патогенезі себорейного дерматиту. Встановлення цього факту стало ключовим моментом, який дав поштовх для створення сучасних засобів із протигрибковими та протизапальними речовинами.

Ранні методи лікування та їх еволюція. Історично перші методи лікування себорейних уражень шкіри були переважно емпіричними. Хворим рекомендували уникати агресивного миття, використовувати олії та відвари цілющих рослин для пом'якшення й зволоження шкіри. З поширенням знань

про хімію та фармакологію у XIX-XX століттях почали з'являтися мазі та креми на основі сірки, дьогтю, саліцилової кислоти. Ці компоненти мали певну кератолітичну дію та знижували інтенсивність лущення, але одночасно могли дратувати шкіру або викликати алергічні реакції.

Згодом у XX столітті набули популярності стероїдні мазі, які швидко знімали запалення, та протигрибкові препарати (на кшталт похідних імідазолу), що пригнічували розмноження грибків роду *Malassezia*. Такі ліки й нині широко застосовують, особливо у випадках запущених форм себорейного дерматиту з інтенсивним свербіжем і поширеними вогнищами ураження. Однак довготривале використання топічних кортикостероїдів може мати негативні наслідки для шкіри (виникнення атрофії, підвищення чутливості). Тому науковці продовжують працювати над пошуком більш безпечних і водночас ефективних засобів [7, 12].

Сучасні підходи до терапії та профілактики. Сьогодні лікування себорейного дерматиту, зокрема й сухої себореї, ґрунтується на багатокомпонентному підході, який передбачає поєднання місцевих і системних методів корекції залежно від тяжкості перебігу. Загалом сучасні стратегії можна умовно поділити на такі напрями:

1. Контроль мікробіому шкіри. У багатьох пацієнтів із себорейним дерматитом (обох типів – жирного й сухого) ключову роль відіграє розмноження *Malassezia*. Тому в практиці широко застосовують протигрибкові креми та шампуні (кетоконазол, циклопірокс, піритіон цинку тощо), які знижують чисельність грибків і запобігають подальшому загостренню.

2. Протизапальна терапія. У легких випадках достатньо застосування місцевих протизапальних компонентів (наприклад, екстрактів ромашки, алое вера, пантенолу). Якщо ж запалення виражене, лікарі призначають короткі курси зовнішніх кортикостероїдних препаратів або інгібіторів кальциневрину. У випадку сухої себореї надзвичайно важливо не подразнювати додатково шкіру агресивними засобами, а застосовувати м'які (щадні) препарати.

3. Відновлення бар'єрної функції. Однією з ключових проблем при сухій себорейній дерматиті є порушення гідроліпідного балансу епідермісу. Для поліпшення стану шкіри рекомендовані лікувально-профілактичні креми з натуральними оліями (мигдальною, кокосовою, олією жожоби, ши тощо), які допомагають відновлювати ліпідний шар і знижувати трансепідермальну втрату вологи. Додаткові компоненти, такі як гліцерин, ПГ або поліетиленгліколь, можуть слугувати розчинниками для активних інгредієнтів і покращувати проникність препарату в роговий шар.

4. Корекція способу життя та харчування. Навіть найефективніші фармацевтичні препарати не зможуть повністю стабілізувати стан шкіри, якщо не усунути або хоча б зменшити вплив провокувальних чинників. Пацієнтам рекомендують збалансований раціон із достатнім вживанням білків, вітамінів і ненасичених жирних кислот (зокрема Омега-3), обмеження вживання цукру й хімічних добавок. Важливим аспектом є також керування стресом та уникнення агресивних косметичних процедур.

З огляду на те, що суха себорея пов'язана з дефіцитом шкірного сала або зміненою якістю себуму, у сучасній дерматологічній практиці все більшої популярності набувають емульсійні препарати, що містять цінні рослинні олії, окремі вітаміни, біофлавоноїди та протигрибкові компоненти. Крім того, активізуються дослідження щодо впливу прополісу та його фенольних сполук, оскільки прополіс має антимікробні, протизапальні та регенераційні властивості, які можуть бути особливо корисними при хронічних дерматозах. Ефективність таких засобів зумовлена здатністю прополісу пригнічувати низку патогенних мікроорганізмів і стимулювати захисні сили шкіри [7, 12].

Таким чином, у сучасній терапії себорейної дерматиту відбувається поступова переорієнтація від суто симптоматичних методів (зняття свербіжів та запалення) до створення комплексних лікувально-профілактичних композицій. Вони мають на меті не лише тимчасово усунути симптоми, а й відновити природні механізми регуляції діяльності сальних залоз, поліпшити мікробний баланс на поверхні шкіри та зміцнити її бар'єрні

властивості. Такий підхід є продуктивним для довготривалої профілактики рецидивів і підвищення якості життя пацієнтів із сухою себореєю.

1.4. Теоретичні основи створення емульсійних кремів

Розробка емульсійних кремів типу «масло/вода» (м/в) має тривалу історію й водночас залишається одним із найбільш актуальних завдань фармацевтичної та косметологічної галузі. Такі системи здатні забезпечити оптимальну взаємодію водної й масляної фаз, унаслідок чого активні речовини рівномірно розподіляються у структурі крему, зберігають або посилюють свою дію та можуть краще проникати у верхні шари епідермісу. У випадку лікувально-профілактичних кремів для сухої себореї роль емульсійного носія особливо важлива, оскільки він сприяє відновленню гідроліпідного балансу шкіри та створює умови для повноцінного надходження до неї активних компонентів – як зволожувальних, так і протизапальних чи протимікробних.

Структура та принципи утворення емульсій. Емульсія – це гетерогенна система, яка складається з двох взаємонерозчинних фаз (наприклад, водної та масляної), одна з яких диспергована в іншій у вигляді дрібних краплин. У системах «масло/вода» зовнішньою (безперервною) фазою є вода, тоді як внутрішня (дисперсна) – масляна. Завдяки такій будові крем зручний у використанні, швидко вбирається та водночас добре сприймається шкірою, оскільки не створює вираженої жирної плівки. Для стабілізації емульсійних систем використовують різні види емульгаторів і допоміжних речовин (емоментів, загусників тощо), які перешкоджають коалесценції краплин масла та розшаруванню системи [1, 8, 10, 14, 19].

Стабільність і фізико-хімічні властивості емульсії «масло/вода» залежать від ряду чинників: співвідношення фаз, природи ліпідної складової, типу й концентрації емульгатора, температурного режиму під час виготовлення, швидкості перемішування, рН середовища тощо. У випадку з лікувально-профілактичним кремом для корекції сухої себореї надзвичайно важливо врахувати також сумісність активних речовин із фазами емульсії, щоб

забезпечити їх оптимальну дію.

Фізико-хімічні аспекти вибору компонентів. При розробці кремів м/в для дерматологічних цілей звертають увагу на низку фундаментальних параметрів [1, 8, 10, 14, 19]:

1. Полярність олійної фази. Для засобів, призначених для сухої шкіри, доцільно використовувати натуральні олії зі збалансованим комплексом жирних кислот (олеїнової, лінолевої, ліноленової тощо). Зокрема, мигдальна та кокосова олії відомі здатністю пом'якшувати шкіру, відновлювати її ліпідний бар'єр, а також мають певну протизапальну дію. Висока якість і ступінь очищення таких олій важливі, щоб уникнути небажаних домішок і подразнень.

2. Роль емульгаторів. Для формування стабільної емульсії «масло/вода» потрібен достатній рівень емульгувальної активності. Часто застосовують неіоногенні та амфотерні емульгатори, здатні забезпечувати стійку структуру при широкому діапазоні рН. Іноді поєднують кілька емульгаторів, щоб покращити реологічні властивості (в'язкість, текучість) та сенсорні характеристики крему.

3. Водна фаза та зволожувальні компоненти. Для лікувально-профілактичних кремів, спрямованих на подолання надмірної сухості, важливо вводити речовини, що здатні утримувати воду у роговому шарі: гліцерин, ПГ, ПЕО-400 та інші гідрофільні агенти. Вони можуть діяти не лише як зволожувальні чинники, а й як розчинники для певних активних інгредієнтів, наприклад, ФГПП чи парагідроксибензоатів (консервантів).

4. Активні компоненти. У контексті сухої себореї вагоме значення має включення речовин із протизапальними, протимікробними та регенеративними властивостями. Прополіс, завдяки високому вмісту фенольних сполук, має яскраво виражений антисептичний і загоювальний ефект. У поєднанні з натуральними оліями, що живлять і пом'якшують епідерміс, він може успішно сприяти зменшенню проявів себореї, особливо якщо ці речовини правильно розподілені між водною та масляною фазами.

5. Система консервації. Для кремів, що містять водну фазу, є обов'язковим використання консервантів, щоб запобігти росту бактерій, грибків і плісняви. Метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат – класичні приклади парабенів, які відзначаються широким спектром антимікробної дії. Важливо, щоби вони були сумісні з іншими інгредієнтами й ефективно розподілялися у фазах емульсії. Введення їх у розчиненому вигляді (наприклад, у гліцерині чи ПГ) полегшує рівномірне змішування з основною масою крему.

Біофармацевтичні переваги емульсій м/в у лікувальних кремах.

Фармакологи та дерматологи давно визнають переваги саме кремів м/в порівняно з іншими формами (мазями, пастами чи гелями) [1, 19]:

- Комфорт для користувача. Креми швидко вбираються, не утворюють на шкірі жирного блиску та забезпечують відчуття зволоження. Це є дуже важливим аспектом для пацієнтів, особливо якщо крем наноситься на обличчя чи волосяну частину голови.
- Глибше проникнення водорозчинних активних речовин. Завдяки наявності води як зовнішньої фази підвищується біодоступність тих компонентів, які краще розчиняються у воді. Водночас масляна фаза утримує на шкірі плівку, що допомагає пролонгувати дію ліпофільних і частково гідрофільних компонентів.
- Розширена можливість поєднання інгредієнтів. У системах «масло/вода» доцільно вводити складні комплекси активних речовин різної природи (гідрофільні, ліпофільні, амфіфільні), досягати їх сумісності й підвищувати загальний терапевтичний ефект.

Значення у контексті сухої себореї. При сухій себореї часто наявне різке зменшення або відсутність належного виділення себуму, що призводить до підвищеної втрати вологи через епідерміс. Емульсійний крем м/в здатен відновлювати водно-ліпідну мантію шкіри завдяки вмісту олійної фази та допоміжних зволожувальних речовин, водночас він легко розподіляється на поверхні, не викликаючи додаткового подразнення чи відчуття «обтяження»

шкіри. Крім цього, додавання в рецептуру компонентів із протизапальною та протигрибковою дією (фенольних екстрактів прополісу, ефірних олій, вітамінів тощо) допомагає блокувати розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів і стримувати запальний процес [14, 19].

Таким чином, створення крему типу м/в для лікування й профілактики сухої себореї базується на поєднанні наукових даних про ліпідний обмін шкіри, сучасних технологічних прийомів емульгування та принципах оптимальної доставки активних компонентів до рогового шару епідермісу. Міцність емульсії, її органолептичні характеристики, сумісність інгредієнтів і їх терапевтична ефективність є ключовими критеріями в розробці такого роду препаратів. Це дає можливість створювати збалансовані формули, що забезпечать помітне покращення стану при сухій себореї та сприятимуть тривалій ремісії захворювання.

1.5. Використання природних олій та продуктів бджільництва при корекції сухої себореї

В останні десятиріччя в галузі дерматології та косметології спостерігається підвищений інтерес до природних компонентів, здатних одночасно відновлювати бар'єрну функцію шкіри та виявляти антибактеріальну або протизапальну дію. Перевага таких інгредієнтів полягає в їхній мультифакторній активності, порівняно низькій токсичності та кращій біосумісності. Особливо актуальними для розробки лікувально-профілактичних засобів проти сухої себореї є натуральні олії (зокрема мигдальна й кокосова) та деякі продукти бджільництва, серед яких особливо виділяють прополіс [13].

У наукових публікаціях мигдальну олію часто згадують як «біологічно м'який» емомент, багатий на ненасичені жирні кислоти (олеїнову, лінолеву). Ці ліпіди є важливими для підтримки гідроліпідної мантії та посилення бар'єрної функції шкіри, що потерпає від сухості й лущення. Окрім того, низка досліджень указує на здатність мигдальної олії зменшувати подразнення та

покращувати еластичність епідермісу. Це особливо цінно для пацієнтів із сухою себореєю, коли шкіра не здатна самостійно утримувати оптимальний рівень вологості. На додачу, присутність у мигдальній олії вітаміну Е та фітостеролів може позитивно впливати на процеси регенерації, знижуючи ризик появи мікротріщин і вторинних інфекцій.

Кокосову олію тривалий час використовували як традиційний засіб для догляду за волоссям та шкірою в регіонах тропічного клімату. Сучасні наукові публікації підтверджують її цінність у дерматологічних застосуваннях. Завдяки високому вмісту лауринової кислоти кокосова олія проявляє виразну антимікробну активність проти низки грампозитивних бактерій і деяких грибкових патогенів, одночасно зміцнюючи ліпідний шар епідермісу. У контексті сухої себореї це особливо важливо, адже запалення може ускладнюватися приєднанням вторинної мікрофлори. Наявні дані свідчать, що кокосова олія в складі емульсійних кремів пом'якшує шкіру, помірно зменшує трансепідермальну втрату води та може підвищувати ефективність інших біоактивних сполук, розчинених у ній чи введенних паралельно [13, 14, 19].

Ще одним природним інгредієнтом, який привертає увагу науковців і розробників косметичних та фармацевтичних засобів, є прополіс, а саме ФГПП. У традиційній медицині продуктами бджільництва (медом, воском, прополісом) користувалися віддавна для обробки ран, пом'якшення шкіри, боротьби з інфекціями. Сучасні дослідження прополісу фокусуються на його фенольних сполуках, що дають змогу виявляти широкий спектр біологічної активності: антибактеріальної, протигрибкової, протизапальної та антиоксидантної. Завдяки цьому прополіс розглядають як перспективний компонент у створенні препаратів для корекції різних дерматологічних розладів, включно з себорейним дерматитом. При сухій себореї дуже важливо обмежити розмноження грибків роду *Malassezia* і водночас захистити подразнену шкіру від вторинних мікробних чинників. Фенольні сполуки прополісу можуть пригнічувати ріст цих патогенів і сприяти відновленню пошкодженого епідермісу. Водночас прополіс, особливо в гідрофобній формі,

добре поєднується з ліпідними фазами кремів і може забезпечувати пролонгований ефект завдяки поступовому вивільненню діючих речовин.

У літературі зустрічаються дані про доцільність використання прополісу в комплексі з іншими натуральними оліями: мигдальною, кокосовою, олією ши чи аргановою. Вважається, що вони підсилюють дію один одного: рослинні олії пом'якшують і зволожують шкіру, а прополіс забезпечує протизапальний та антимікробний захист. У підсумку пацієнти відзначають зменшення лущення, свербіж, а також поліпшення зовнішнього вигляду шкіри.

Слід зауважити, що останніми роками збільшується кількість робіт, присвячених саме комбінованим складам із рослинними оліями та продуктами бджільництва. Дослідники наголошують на необхідності ретельного контролю якості вихідної сировини, оскільки біоактивні сполуки прополісу та олій можуть виявляти різну стабільність залежно від умов зберігання й технологічного процесу. Крім того, при введенні прополісу в терапевтичних концентраціях варто враховувати індивідуальну чутливість (рідкі, але можливі випадки алергічних реакцій), тому належний підбір допоміжних речовин, правильне емульгування й відповідне регулювання рН формули є необхідними для оптимального результату [1, 8, 10, 14, 19].

Отже, літературні джерела свідчать про високу терапевтичну перспективність поєднання мигдальної та кокосової олій із прополісом для корекції себореїних уражень шкіри. Такі комбінації можуть забезпечити не лише зволожувальну й пом'якшувальну дію, а й мають протизапальний, антимікробний ефект, що є особливо цінним для пацієнтів із сухою себореєю. На цих наукових засадах і базується подальша розробка лікувально-профілактичного крему емульсійного типу, де вдало поєднані природні та синтетичні компоненти для забезпечення ефективності та безпеки під час довготривалого застосування.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Розглянуто фундаментальні аспекти сухої себореї та себорейного дерматиту з акцентом на патогенез, клінічні особливості та сучасні підходи до лікування. Суха себорея є багатокомпонентним розладом, при якому порушується робота сальних залоз, а зниження або змінена якість шкірного сала призводить до зневоднення й подразнення шкіри. Крім того, вагоме значення має дисбаланс мікрофлори, зокрема надмірне розмноження дріжджових грибків роду *Malassezia*, що провокують запальні реакції.

2. Вивчення сучасних лікувально-профілактичних заходів показало, що найефективніший підхід до корекції сухої себореї базується на поєднанні відновлення бар'єрної функції шкіри та контрольованого впливу на мікробіом. При цьому вагому роль відіграють природні олії та продукти бджільництва, здатні водночас поліпшувати зволоження епідермісу й пригнічувати ріст патогенів. Зокрема, мигдальна олія та кокосова олія довели ефективність у пом'якшенні й захисті шкіри, а ФГПП – у якості антисептичної та протизапальної складової.

3. Емульсійні креми типу «масло/вода» є оптимальними для лікувально-профілактичного застосування при сухій себореї: вони дають змогу об'єднати водорозчинні й ліпофільні інгредієнти в одну систему, покращуючи їх біодоступність і пролонговану дію; така форма не обтяжує шкіру, легко розподіляється й швидко вбирається, не створюючи дискомфорту; оптимально підібрані олії та гідрофільні розчинники (гліцерин, ПГ або ПЕО-400) забезпечують збалансоване зволоження та одночасно виконують функцію розчинників для активних речовин і консервантів.

4. Розробка лікувально-профілактичного крему емульсійного типу «масло/вода» з включенням мигдальної й кокосової олій, а також ФГПП. Такий крем має високі перспективи не лише з точки зору поліпшення стану сухої шкіри, але й як допоміжний засіб у комплексній терапії й профілактиці себорейного дерматиту.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

У цій роботі об'єктами дослідження виступали компоненти основ м'яких лікарських форм, готові основи, допоміжні речовини (неводні розчинники, консерванти, масла, емульгатори тощо), а також фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), який застосовувався як біологічно активний інгредієнт для створення м'яких лікарських форм.

Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП, РП № UA/4505/01/01, наказ МОЗ України № 337 від 07.06.2011 р.). Діюча речовина.

Мигдальна олія. Сировина: отримується з ядер солодкого мигдалю (*Prunus dulcis*). Основний жирнокислотний склад: олеїнова кислота (переважно 60-70%), лінолева кислота (20-30%), невелика кількість насичених кислот (пальмітинова, стеаринова). Зовнішній вигляд: прозора рідина світло-жовтого кольору із слабким горіховим запахом. Густина: у межах 0,910-0,920 г/см³ при 20 °С. Температура застигання: приблизно від мінус 15 до мінус 20 °С (залежно від сорту). Кислотне число: зазвичай не більше 2-3 мг КОН/г для якісної олії. Перекисне число: низьке при правильному зберіганні (менше 5 ммоль/кг). Біологічно активні компоненти: вітамін Е (токоферолі), фітостеролі, токотрієноли (у невеликих кількостях). Дія: пом'якшує й зволожує шкіру, легко всмоктується, не залишаючи жирного блиску, містить антиоксиданти.

Кокосова олія. Сировина: отримується з копри (висушеної м'якоті) кокосових горіхів (*Cocos nucifera*). Основний жирнокислотний склад: лауринова кислота (приблизно 40-50%), миристинова кислота (до 20%), пальмітинова кислота (близько 8-10%), каприлова та капринова кислоти (в сумі 10-15%), невелика кількість олеїнової кислоти. Фізико-хімічні властивості: при кімнатній температурі може бути твердою (білий або кремовий жир) або розтопленою світло-жовтою рідиною (вище ~25 °С). Густина: близько 0,915-0,920 г/см³ при 25 °С у рідкому стані. Температура

плавлення: приблизно 23-26 °С. Кислотне число: якісна кокосова олія має показник не більше 4-5 мг КОН/г. Перекисне число: має бути низьким (не більше 5 ммоль/кг), що свідчить про свіжість і якість. Біологічно активні компоненти: невеликі кількості токоферолів, поліфеноли, відповідальні за специфічний запах, може містити невелику кількість вітамінів групи В. Косметична дія: завдяки високому вмісту лауринової кислоти виявляє протимікробну активність, пом'якшує шкіру, зменшує трансепідермальну втрату вологи, створює захисну плівку на поверхні епідермісу.

Гліцерин. ДФУ 2.0, Том 2, с. 162-164. Гідрофільний неводний розчинник [3].

Пропіленгліколь (ПГ). ДФУ 2.0, Том 2, с. 563-564. Гідрофільний неводний розчинник [3].

Поліетиленоксид-400 (Макрогол-400, ПЕО-400). ДФУ 2.0, Том 2, с. 424-427. Гідрофільний неводний розчинник [3].

Поліетиленгліколь-37-стеарат (поліетиленоксид-37-стеарат, макроголу-37-стеарат, ПЕО-37-стеарат). European Pharmacopoeia. 10rd ed [22].

Моногліцериди дистильовані (МГД). European Pharmacopoeia. 10rd ed. Емульгатор першого роду. Емульгатор другого роду [22].

Гліцерину моностеарат (МСТ). European Pharmacopoeia. 10rd ed. Емульгатор другого роду [22].

Полісорбат-80. European Pharmacopoeia. 10rd ed. Емульгатор першого роду [22].

Метилпарагідроксибензоат. ДФУ 2.0, Том 2, с. 444-446 [3].

Пропілпарагідроксибензоат. ДФУ 2.0, Том 2, с. 567-568 [3].

Вода очищена ДФУ 2.0, Том 2, с. 129-132. Розчинник, компонент водної фази [3].

2.2. Методи дослідження

У процесі виконання роботи застосовувалися сучасні технологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні методи дослідження, які забезпечують

оцінку зразків вихідних речовин і готових лікарських форм.

Визначення колоїдної стабільності (для емульсійних систем). Для тестування використовували лабораторну центрифугу з набором пробірок, ртутний термометр із діапазоном вимірювань від 0 до 100 °C з ціною поділки 1 °C, секундомір і водяну баню.

Пробірки заповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9 г) зразками для дослідження, забезпечуючи різницю мас пробірок із препаратом не більше 0,02 г, і зважували з точністю до 0,01 г. Потім пробірки занурювали у водяну баню з температурою $(42,5 \pm 2,5)$ °C на 20 хвилин, після чого насухо витирали зовнішню поверхню і поміщали у гнізда центрифуги. Центрифугування проводили протягом 5 хвилин зі швидкістю 6000 об/хв, при цьому відносна сила центрифугування становила приблизно 5000 g.

Зразок визнавали стабільним, якщо після центрифугування у пробірках не спостерігалось розшарування. У разі виявлення розшарування або осаду хоча б в одній пробірці аналіз повторювали з новими порціями. Якщо під час повторного тесту хоча б одна пробірка демонструвала розшарування, зразок визнавали нестабільним.

Визначення термостабільності емульсійних систем. Для проведення дослідження використовували 5-6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки заповнювали 8-10 мл досліджуваних зразків та розміщували в термостат марки ТС-80М-2 при температурі $(42,5 \pm 2,5)$ °C на 7 діб.

Після цього пробірки переносили на 7 діб у холодильник з температурою (6 ± 2) °C, а потім витримували при кімнатній температурі протягом 3 діб.

Стабільність оцінювали візуально: якщо в жодній із пробірок не спостерігалось розшарування, зразок вважали термостабільним.

Дослідження осмотичних властивостей. Осмотичні властивості експериментальних основ досліджували методом діалізу через напівпроникну мембрану. На нижній отвір внутрішнього циліндра діалізаційної камери кріпили напівпроникну мембрану (целофанова плівка марки В-8079,

вироблена Черкаським заводом хімічного волокна, ГОСТ 7730-89).

На поверхню мембрани, площею приблизно 2000 мм² (при діаметрі циліндра 50 мм), рівномірним шаром наносили близько 10,0 г зразка. Внутрішній циліндр із нанесеним зразком занурювали в діалізну камеру, попередньо заповнену певною кількістю очищеної води.

Масу внутрішніх циліндрів вимірювали кожні 60 хвилин до досягнення постійної маси, використовуючи аналітичні ваги з точністю до 0,001 г. Перед зважуванням зовнішню поверхню циліндра ретельно витирали. Експеримент проводили при температурі $34,0 \pm 1,0$ °C за допомогою термостату ТС-80М-2. Об'єм очищеної води в діалізній камері регулярно доводили до початкового рівня. Кількість рідини, що поглиналася, визначали за різницею мас між послідовними зважуваннями.

Реологічні дослідження. Реологічні характеристики вивчали за допомогою приладу «Rheotest-2» (Німеччина), що є ротаційним віскозиметром з коаксіальними циліндрами. Цей прилад застосовується для визначення динамічної в'язкості ньютонівських рідин, а також для комплексного аналізу реологічних властивостей неньютонівських систем. Для останніх будували реограму – криву текучості, яка відображає залежність дотичної напруги зсуву (τ_r) від градієнта швидкості зсуву (D_r). На основі кривої текучості визначали тип течії системи, екстрапольоване граничне напруження зсуву, тиксотропні властивості тощо.

Дослідження виконували при кімнатній температурі, яку вимірювали лабораторним термометром із ціною поділки 0,1 °C. Температурний режим підтримували за допомогою ультратермостату, що входить у комплект реотесту.

Для аналізу брали близько 30 г зразка, який поміщали у ємність зовнішнього нерухомого циліндра. Потім циліндр закріплювали на станині приладу і встановлювали в нього внутрішній рухомий циліндр, у результаті чого досліджувана основа заповнювала кільцевий проміжок між коаксіальними циліндрами.

При різних швидкостях обертання внутрішнього циліндра фіксували показники індикатора приладу. Вимірювання проводили на кожному ступені швидкості з витримкою протягом 15 секунд, поступово збільшуючи швидкість обертання і потім зменшуючи її в зворотному порядку. На максимальній швидкості обертання систему витримували 1 хвилину, після чого реєстрували напругу зсуву.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Детально розглянуто характеристики діючих та допоміжних речовин, які застосовувалися під час виконання експериментальної частини дослідження. Зокрема, наведено їхній склад, фізико-хімічні властивості, функціональне призначення, а також обґрунтовано доцільність використання цих компонентів для створення м'якої лікарської форми.

2. Описано методи фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень, які застосовувалися під час розроблення складу крему, призначеної для лікування сухої себореї. Зокрема, розглянуто підходи до оцінки стабільності, в'язкості, осмотичних властивостей, термостабільності та інших показників, які забезпечують оптимальну ефективність, безпеку та зручність використання лікарської форми.

РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КРЕМУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ СУХОЇ СЕБОРЕЇ

3.1. Поширеність сухої себореї

Себорея загалом, і зокрема суха її форма, залишається одним із найпоширеніших дерматологічних розладів як у світі, так і в Україні. За різними оцінками, клінічні прояви себореї (у широкому розумінні) можуть сягати до 3-5% серед дорослого населення. Водночас сухий тип себореї, хоча й трапляється дещо рідше за жирну форму, в останні роки привертає все більшу увагу як через зростання кількості пацієнтів із хронічно сухою та схильною до лущення шкірою, так і через тенденцію до збільшення випадків себорейного дерматиту, резистентного до стандартних методів лікування.

В Україні, за узагальненими даними дерматологічних відділень та профільних клінік, симптоми сухої себореї відзначають близько 1-2% пацієнтів, які звертаються по спеціалізовану допомогу. До цієї статистики входять як легкі, так і помірні форми захворювання, які не завжди кваліфікуються як себорейний дерматит, але мають прояви, характерні для порушень функції сальних залоз (стійка сухість, лущення, свербіж, схильність шкіри до подразнень). При цьому у великих містах (Київ, Львів, Одеса та ін.) реєструють дещо вищий відсоток звернень, що може бути пов'язано із кращою доступністю медичних послуг, а також зі стресовими факторами урбанізованого середовища, які здатні посилювати або провокувати себорею.

Уплив сезонних кліматичних коливань на поширеність сухої себореї в Україні також заслуговує на увагу. Взимку, коли характерні низькі температури й знижена вологість у приміщеннях (через опалення), в пацієнтів частіше спостерігають загострення сухості шкіри, у тому числі в ділянках зі схильністю до себореї. У літній період, хоча температура доволі висока, інколи надмірна дія ультрафіолету та різкі перепади вологості можуть провокувати подразнення епідермісу та поглиблювати дисфункцію сальних залоз. Клініцисти вказують на те, що чимало хворих, які страждають на легкі форми

сухої себореї, відтермінують звернення до лікаря, допоки не з'являються більш виражені симптоми – масштабне лущення, свербіж, почервоніння або значний естетичний дискомфорт.

Окрім сезонного чинника, статистичні спостереження свідчать про поступове «омолодження» аудиторії, яка потерпає від сухої себореї. Якщо раніше вважалося, що вона переважно зустрічається в осіб середнього та старшого віку, то тепер зростає частка пацієнтів молодого віку (20-30 років), які скаржаться на стійку сухість та чутливість шкіри, а також на періодичне лущення в себорейних зонах (обличчя, волосяна частина голови). Фахівці пов'язують таку тенденцію з низкою факторів: змінами способу життя, збільшеною частотою стресових ситуацій і коливаннями гормонального фону, а також впливом агресивних косметичних процедур і використанням невідповідних засобів для догляду за шкірою [5, 8, 9].

Іще одним важливим моментом, який впливає на поширеність сухої себореї, є загальний стан здоров'я населення. Пацієнти з хронічними ендокринними порушеннями (захворювання щитоподібної залози, дисфункція статевих гормонів), автоімунними чи метаболічними хворобами можуть бути більш схильними до розвитку різних форм себореї, зокрема й сухої. Недостатнє вживання вітамінів (А, D, Е) та мінералів також чинить негативний вплив на бар'єрні функції епідермісу та роботу сальних залоз.

В Україні залишається певна проблема з офіційною звітністю, оскільки багато пацієнтів зі слабковираженими симптомами можуть не звертатися до дерматологів, надаючи перевагу самолікуванню чи поодиноким консультаціям в аптеках. Це може дещо занижувати фактичні показники поширеності сухої себореї в національній статистиці. Попри це, опосередковані дані з аптекних мереж (зростання попиту на спеціалізовані шампуні, дерматологічні креми проти лущення та свербіжу) вказують на те, що проблема має суттєве поширення [5, 8, 9].

Таким чином, при аналізі ситуації в Україні можна дійти висновку, що суха себорея, хоч і не є найбільш поширеним різновидом себорейних

порушень, помітно впливає на якість життя пацієнтів та вимагає ефективних методів лікування та профілактики. Особливо це стосується осіб молодого та середнього віку в умовах постійного стресу, нестабільного гормонального фону та дефіциту вітамінів. З огляду на загальносвітові тенденції й українські реалії, перспективним напрямом є впровадження комплексних підходів, які поєднують використання лікувально-профілактичних кремів на основі натуральних олій і біологічно активних речовин, корекцію способу життя та своєчасну діагностику можливих супутніх чинників розвитку себореї.

3.2. Аналіз препаратів для корекції сухої себореї

На сучасному фармацевтичному ринку представлено різноманітний асортимент засобів для лікування та профілактики себорейних уражень шкіри. Водночас, якщо йдеться про суху себорею, то кількість спеціалізованих препаратів, орієнтованих саме на зволоження, пом'якшення та відновлення ліпідного бар'єра, є відносно меншою порівняно з продуктами для жирного типу себореї. Існуючі засоби можна умовно поділити на кілька категорій залежно від їх призначення, механізму дії й форми випуску [5, 9].

Першу категорію складають протигрибкові та протизапальні препарати, які зазвичай пропонуються у формі кремів, мазей або лосьйонів. Основною метою їх застосування є контроль розмноження дріжджових грибків роду *Malassezia*, що провокують запальний процес і посилюють лущення. Серед активних речовин у таких засобах найчастіше використовують кетоконазол, циклопірокс, піритіон цинку, біфоназол тощо. Ці препарати добре показали себе при себореї, проте можуть бути недостатньо ефективними саме для корекції вираженої сухості, оскільки їх формули нерідко зосереджені на подавленні грибкової флори, а не на повноцінному відновленні гідроліпідної мантії. До того ж деякі з них містять у складі спирти чи інші дратівливі компоненти, що можуть додатково висушувати шкіру [5, 9].

Друга категорія – стероїдні зовнішні засоби, які призначаються переважно за наявності яскраво вираженого запалення. Такі препарати швидко

усувають свербіж та еритему, пригнічують вироблення прозапальних цитокінів. Проте довготривале використання топічних кортикостероїдів може призвести до побічних реакцій (атрофії шкіри, змін пігментації, ризику «звикання»), що є особливо небажаним у випадках хронічного перебігу захворювання. При сухій себорей, де ключове значення має відновлення вологи та ліпідного бар'єра, призначення кортикостероїдів обмежується короткими курсами при загостреннях і потребує ретельного контролю дерматолога [5, 9].

Наступний блок становлять лікувальні шампуні (із протигрибковим і протизапальним ефектом), які зазвичай рекомендуються при ураженнях волосистої частини голови. Вони можуть містити кетоконазол, сульфід селену, цинк піритіон, а також різні екстракти рослин. Такі засоби ефективно очищують шкіру голови, зменшують кількість *Malassezia*, але знову ж таки не завжди враховують потребу в глибокому зволоженні. Багато шампунів від себорей розроблені переважно для жирного типу лупи й містять агресивні ПАР (поверхнево-активні речовини), що можуть поглиблювати сухість та посилювати подразнення.

Окрему нішу посідають емульсійні, зволожувальні та відновлювальні креми, спрямовані на підтримання бар'єрної функції шкіри. На відміну від «вузькоспеціалізованих» протигрибкових препаратів, вони містять натуральні олії, кераміди, гіалуронову кислоту, сечовину чи інші пом'якшувальні та зволожувальні інгредієнти. У контексті лікування саме сухої себорей такі засоби мають низку переваг: забезпечують захист від зневоднення, можуть мати помірний протизапальний та заспокійливий ефекти, одночасно живлячи шкіру. Однак у багатьох випадках їм бракує компонентів, які б активно впливали на грибкову мікрофлору, тож при виражених себорейних ураженнях дерматологи призначають їх переважно як допоміжні або підтримувальні засоби [5, 9].

У рамках фармацевтичного ринку України зростає також пропозиція продуктів на основі натуральних олій і рослинних екстрактів, серед яких

виділяють мигдальну, арганову, кокосову, олію ши, екстракти ромашки, календули, звіробою тощо. Ці компоненти відомі своїми зволожувальними та регенеративними властивостями, а також потенційною антиоксидантною дією. Проте варто мати на увазі, що не всі такі продукти проходять стандартизацію щодо вмісту біологічно активних речовин. Відповідно, їх ефективність може бути нерівномірною, а деякі рослинні олії чи екстракти можуть викликати індивідуальні реакції гіперчутливості.

Окремо слід зазначити про препарати з продуктами бджільництва (мазі, настоянки, бальзами), які містять фенольні сполуки прополісу з вираженою антимікробною та протизапальною дією. На ринку України представлені переважно монопрепарати або комбіновані мазі «прополіс + інші трави», що застосовуються при пошкодженнях шкіри, дерматитах тощо. Водночас саме цілеспрямованих кремів або емульсій, розроблених для лікування сухої себореї з додаванням прополісу, все ще відносно небагато. Вони здебільшого пропонуються виробниками натуральної косметики чи аптечного сегмента, але часто мають недосконалу емульсійну структуру або обмежений термін зберігання через недостатню систему консервації [5, 9].

Таким чином, проведений аналіз демонструє певний розрив між потребами пацієнтів із сухою себореєю та наявними пропозиціями на українському ринку. З одного боку, широко представлені засоби з протигрибковим компонентом, що добре підходять для жирної себореї, але можуть недостатньо розв'язувати проблему зневоднення та дефіциту ліпідів на шкірі. З іншого боку, існують якісні зволожувальні креми з натуральними оліями, котрі не містять додаткових антимікробних або протизапальних речовин, а отже, працюють лише в напрямі поліпшення гідратації, але не впливають комплексно на етіопатогенез себореї. Прополісні препарати, попри їх перспективність, часто представлені у вигляді спиртових настоянок або мазей з обмеженим спектром застосування.

Така ситуація обґрунтовує необхідність розробки збалансованого лікувально-профілактичного крему емульсійного типу «масло/вода», який би

поєднував у собі:

- натуральні олії (мигдальну, кокосову) для відновлення ліпідного шару та поліпшення зволоження;
- фенольні сполуки прополісу як активний фармацевтичний інгредієнт із протимікробною та протизапальною дією;
- ефективну систему консервації (парагідроксибензоати), що забезпечить стабільність і безпечність продукту під час зберігання.

Саме такий комплексний підхід може допомогти скоротити прогалину, яку наразі спостерігають у фармацевтичному сегменті засобів для корекції сухої себореї, та надати пацієнтам ефективний і водночас делікатний у застосуванні продукт.

3.3. Сучасні технології кремів емульсійного типу масло/вода

У фармацевтичній та косметичній галузях емульсії типу «масло/вода» (м/в) залишаються однією з найпопулярніших форм для виготовлення кремів, особливо якщо метою є водночас пом'якшувати шкіру, утримувати вологу та доставляти активні компоненти у верхні шари епідермісу. Ефективність і стабільність таких емульсій залежить від низки технологічних факторів, кожен із яких потребує ретельного контролю.

Насамперед важливе значення має підбір якісної олійної фази. Олії, жири та воски, які виступають внутрішньою фазою, повинні бути сумісними з емульгатором і мати відповідні фізико-хімічні властивості (температура плавлення, кислотне число, індекс полярності). Для лікувально-профілактичних кремів, що орієнтовані на сухий тип себореї, великого значення набуває вміст біологічно активних ліпідів. Мигдальна та кокосова олії, які здатні відновлювати ліпідний бар'єр, водночас потребують ретельного контролю якості, адже навіть незначне підвищення показників перекисного числа чи залишкової вологи може призвести до погіршення органолептичних та стабілізаційних характеристик майбутнього крему.

Водночас водна фаза, котра зазвичай слугує зовнішнім середовищем для

системи «масло/вода», має бути підготовлена відповідно до вимог фармакопейних стандартів. Вода очищена забезпечує базу для розчинення гідрофільних речовин, зокрема консервантів, регуляторів рН, зволожувальних агентів (гліцерину, ПГ чи ПЕО-400). Дотримання регламентованої температури нагрівання водної фази особливо актуальне: висока температура не лише сприяє повнішому розчиненню деяких компонентів, але й впливає на емульгатор, допомагаючи йому змінити структуру для кращого покриття краплинок масла.

Ще одним критичним аспектом технології є вибір та дозування емульгаторів. Сучасні підходи передбачають використання неіоногенних, амфотерних або комбінованих систем (наприклад, поєднання неіоногенного емульгатора та ко-емульгатора, такого як жирний спирт), щоб досягти стійкої емульсії з потрібним рівнем в'язкості й стабільністю при зберіганні. Правильне співвідношення гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) дає змогу значною мірою запобігти агрегації краплин олійної фази та подальшому розшаруванню. У лікувальних кремах, що включають активні фармацевтичні інгредієнти, формуляр також передбачає перевірку можливих хімічних взаємодій між емульгатором та цими речовинами, адже навіть незначні коливання рН або форми іонів можуть спричинити нестабільність.

Важливим технологічним етапом є емульгування та гомогенізація. Сучасне обладнання дає змогу забезпечувати тонкодисперсне змішування фаз із заданим розміром крапель (часто в діапазоні від 0,1 до кількох мікрметрів). Дрібні розміри краплин олійної фази збільшують площу взаємодії з емульгатором, що поліпшує рівномірність розподілу активних речовин. Високообертальні міксери, гомогенізатори, системи з ротор-статором дають змогу регулювати не лише ефективність диспергування, а й густину та «відчуття» готового крему. Водночас недоцільно перевищувати рекомендовану швидкість чи тривалість перемішування, оскільки надлишкове механічне навантаження може спричинити надмірне «розбиття» системи та потенційно призвести до обернення фаз.

Крім емульгатора, на стабільність впливає система консервації, особливо якщо готовий продукт зберігатиметься при кімнатній температурі впродовж кількох місяців чи довше. Метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які часто використовують у рецептурах кремів м/в, належать до перевірених і поширених консервантів із широким спектром антимікробної активності. З огляду на те, що вони розподіляються між водною та олійною фазами, у сучасних технологіях зазвичай рекомендують попередньо розчинити в органічному розчиннику. Це дає змогу уникнути локального перевищення концентрації, досягти рівномірного розподілу в системі та стабілізувати самі консерванти на період зберігання.

Оскільки при сухій себорейі особливо важливим є вплив активних компонентів на мікрофлору шкіри, у технологічному процесі враховують специфіку введення фенольних екстрактів прополісу. Прополіс у гідрофобній формі (екстракт, збагачений на фенольні сполуки) часто має схильність до швидкого окиснення та зміни фізико-хімічних характеристик при тривалому зберіганні. Тому в сучасних методах передбачають суворо дозоване додавання екстракту при остаточному змішуванні фаз при відповідній температурі.

Загалом, сучасні технології створення кремів м/в – це поєднання оптимально підібраної рецептури (співвідношення фаз, емульгаторів, активних інгредієнтів) і регламентованого технологічного процесу (температурного режиму, швидкості перемішування, контролю консистенції). При виготовленні лікувально-профілактичного крему для корекції сухої себорейі саме гармонійна взаємодія цих чинників забезпечує ефективну дію олій, прополісу та консерваційної системи, а також тривалу стабільність продукту. Такий комплексний підхід дає змогу досягти задовільних показників мікробіологічної чистоти, приємної сенсорної текстури та вираженого клінічного ефекту при зовнішньому застосуванні.

3.4. Теоретичне обґрунтування вибору компонентів крему

3.4.1. Вибір олійної фази

Олійна фаза в емульсійному кремі «масло/вода» виконує одразу дві ключові функції: забезпечує структурну стабільність емульсії та слугує джерелом ліпідних речовин, необхідних для відновлення бар'єрної функції шкіри. У контексті лікувально-профілактичного крему для корекції сухої себореї доцільним є використання саме натуральних рослинних олій, які здатні компенсувати дефіцит шкірного сала та поліпшувати живлення епідермісу.

Мигдальна олія вирізняється високим вмістом мононенасичених жирних кислот, передусім олеїнової, а також деякими кількостями лінолевої та ліноленової кислот. Такий склад надзвичайно важливий для сухої себореї, коли природний ліпідний шар шкіри послаблений або майже відсутній. Мигдальна олія має помірну комедогенність, завдяки чому не блокує пори та не спричиняє подальшого порушення обміну речовин у поверхневих шарах шкіри. Крім того, вона добре переноситься більшістю пацієнтів, що знижує ризик подразнень. У рецептурах емульсійних кремів мигдальна олія також поліпшує сенсорні властивості продукту – робить його ніжним на дотик, легко розподілюваним і з приємною текстурою. Для досягнення лікувально-профілактичного ефекту при сухій себореї оптимальною є концентрація мигдальної олії в межах 10-15% мас. (залежно від додаткових компонентів). Така кількість дозволяє наситити препарат корисними ліпідами та водночас зберегти збалансовану консистенцію без надмірного “обтяження” крему.

Кокосова олія, на відміну від мигдальної, містить переважно насичені жирні кислоти, зокрема лауринову, яка відома своїми вираженими антимікробними властивостями. Це є суттєвою перевагою при корекції сухої себореї, яка часто ускладнюється грибковою або бактеріальною супутньою мікрофлорою. Оскільки при себорейному дерматиті важливо відновити ліпідний баланс і водночас гальмувати розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, включення кокосової олії до складу крему стає закономірним

рішенням. Крім того, кокосова олія пом'якшує епідерміс і помірно зменшує трансепідермальну втрату води, що сприятливо впливає на перебіг сухої себореї. Важливим моментом є те, що при невисоких температурах кокосова олія швидко твердне, тому під час приготування крему потрібно суворо дотримуватися температурного режиму, аби забезпечити рівномірне змішування фаз. Оптимальне дозування кокосової олії у складі емульсії для сухої себореї зазвичай коливається в діапазоні 2-5% мас. Низька частка (менше 2%) не дає бажаного антимікробного та пом'якшувального ефекту, а значно вищі концентрації (понад 5-7%) можуть утворювати надто жирну плівку, що не завжди приємно пацієнтам та може заважати формуванню легкої текстури крему.

Синергічне поєднання мигдальної та кокосової олій має на меті комплексно впливати на шкіру при сухій себореї. Завдяки відмінному жирнокислотному складу мигдальної олії та вираженим антимікробним властивостям кокосової, такий «дует» допомагає поновити ліпідний бар'єр епідермісу, зменшує подразнення та свербіж, а також формує приємну емульсійну структуру, сприятливу для подальшого введення ФГПП та інших функціональних компонентів. У разі збалансованого співвідношення можна отримати крем, який водночас має адекватну в'язкість, хорошу поглинальну здатність і виражений лікувально-профілактичний ефект.

З урахуванням наведеної аргументації в розроблюваному кремі пропонується така загальна концентрація олій: 5-15% мигдальної та 2-5% кокосової. Остаточний вибір у зазначених межах залежатиме від подальших досліджень стабільності крему, його реологічних властивостей, а також від сумісності з іншими активними речовинами та допоміжними матеріалами. Такий діапазон дозволяє максимально використати переваги кожної з олій, водночас уникаючи можливих негативних наслідків надлишкового їх введення (погіршення сенсорних характеристик, ризик підвищеної комедогенності).

3.4.2. Використання фенольного гідрофобного препарату прополісу

ФГПП є висококонцентрованим екстрактом, збагаченим біологічно активними сполуками – насамперед флавоноїдами, фенольними кислотами, ефірними оліями та іншими компонентами, що формують специфічну антимікробну, протизапальну й регенеративну дію. У контексті лікувально-профілактичного крему для корекції сухої себореї прополіс відіграє важливу роль завдяки таким фармакологічним ефектам:

1. Протимікробна та протигрибкова активність. Фенольні компоненти прополісу здатні пригнічувати ріст різноманітних бактерій і дріжджових грибків, включно з *Malassezia* – умовно-патогенним мікроорганізмом, що спричиняє й ускладнює себорейний дерматит. Тому його введення до складу крему створює додаткову бар'єрну функцію проти мікробних агресорів, які часто активізуються на тлі ушкодженого ліпідного шару шкіри.

2. Протизапальна дія. Завдяки комплексу фенольних сполук прополіс допомагає знижувати інтенсивність запального процесу в шкірі, зменшує прояви свербіжу й лущення. Це особливо важливо за сухої себореї, коли надмірна сухість поєднується зі схильністю до подразнень і мікротріщин.

3. Регенеративний вплив. Прополіс прискорює відновлення пошкодженого епідермісу й стимулює процеси загоєння завдяки підвищенню мікроциркуляції та активації клітинних механізмів регенерації. У разі хронічних дерматозів, включно з себорейними ураженнями, це сприяє швидшому поверненню шкіри до нормального стану.

4. Антиоксидантні властивості. Флавоноїдні сполуки прополісу нейтралізують вільні радикали, що утворюються внаслідок постійного запалення або під впливом довкілля (УФ-випромінювання, забруднене повітря тощо). Це додатково захищає клітини епідермісу й допомагає зберегти еластичність шкіри.

З урахуванням гідрофобної природи екстракту прополісу й підвищеної чутливості фенольних сполук до окиснення й зміни температури, важливим

завданням є правильне дозування та спосіб введення прополісу в рецептуру крему. Типова кількість прополісу в зовнішніх препаратах коливається в межах від 0,5% до 5% мас., однак оптимальне дозування залежить від конкретної лікарської форми, технологічних можливостей та від бажаного рівня фармакологічної активності.

Для лікувально-профілактичного крему емульсійного типу (особливо якщо він розрахований на довготривале або профілактичне застосування) надмірно висока концентрація прополісу може призвести до підвищеної в'язкості, темного забарвлення чи специфічного запаху, що не завжди прийнятно з точки зору споживача. Крім того, у надмірній кількості прополіс іноді стає причиною сенсibiliзації або алергічних реакцій. З іншого боку, занадто низька концентрація не забезпечить вираженої протимікробної й протизапальної дії.

Враховуючи рекомендації в науковій літературі, а також досвід застосування ФГПП у подібних емульсійних системах, доцільно запропонувати концентрацію в межах 1-2% мас. Таке дозування дає змогу зберегти достатній рівень біологічної активності (зокрема протимікробної та протизапальної) й водночас гарантує задовільні органолептичні властивості крему. Наявність кокосової та мигдальної олій допоможе пом'якшити ймовірну подразнювальну дію прополісу, а також сприятиме кращій розчинності його фенольних компонентів у ліпідній фазі, що збільшить біодоступність активних речовин.

Отже, ФГПП в концентрації 1% мас. у розроблювану емульсію «масло/вода» є оптимальним рішенням для досягнення комплексного лікувально-профілактичного впливу на суху себорею. Такий підхід забезпечує важливі фармакологічні ефекти – від пригнічення патогенної мікрофлори до покращення регенерації шкіри – й водночас зберігає прийнятну консистенцію та стабільність крему.

3.4.3. Вибір органічного розчинника

Важливою складовою розроблюваного крему емульсійного типу

«масло/вода» є органічний розчинник, у якому попередньо розчиняють ФГПП та консерванти. Правильно підібраний розчинник забезпечує рівномірне розподілення цих компонентів у структурі крему, сприяє їхній стабільності та підвищує біодоступність. Крім того, органічний розчинник впливає на реологічні й осмотичні характеристики системи, що при лікуванні сухої себореї має неабияке значення для кінцевого терапевтичного ефекту.

Одним із найбільш поширених розчинників у фармацевтичних і косметичних емульсіях є гліцерин. Він має гарну здатність розчиняти ряд біологічно активних речовин та проявляє зволожувальну дію. У контексті сухої себореї гліцерин може працювати як осмотично активний компонент, який утримує воду в роговому шарі шкіри. Вважається, що низька (5-15%) або помірна (15-30%) концентрація гліцерину допомагає зберігати вологу на поверхні шкіри, зменшуючи лущення й свербіж. Проте варто враховувати, що за надто високих концентрацій (близько 40% і більше) гліцерин може викликати відчуття «липкості» та навіть подразнення в людей із чутливою шкірою. Осмотична дія гліцерину також двоїста: в умовах високої вологості він поглинає воду з навколишнього середовища та транспортує її до рогового шару, а в надто сухому довікллі при перевищенні оптимальної дози може навпаки поглинати воду із глибших шарів шкіри, посилюючи сухість. Тому в кремах для сухої себореї гліцерин у концентрації до 20-30% вважається безпечним і водночас достатньо ефективним.

Іншим популярним розчинником і зволожувальним агентом є 1,2-пропіленгліколь. За своїми розчинними властивостями він близький до гліцерину, але має нижчу в'язкість, що може сприятливо позначатися на відчутті легкості крему. ПГ добре розчиняє парагідроксибензоати, а також проявляє помірну антимікробну дію, що додатково підтримує консервувальний ефект. У помірних концентраціях (10-20%) ПГ не викликає вираженого подразнення та сприяє рівномірному розподілу ФГПП. Вплив на осмотичну активність шкіри в нього подібний до гліцерину, але менш виражений щодо відчуття стягнутості. Водночас у деяких пацієнтів із дуже

чутливою шкірою ПГ може провокувати відчуття легкого печіння, особливо у разі пошкодженого рогового шару, що часто спостерігається при сухій себорей. Тому в рецептурах перевагу зазвичай надають концентрації до 25%, аби зберегти оптимальну осмотичну рівновагу та мінімізувати ризик подразнень.

Третім варіантом розчинника є поліетиленоксид-400 (ПЕО-400), який вирізняється добрими розчинними властивостями та стабільністю. ПЕО-400 може диспергувати широкий спектр ліпофільних речовин, включно з ФГПП, а також швидко змішується з водною фазою. Завдяки своїй структурі він не так активно впливає на осмотичний баланс рогового шару, як гліцерин чи ПГ. Це робить ПЕО-400 корисним у випадках, коли потрібно уникнути можливих коливань осмотичного тиску. Проте слід мати на увазі, що надто високий вміст (понад 20%) ПЕО-400 може призводити до надмірної гідратації поверхні шкіри й викликати відчуття «розмокання» на вражених ділянках, що є небажаним при схильності шкіри до подразнень. Тому зазвичай у кремових емульсіях для лікування сухої себореї ПЕО-400 застосовують у межах 20% від загальної маси.

При виборі конкретного розчинника зважують на такі критерії, як чутливість шкіри, температура та тривалість зберігання крему, сумісність з іншими компонентами. Парагідроксибензоати добре розчиняються у всіх трьох зазначених розчинниках, тож вирішальним фактором стає поєднання ефективного розчинення прополісу з мінімальним ризиком подразнень і збереженням приємних органолептичних характеристик. Як правило, для формул лікувально-профілактичних кремів, орієнтованих на широкий діапазон користувачів (зокрема з чутливою шкірою), обирають або суміш гліцерину з ПГ, або один із них у поєднанні з невеликою часткою ПЕО-400, щоб досягти оптимального балансу розчинності й осмотичного впливу. Здебільшого остаточна концентрація органічних розчинників не перевищує 30%, оскільки саме в цьому інтервалі можна забезпечити достатню кількість для розчинення АФІ і водночас уникнути зайвого «витягування» вологи з глибших шарів епідермісу.

Осмотична активність крему відіграє суттєву роль у перебігу сухої себореї. Надмірне осмотичне навантаження на поверхню шкіри, викликане високою концентрацією гігроскопічних речовин, може погіршувати стан сухої шкіри, оскільки у разі недостатньої вологості докільля крем почне поглинати воду з епідермісу. Натомість правильно підібрана концентрація гліцерину, ПГ чи ПЕО-400 створює умови, за яких крем забезпечує підвищену гідратацію рогового шару, але не провокує зневоднення глибших тканин. Це особливо важливо на етапі відновлення захисного бар'єра, коли потрібно уникати додаткових подразнюючих чинників.

Отже, вибір між гліцерином, ПГ і ПЕО-400 роблять, виходячи з балансу терапевтичних, фізико-хімічних і органолептичних вимог. У кремі для сухої себореї зазвичай зупиняються на гліцерині чи ПГ (або їх комбінації) у межах 30%, що дає змогу гарантувати добру розчинність прополісу та парагідроксибензоатів, досягти оптимальної в'язкості й забезпечити позитивний вплив на гідратацію шкіри без ризику її перенасичення або подразнення. ПЕО-400 може бути залучений як допоміжний розчинник, коли необхідно підсилити стабільність окремих складників чи знизити потенційні алергенні властивості, проте його концентрацію зазвичай обмежують приблизно 20% для запобігання небажаним осмотичним ефектам. Такий зважений підхід дає змогу створити збалансовану формулу крему, що повною мірою відповідає потребам терапії сухої себореї.

3.5. Вибір емульгаторів для стабілізації емульсійної основи

Стабільність емульсій типу масло/вода з просторовою структурою залежить від колоїдно-міцелярних властивостей адсорбційного шару, що формується емульгаторами, їхніх структурно-механічних характеристик і здатності створювати просторову ригідну сітку через гідрофобні взаємодії між коагуляційними центрами молекул емульгаторів. Найбільш об'єктивними критеріями для оцінки стабільності таких емульсійних систем є їх термічна та колоїдна стабільність, визначена стійкістю до температурного впливу і центрифугування.

Дослідження показують, що найвищу стабільність, дрібнодисперсність і оптимальні в'язко-пластичні властивості емульсій забезпечує використання сумішей емульгаторів першого і другого роду у визначених співвідношеннях. З метою обґрунтованого вибору емульгаторів у даному дослідженні було вивчено залежність реологічних властивостей емульсій від природи, співвідношення та кількості емульгаторів. Усі дослідження проводилися при постійній загальній концентрації ПАР (8 %), а також незмінному складі інших компонентів: мигдалевої олії (15 %), кокосової олії (5 %), ПГ (30 %) та води очищеної до 100 %.

У модельних системах як емульгатори першого роду використовували неіоногенні ПАР: полісорбат-80 і поліетиленгліколь-37-стеарат (ПЕГ-37-стеарат). Емульгаторами другого роду слугували моногліцериди жирних кислот (МГД) і гліцерину моностеарат (МСГ). Співвідношення емульгаторів, а також їх концентрації змінювали, залишаючи незмінним оптимальне співвідношення масляної фази і ПГ.

Емульсії готували класичним методом: водну і масляну фази нагрівали окремо до температури 55 ± 5 °С, емульгатори додавали до масляної фази, після чого водну фазу поступово вводили при перемішуванні до масляної. Гомогенізацію проводили до повного охолодження отриманої емульсійної основи.

Для оцінки ефективності емульгаторів проводили випробування на термічну та колоїдну стабільність відповідно до методик, викладених у розділі 2. Склад модельних емульсій, використаних у дослідженні, наведено у таблицях 3.1-3.4.

Таблиця 3.1

Емульсії з емульгаторами ПЕГ-37-стеарат та МСГ

Зразок	Масляна фаза	ПЕГ-37-стеарат	МСГ	ПГ	Вода очищена
1	20,0	0,25	7,75	30,0	до 100,0
2	20,0	0,5	7,5	30,0	до 100,0
3	20,0	0,75	7,25	30,0	до 100,0
4	20,0	1,0	7,0	30,0	до 100,0

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
5	20,0	2,0	6,0	30,0	до 100,0
6	20,0	3,0	5,0	30,0	до 100,0
7	20,0	4,0	4,0	30,0	до 100,0
8	20,0	5,0	3,0	30,0	до 100,0
9	20,0	6,0	2,0	30,0	до 100,0
10	20,0	7,0	1,0	30,0	до 100,0

Емульсійні системи під номерами 8, 9 та 10, що містили емульгатор першого роду (ПЕГ-37-стеарат) у концентраціях 5,0 %, 6,0 % та 7,0 % відповідно, виявилися нестабільними, оскільки розшарувалися протягом доби після приготування. У зв'язку з цим вони були виключені з подальших досліджень.

Таблиця 3.2

Емульсії з емульгаторами ПЕГ-37-стеарат та МГД

Зразок	Масляна фаза	ПЕГ-37-стеарат	МГД	ПГ	Вода очищена
1	2	3	4	5	6
11	20,0	0,25	7,75	30,0	до 100,0
12	20,0	0,5	7,5	30,0	до 100,0
13	20,0	0,75	7,25	30,0	до 100,0
14	20,0	1,0	7,0	30,0	до 100,0
15	20,0	2,0	6,0	30,0	до 100,0
16	20,0	3,0	5,0	30,0	до 100,0
17	20,0	4,0	4,0	30,0	до 100,0
18	20,0	5,0	3,0	30,0	до 100,0
19	20,0	6,0	2,0	30,0	до 100,0
20	20,0	7,0	1,0	30,0	до 100,0

Емульсійні системи під номерами 18, 19 і 20, які містили емульгатор першого роду (ПЕГ-37-стеарат) у концентраціях 5,0 %, 6,0 % та 7,0 % відповідно, виявили недостатню стабільність, оскільки розшарувалися протягом доби після приготування. З огляду на це, їх було виключено з подальших досліджень.

Таблиця 3.3

Емульсії з емульгаторами полісорбат-80 та МСГ

Зразок	Масляна фаза	Полісорбат-80	МСГ	ПГ	Вода очищена
21	20,0	0,25	7,75	30,0	до 100,0
22	20,0	0,5	7,5	30,0	до 100,0
23	20,0	0,75	7,25	30,0	до 100,0
24	20,0	1,0	7,0	30,0	до 100,0
25	20,0	2,0	6,0	30,0	до 100,0
26	20,0	3,0	5,0	30,0	до 100,0
27	20,0	4,0	4,0	30,0	до 100,0
28	20,0	5,0	3,0	30,0	до 100,0
29	20,0	6,0	2,0	30,0	до 100,0
30	20,0	7,0	1,0	30,0	до 100,0

Емульсійні системи під номерами 29 і 30, що містили емульгатор першого роду (Полісорбат-80) у концентраціях 6,0 % та 7,0 % відповідно, виявилися нестабільними, оскільки розшарувалися протягом доби після приготування. У зв'язку з цим вони були виключені з подальших досліджень.

Таблиця 3.4

Емульсії з емульгаторами полісорбат-80 та МГД

Зразок	Масляна фаза	Полісорбат-80	МГД	ПГ	Вода очищена
31	20,0	0,25	7,75	30,0	до 100,0
32	20,0	0,5	7,5	30,0	до 100,0
33	20,0	0,75	7,25	30,0	до 100,0
34	20,0	1,0	7,0	30,0	до 100,0
35	20,0	2,0	6,0	30,0	до 100,0
36	20,0	3,0	5,0	30,0	до 100,0
37	20,0	4,0	4,0	30,0	до 100,0
38	20,0	5,0	3,0	30,0	до 100,0
39	20,0	6,0	2,0	30,0	до 100,0
40	20,0	7,0	1,0	30,0	до 100,0

Емульсійні системи 39 і 40, що містили емульгатор першого роду (Полісорбат-80) у концентраціях 6,0 % та 7,0 % відповідно, виявилися нестабільними, оскільки розшарувалися протягом доби після приготування. У зв'язку з цим вони були виключені з подальших досліджень.

Наступним етапом роботи стало визначення термічної стабільності емульсійних систем, які зберегли однорідність протягом доби після приготування. Зразки, що пройшли випробування на термічну стабільність,

піддавали додатковим тестам на колоїдну стабільність.

Результати випробувань термічної та колоїдної стабільності модельних емульсій представлені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Термічна і колоїдна стабільність модельних емульсій

Зразок	Термостабільність	Колоїдна стабільність
	Візуальне спостереження	Візуальне спостереження
1	Стабільна	Виділення крапель фази
2	Стабільна	Стабільна
3	Стабільна	Розшарування
4	Розшарування	—
5	Розшарування	—
6	Розшарування	—
7	Розшарування	—
11	Стабільна	Розшарування
12	Стабільна	Виділення крапель фази
13	Стабільна	Виділення крапель фази
14	Стабільна	Стабільна
15	Стабільна	Виділення крапель фази
16	Розшарування	—
17	Розшарування	—
21	Стабільна	Виділення крапель фази
22	Стабільна	Розшарування
23	Стабільна	Розшарування
24	Стабільна	Розшарування
25	Розшарування	—
26	Розшарування	—
27	Розшарування	—
28	Розшарування	—
31	Стабільна	Виділення крапель фази
32	Стабільна	Стабільна
33	Стабільна	Виділення крапель фази
34	Стабільна	Розшарування
35	Розшарування	—
36	Розшарування	—
37	Розшарування	—
38	Розшарування	—

Отже, для подальших досліджень були відібрані зразки під номерами 2, 14 та 32. Встановлено, що стабільність емульсій, виготовлених на основі мигдалевої та кокосової олій, покращується зі збільшенням частки емульгаторів другого роду у складі. Це підтверджується результатами

досліджень термічної та колоїдної стабільності відібраних зразків, наведеними у таблиці 3.5.

3.6. Обґрунтування введення неводного розчинника

Як зазначалося раніше, у складі цієї лікарської форми гідрофільний неводний розчинник є необхідним для розчинення ФГПП та консервантів.

Одним із важливих специфічних показників, що характеризує властивості препаратів для зовнішнього застосування, є їх осмотична активність. Помірна осмотична активність протизапальних засобів сприяє дегідратації у зоні запалення, що зменшує набряк і стимулює обмінні процеси в тканинах. Проте надмірна осмотична активність у препаратах, призначених для лікування сухої себореї, може мати негативні наслідки. Зокрема, нанесення таких засобів може суттєво погіршити стан шкіри. Тому для препаратів, призначених для лікування сухої себореї, доцільно мати низьку осмотичну активність.

З метою оцінки впливу неводних розчинників на осмотичні властивості емульсійних систем було досліджено зразки з вмістом ПЕО-400, ПГ і гліцерину у концентраціях 20-40 %.

Вивчення осмотичної активності проводили при температурі 34 ± 1 °C *in vivo* методом діалізу через напівпроникну мембрану, використовуючи методику, описану в розділі 2. Для експерименту обрали зразок 2, оскільки було прогнозовано, що результати для інших зразків, які пройшли попередні випробування на термічну та колоїдну стабільність (зразки 14 і 32), будуть аналогічними.

Як видно з рис. 3.1, емульсія, що містить ПЕГ-37-стеарат і МСГ без додавання осмотично активних компонентів, демонструє здатність до поглинання лише невеликої кількості води (до 10 %).

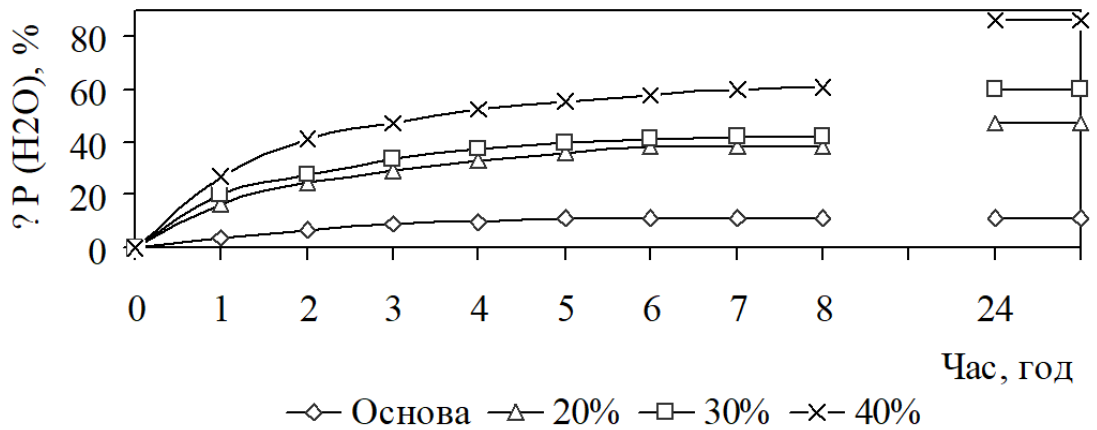


Рис. 3.1. Осмотичні властивості основи в залежності від концентрації ПЕО-400

Додавання осмотично активних розчинників до гідрофільної частини емульсії (рис. 3.1-3.3) суттєво збільшило дегідратуючу здатність основи. Найвищу активність продемонстрували емульсії з вмістом ПЕО-400, тоді як найменшу активність виявили зразки з гліцерином. Емульсії на основі ПГ зайняли проміжне положення за цим показником.

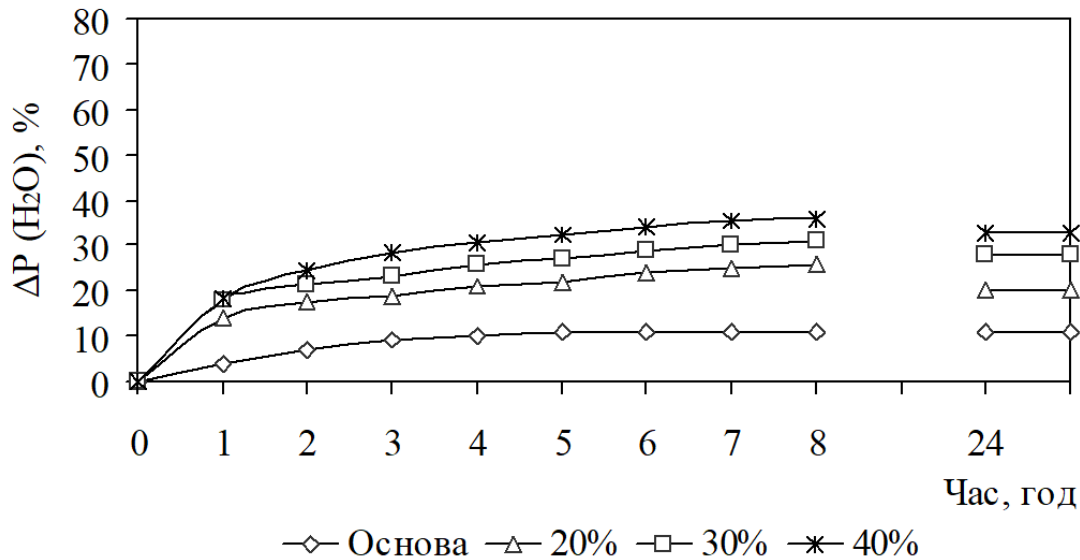


Рис. 3.2. Осмотичні властивості основи в залежності від концентрації ПГ

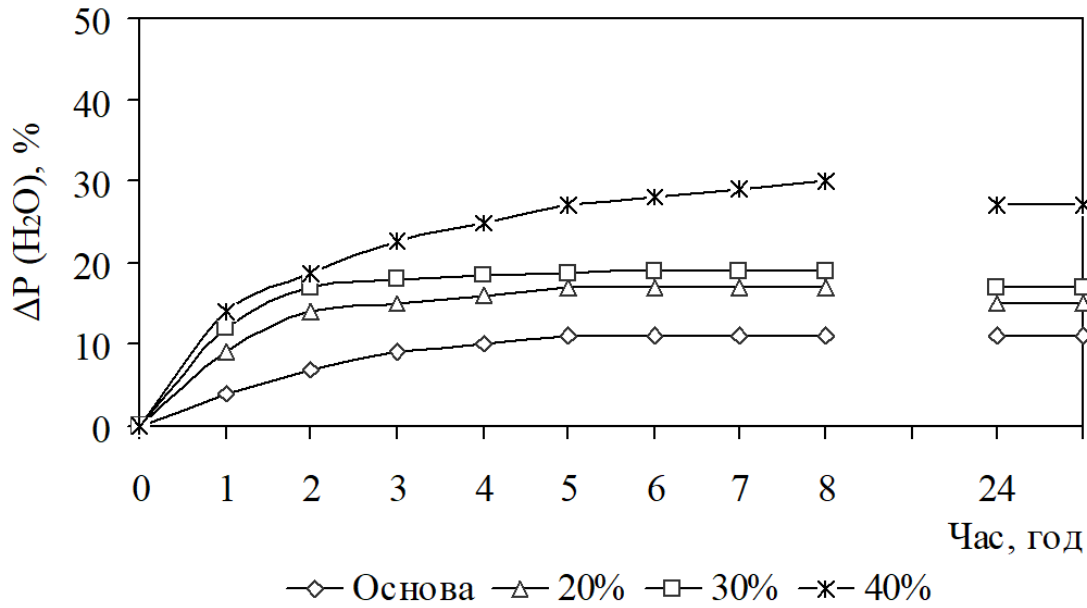


Рис. 3.3. Осмотичні властивості основи в залежності від концентрації гліцерину

Осмотична активність модельної емульсії через 8 годин (рис. 3.4) із додаванням неводних розчинників підтверджує беззаперечну перевагу ПЕО-400 як ефективного дегідратуючого агента. Зростання поглинання води чітко корелює зі збільшенням концентрації ПЕО-400 у складі емульсії.

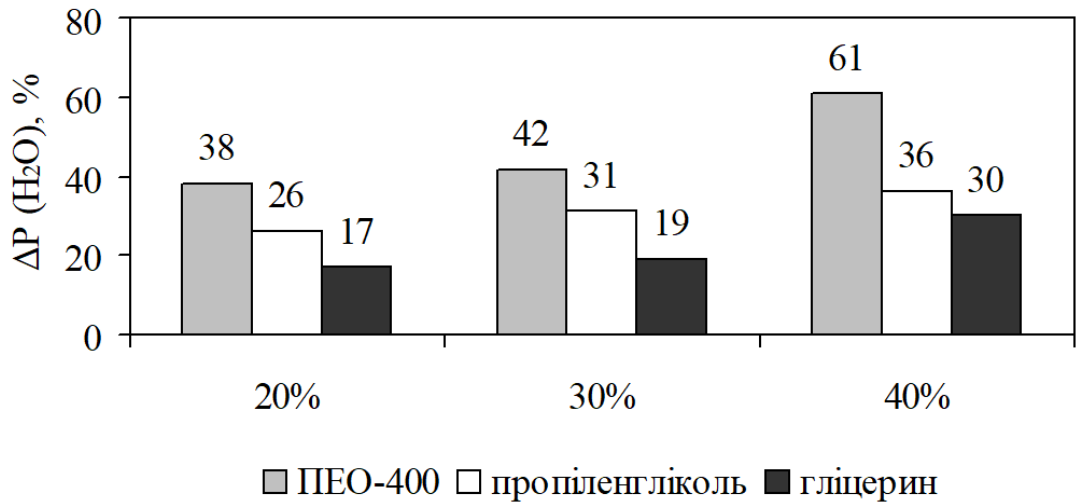


Рис. 3.4. Осмотична активність основи через 8 годин в залежності від концентрації розчинників

Таким чином, склади з ПГ та гліцерином демонстрували осмотичну активність протягом 5-6 годин, тоді як у основі з ПЕО-400 адсорбція рідини тривала 8 годин і більше.

Враховуючи необхідність вибору неводного розчинника з найнижчими показниками осмотичної активності для лікувально-профілактичного засобу, спрямованого на корекцію сухої себореї, для виробництва крему було обрано гліцерин у концентрації 20 %. Вміст антимікробних консервантів визначали на основі даних літературних джерел, присвячених розробці подібних лікарських форм.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволили обґрунтувати склади зразків, представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Склади зразків

№	Компонент	Склад, г		
		Зразок 2	Зразок 14	Зразок 32
1.	Масло мигдальне	15	15,0	15
2.	Масло кокосове	5	5,0	5
3.	ФГПП	1,0	1,0	1,0
4.	ПЕГ-37-стеарат	0,5	1,0	—
5.	МСГ	7,5	—	—
6.	МГД	—	7,0	7,5
7.	Полісорбат-80	—	—	0,5
8.	Гліцерин	20,0	20,0	20,0
9.	Метилпарагідроксибензоат	0,12	0,12	0,12
10.	Пропілпарагідроксибензоат	0,04	0,04	0,04
11.	Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0

3.7. Визначення споживчих характеристик крему

Визначення оптимальних споживчих характеристик крему на добровольцях є важливим етапом при розробці лікувально-профілактичного засобу, оскільки навіть найкраща за складом рецептура може бути недостатньо успішною на ринку, якщо викликає дискомфорт або не відповідає очікуванням користувачів. У контексті крему для корекції сухої себореї, що має специфічне призначення (усунення сухості, лущення, свербіжу), особливу увагу слід приділяти тому, як препарат сприймається на шкірі, чи не провокує він додаткового подразнення, наскільки швидко вбирається і яке загальне відчуття після нанесення залишається в споживача.

Нижче наведено проведення споживчих випробувань на добровольцях

(пацієнтах з ознаками сухої себореї або на здорових людях із сухою, чутливою шкірою) з метою визначення оптимальних споживчих характеристик крему:

Формування групи добровольців і критерії відбору: кількість учасників – бажано залучити щонайменше 20-30 осіб, щоб отримати репрезентативні дані. Вікові та гендерні особливості – крем для корекції сухої себореї, як правило, призначений для дорослого населення, тому бажано охопити віковий діапазон від 18 до 60 років, залучивши і жінок, і чоловіків. Стан шкіри – доречно включати не лише пацієнтів із встановленим діагнозом «суха себорея», а й людей зі схильною до сухості та лущення шкірою, це допоможе відстежити дію препарату й на прикордонних станах.

Критерії, за якими доброволець не може брати участь у дослідженні – алергічні захворювання в активній формі, важкі дерматози іншої етіології, відкриті рани, гострі інфекційні хвороби, індивідуальна непереносність інгредієнтів препарату.

Методика нанесення та режим використання крему. Учасникам пропонують наносити крем 1-2 рази на добу. У випадку лікувального застосування на уражених ділянках – зазвичай після гігієнічних процедур (умивання, душ). Мінімальний період спостереження – 1 місяць. Для отримання кращих результатів можна продовжити випробування до 6-8 тижнів, оскільки процес відновлення шкірного бар'єра потребує часу.

Основні показники оцінювання та результати дослідження наведено в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Результати дослідження споживчих характеристик

№	Показник	Оцінка, 0-5 балів		
		Зразок 2	Зразок 14	Зразок 32
1.	Консистенція крему (чи не надто густа, чи приємна на дотик)	5	4	4
2.	Легкість розподілу по шкірі (яка кількість крему потрібна для комфортного нанесення)	4	3	4

1	2	3	4	5
3.	Час вбирання (чи не лишається жирного блиску, липкості, плівки)	4	4	4
4.	Запах (чи не надто різкий, чи комфортний для щоденного використання)	5	4	5
5.	Ступінь зволоження шкіри (суб'єктивні відчуття, наприклад, чи шкіра стає більш м'якою, еластичною)	4	4	3
6.	Чи зникає або зменшується відчуття свербіжів й стягнутості.	5	5	5
7.	Відсутність подразнення або почервоніння	5	5	5
8.	Зменшення лущення, зниження інтенсивності й площі ураження	5	4	4
9.	Зменшення суб'єктивних скарг (свербіж, печіння)	4	4	3
10.	Поліпшення загального стану шкіри (візуально)	5	4	5
11.	Всього балів	47	41	42

Кожний показник оцінюється добровольцем від 0 до 5 балів, де 0 – зовсім не відповідає показнику якості, 5 – цілком відповідає показнику якості. Після проведення підсумкового анкетування кількість балів по кожному показнику складається і зразок з найвищою кількістю балів має найкращі характеристики.

Отже, за підсумками анкетування найбільшу кількість балів набрав зразок номер 2, який і обираємо для подальших досліджень.

3.8. Структурно-механічні властивості крему

Мазі, гелі, креми та інші подібні лікарські форми належать до структурованих дисперсних систем, які характеризуються низкою реологічних параметрів, таких як пластичність, еластичність, структурна в'язкість, ступінь тиксотропності тощо. Відповідно до вимог Державної

фармакопеї України, мазі повинні мати стабільні реологічні характеристики, оскільки ці параметри впливають як на лікувальну ефективність, так і на споживчі властивості готового лікарського засобу.

Вивчення структурно-механічних властивостей розробленого крему здійснювали на ротаційному віскозиметрі «Rheotest-2» за температури 20 ± 5 °C, яка відповідає прогнозованим умовам зберігання препарату. Методика проведення дослідження наведена у розділі 2.

На основі отриманих даних будували реограми течії (рис. 3.5) у координатах: швидкість зсуву – напруга зсуву.

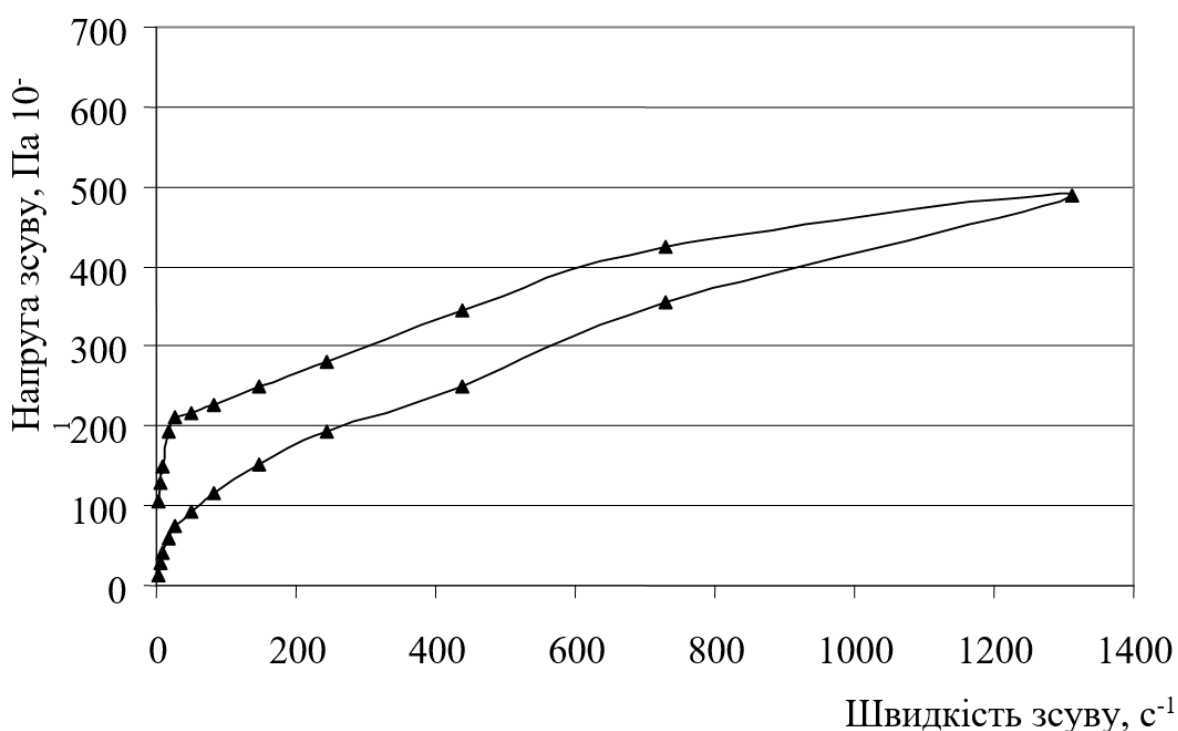


Рис. 3.5. Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву

Отримані залежності є нелінійними, що свідчить про неньютонівський характер плин у розробленого крему. При збільшенні швидкості зсуву криві напруги зсуву плавно зростають, а згодом переходять у прямі, що вказує на поступове руйнування структури.

Аналіз кривих плин також свідчить про те, що плин крему не розпочинається одразу, а лише після досягнення певного рівня напруги, необхідної для розриву структурних елементів. Під час зниження напруги в'язкість поступово відновлюється, що підтверджує пластично-в'язкі та

тиксотропні властивості мазі. Проте у період зменшення напруги зсуву процес відновлення структури відбувається із запізненням. На реограмах висхідні та низхідні криві утворюють петлю гістерезису, що є характерною ознакою тиксотропності.

Таким чином, на основі проведених досліджень можна зробити висновок, що розроблений крем має виражену тиксотропність, легко розріджується при нанесенні на шкіру, забезпечує зручне намазування та добре екструджується з туби. Консистенція основи оцінена як задовільна. Дослідження структурно-механічних властивостей підтверджують, що крем належить до структурованих систем із тиксотропними властивостями, які забезпечують високі споживчі характеристики (зручність нанесення) та технологічні якості (зручність фасування).

3.9. Розробка технології крему

Одним із ключових факторів, що визначають якість та стабільність емульсійних систем, є технологічний процес їх приготування. Процес створення емульсії включає кілька технологічних етапів: нагрівання, змішування, гомогенізацію, швидкість охолодження та інші. Сукупність цих стадій визначає такі властивості емульсій, як стабільність, ступінь дисперсності, консистенція та інші характеристики.

Для отримання емульсій використовували метод інверсії фаз. Емульгатори сплавляли з масляною фазою при температурі 75 ± 5 °C. Окремо готували розчин ФГПП і консервантів у гліцерині, який додавали до очищеної води, попередньо нагрітої до тієї ж температури, що й масляна фаза. Приблизно 10 % цієї суміші вводили у масляну фазу. Емульгування здійснювали за допомогою лопатевої мішалки з подальшим охолодженням на водяній бані, у результаті чого отримували емульсію типу вода/масло (в/м).

При температурі 55 ± 5 °C до отриманої емульсії додавали решту суміші, нагріту до тієї ж температури, після чого відбувалася інверсія фаз.

Перемішування продовжували до повного охолодження емульсії до кімнатної температури.

На основі проведених технологічних і фізико-хімічних досліджень була розроблена технологічна схема виробництва мазі, яка включає такі основні стадії:

Стадія 1. Приготування масляної фази

Компоненти масляної фази, заздалегідь відважені на вагах у збірник, завантажують у реактор 1. До них додають попередньо відважену на вагах необхідну кількість ПЕГ-37-стеарату та МСГ, які також завантажують у реактор 1 разом із масляною фазою. Суміш нагрівають до температури (75 ± 5) °С за допомогою пари, забезпечуючи постійне перемішування. Перемішування проводять до повного сплавлення всіх компонентів.

Стадія 2. Приготування розчину ФГПП і консервантів

У збірнику на вагах відважують необхідну кількість гліцерину та завантажують його в реактор 2. Туди ж додають попередньо відважені метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат. Суміш нагрівають до температури (50 ± 5) °С за допомогою пари та перемішують до повного розчинення компонентів.

Після цього додають попередньо відважений ФГПП і продовжують перемішування до утворення однорідної суміші. У отриманий розчин вводять очищену воду, попередньо нагріту до температури (75 ± 5) °С, забезпечуючи ретельне перемішування.

Стадія 3. Отримання емульсії

Частину розчину з реактора 2 (приблизно 10 %) передають у реактор 1 за допомогою вакууму, де здійснюють перемішування за допомогою лопатевої мішалки. Суміш у реакторі 1 охолоджують водопровідною водою до температури (55 ± 5) °С.

Після цього за допомогою вакууму додають решту розчину з реактора 2, попередньо охолодженого до тієї ж температури (55 ± 5) °С. Усі компоненти в реакторі 1 ретельно перемішують до утворення однорідної емульсії білого

кольору.

Стадія 4. Гомогенізація крему

Емульсію піддають гомогенізації за допомогою гомогенізатора протягом 15 хвилин, одночасно здійснюючи вакуумування для забезпечення видалення повітряних включень і підвищення однорідності системи.

Стадія 5. Охолодження крему

Емульсію в реакторі 1 охолоджують до кімнатної температури, використовуючи водопровідну воду. Охолодження проводять за умов постійного перемішування та вакуумування для забезпечення однорідності системи та видалення залишків повітря.

Стадія 6. Фасування крему в туби

Готову емульсію перекачують у бункер тубонаповнювального автомата, де її фасують у туби з бушоном. Під час фасування здійснюють контроль точності дозування, перевіряють продуктивність роботи автомата, а також правильність нанесення на тубу інформації про номер серії та термін придатності.

Стадія 7. Пакування туб в пачки

Туби з інструкцією з медичного застосування пакують у пачки на картонажному автоматі.

Стадія 8. Пакування пачок в ящики

На пакувальному столі вручну проводять пакування пачок в ящики.

Технологічна схема процесу виробництва крему наведена на рис. 3.6.

Вихідна сировина, напів-продукти, матеріали

Отримання крему

Контроль в процесі виробництва

Масло мигдальне,
масло кокосове, ПЕГ-
37-стеарат, МСГ

Стадія 1
Приготування масляної фази
Реактор

Час перемішування,
температура,
однорідність суміші

ФГПП, гліцерин,
метилпарагідроксибен-
зоат, пропілпарагідрок-
сибензоат, вода
очищена

Стадія 2
**Приготування розчину ФГПП
і консервантів**
Реактор

Повнота розчинення,
температура, час
перемішування

Стадія 3
Отримання емульсії
Реактор

Температура, час
перемішування,
однорідність маси

Стадія 4
Гомогенізація крему
Гомогенізатор

Час перемішування,
однорідність маси

Стадія 5
Охолодження крему
Реактор

Час перемішування,
однорідність маси,
контроль відповідно
до МКЯ

Пакування крему

Нерозфасований крем,
туби

Стадія 6
Фасування крему в туби
Тубонаповнювальний автомат

Якість туб,
маркування (серія,
термін придатності)

Інструкції з медичного
застосування, пачки

Стадія 7
Пакування туб в пачки
Автомат картонажний

Комплектність,
правильність друку

Ящики, групові
етикетки

Стадія 8
Пакування пачок в ящики
Пакувальний стіл

Кількість пачок у
ящику, правильність
друку

Готова продукція

Контроль готової
продукції

Рис. 3.6. Технологічна схема виробництва крему

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено аналіз статистичних даних щодо поширеності сухої себореї в Україні та досліджено особливості фармацевтичного ринку, які впливають на можливість корекції цього захворювання. Встановлено, що приблизно 1-2% пацієнтів, котрі звертаються по дерматологічну допомогу, мають прояви сухої себореї, хоча реальний показник імовірно вищий через недооцінку незначних або помірних форм захворювання. Мешканці великих міст, а також особи зі стресовим способом життя та гормональними дисбалансами найчастіше схильні до симптомів сухої себореї.

2. Виявлено існування певної прогалини в засобах, орієнтованих саме на глибоке зволоження та відновлення ліпідного шару при одночасній протигрибковій і протизапальній дії. Здебільшого випускаються протигрибкові засоби, розраховані на жирний тип себореї, або ж емульсії та креми, спрямовані передусім на поверхнєве зволоження без помітного антимікробного ефекту. Хоча на ринку з'являються препарати з натуральними компонентами (мігдальною, кокосовою оліями, екстрактами трав), поки що вони не завжди містять ефективний антисептичний або протизапальний комплекс.

3. Емульсії «масло/вода» є перспективними для вирішення проблеми сухої себореї. Поєднання водної та олійної фаз, належний вибір і ретельне дозування емульгаторів, правильний режим консервації та оптимальне введення біоактивних речовин (у тому числі прополісу) дають змогу досягти стабільності крему та потрібного терапевтичного ефекту.

4. Обґрунтовано актуальність створення комплексного лікувально-профілактичного крему емульсійного типу (м/в), до складу якого входять мигдальна та кокосова олії, ФГПП. Саме такий продукт може задовольнити потребу ринку у засобах для глибокого зволоження, відновлення бар'єрних функцій шкіри й водночас корекції мікробного дисбалансу, що лежить в основі сухої себореї.

5. Обґрунтовано використання мигдальної та кокосової олій у складі олійної фази. Мигдальна олія завдяки вмісту ненасичених жирних кислот та вітаміну Е покращує живлення і пом'якшує шкіру, не спричиняючи надмірної комедогенності. Кокосова олія, багата на лауринову кислоту, виявляє протимікробні властивості й додатково зменшує трансепідермальну втрату вологи. Запропоновані концентрації (15% мигдальної та 5% кокосової олій) забезпечують збалансований вплив на суху себорею.

6. Обґрунтовано введення ФГПП у концентрації 1% як основного фармацевтичного інгредієнта з протизапальною та протимікробною дією. Викладено його здатність пригнічувати ріст грибків роду *Malassezia* й сприяти регенерації ушкодженого епідермісу, що особливо важливо при себорейних ураженнях шкіри.

7. Визначено тип та оптимальну концентрації органічного розчинника. Вивчено осмотичну активність неводних розчинників, що широко використовуються в технології м'яких лікарських форм. За осмотичною активністю до складу лікарського засобу введено гліцерин.

8. Вивчено структурно-механічні властивості крему. Встановлено, що він являє собою неньютонівську рідину – при збільшенні швидкості зсуву криві напруги зсуву плавно зростають.

9. На підставі технологічних, фізико-хімічних досліджень розроблено склад та технологію крему з ФГПП для корекції сухої себореї.

10. Окреслено загальну технологічну схему отримання та контролю якості крему. Зокрема, температурні режими підготовки водної та масляної фаз, емульгування, гомогенізації для досягнення однорідної структури. Розроблено технологічну схему виробництва крему з ФГПП.

ВИСНОВКИ

1. Проведено системний огляд сучасної літератури та наукових джерел, що засвідчив високу ефективність натуральних олій (мигдальної, кокосової) при догляді за сухою та схильною до лущення шкірою, зокрема при себорейних ураженнях. З'ясовано, що мигдальна олія багата на ненасичені жирні кислоти, які сприяють регенерації й пом'якшенню шкіри, а кокосова олія забезпечує протимікробну та зволожувальну дію завдяки лауриновій кислоті. Встановлено, що включення фенольного гідрофобного препарату прополісу дає змогу поєднати протизапальний і антимікробний ефекти з відновленням бар'єрної функції епідермісу.

2. Досліджено основні принципи формування кремів типу «масло/вода»: підбір емульгаторів відповідного гідрофільно-ліпофільного балансу, визначення оптимального співвідношення олійної та водної фаз, необхідність застосування органічних розчинників для попереднього розчинення активних речовин і консервантів. Проаналізовано вплив температурного режиму, швидкості перемішування на стабільність емульсійної системи. Обґрунтовано необхідність ретельного контролю мікробіологічної чистоти при виробництві та зберіганні крему з водною фазою.

3. На основі даних про фізико-хімічні та біологічні властивості компонентів визначено раціональну концентрацію мигдальної олії (5-15%) і кокосової олії (2-5%), що дає змогу відновити ліпідний шар шкіри та пом'якшити симптоми себорейних уражень без «перенавантаження» крему. Запропоновано включення фенольного гідрофобного препарату прополісу у кількості 1%, оскільки саме в цьому діапазоні досягається максимальний протизапальний, протимікробний і регенеративний ефект, мінімізуючи ризик алергічних реакцій. Обґрунтовано підбір органічного розчинника – гліцерину, у кількості 20% для розчинення фенольного гідрофобного препарату прополісу і парагідроксибензоатів та одночасно адекватного впливу на осмотичний баланс шкіри.

4. Сформовано поетапну технологічну схему: підготовка олійної фази з ретельним контролем температури й поступовим введенням компонентів; розчинення фенольного гідрофобного препарату прополісу та консервантів у попередньо підбраному органічному розчиннику; емульгування водної та олійної фаз за обраного режиму перемішування; гомогенізація та фасування готового крему. Проведена оцінка фізико-хімічних показників дозволила підтвердити, що отриманий крем відповідає вимогам щодо дерматологічних засобів для зовнішнього застосування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вовк С. М. Дослідження емульсійного типу крему для лікування сухої себореї. *Фітотерапія. Часопис*. 2019. № 3. С. 33-38.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
4. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
5. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 12.12.2024).
6. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт. – уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
7. Іванченко Л. М., Коломоець В. Г. Обґрунтування складу основи для напівтвердого лікарського засобу проти сухої себореї. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 30-36.
8. Ковальчук Р. О., Крижановська О. В. Сучасні підходи до створення лікувально-профілактичних кремів для догляду за шкірою. *Вісник фармації*. 2019. № 1(97). С. 45-50.
9. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 12.12.2024).

10. Кравченко Т. М., Гурова Л. О. Оцінка фізико-хімічних показників якості протисеборейного крему. *Вісник фармації*. 2022. № 2(103). С. 60-66.
11. Пономаренко М. С., Чекман І. С. Технологічні аспекти створення крему з протизапальною та себорегулюючою дією. *Фармацевтична наука і практика*. 2021. Т. 2(42). С. 17-23.
12. Савченко Н. М., Ткаченко В. В. Використання нанотехнологій у створенні лікувально-косметичних кремів для сухої шкіри. *Український біофармацевтичний журнал*. 2023. № 1(70). С. 28-34.
13. Сухомлин Ю. С., Гетьман А. В. Використання фітокомпонентів у складі дерматологічних кремів для профілактики себорейних уражень. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4(65). С. 22-28.
14. Шевчук О. В., Зайченко Г. В. Розробка складу та технології крему на основі натуральних ліпідів. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 3. С. 53-60.
15. Яцюк В. О. Підбір допоміжних речовин для підвищення біодоступності активних компонентів у складі крему для лікування себорейного дерматиту. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2020. Т. 5, № 3. С. 45-52.
16. Blasiak R. C., Khavari P. A. Pharmacogenetics and genomics of seborrheic dermatitis: new insights. *Br. J. Dermatol.* 2020. Vol. 182, № 2. P. 458-464.
17. Blume-Peytavi U., Vogt A. Pathophysiology of seborrheic dermatitis and overview of treatment modalities. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016. Vol. 30(5). P. 13-14.
18. Chen Y., Lyga J. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging. *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2014. Vol. 13, № 3. P. 177-190.
19. Clinical efficacy of an anti-inflammatory cream formulation in mild-to-moderate seborrheic dermatitis: a randomized controlled trial / Y. K. Yeo et al. *J. Dermatolog. Treat.* 2018. Vol. 29, № 6. P. 592-597. DOI:10.1080/09546634.2017.1400559.
20. Del Rosso J. Q. Adult seborrheic dermatitis: a status report on practical

topical management. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2019. Vol. 12, № 3. P. 39-44.

21. Dessinioti C., Katsambas A. Seborrheic dermatitis: current treatments. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014. Vol. 28, №9. P. 1106-1116.

22. European Pharmacopoeia. 10rd ed. / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Strasbourg : EDQM, 2020. 4000 p.

23. Gupta A. K., Nicol K. Seborrheic dermatitis of the scalp: etiology and management. *J. Drugs Dermatol.* 2014. Vol. 13, № 12. P. 1363-1368.

24. Gupta A. K., Richardson M., Paquet M. Systematic review of oral treatments for seborrheic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014. Vol. 28, №1. P. 16-26.

25. Kastarinen H., Ohtonen P., Hannuksela M., Karvonen S. L. Quality of life and subjective disease perception in patients with seborrheic dermatitis. *Eur. J. Dermatol.* 2015. Vol. 25, № 2. P. 169-176.

26. Kim G. K. Seborrheic dermatitis: a lifelong challenge. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2015. Vol. 8, №2. P. 28-36.

27. Kligman A. M., Pagnoni A., Stoudemayer T. Seborrheic dermatitis and dryness of the scalp: correlation with barrier dysfunction. *Dermatology Pract. Concept.* 2018. Vol. 8, № 2. P. 99-105.

28. Kuwahara R. T., Gach J. E. Formulating an effective moisturizer: scientific basis for dry skin care. *J. Drugs Dermatol.* 2016. Vol. 15, № 1. P. 74-81.

29. Lichtenberger R., Baier L., Hansmann B., Mrowietz U. Efficacy of topical tacrolimus in seborrheic dermatitis: pilot study. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2015. Vol. 28, № 1. P. 1-5.

30. Loden M. The clinical benefit of moisturizers. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019. Vol. 33, № 2. P. 156-157.

31. Naldi L., Diphorn J. Seborrhoeic dermatitis: an update. *Dermatology.* 2015. Vol. 231, № 4. P. 384-390.

32. Orfanos C. E., Zouboulis C. C. The sebocyte culture: a means to understand seborrhoea and acne. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2016. Vol. 29, № 2. P. 72-77.

33. Ortonne J. P., Baréte S. Keratolytics and topical treatments for seborrheic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016. Vol. 30, № 7. P. 1160-1165.
34. Riera-Martí N., Campoy C., Ramos-Rodriguez R., González-de-Olano D. Lipid composition in seborrheic dermatitis and barrier function. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2022. Vol. 35, № 2. P. 95-101. DOI:10.1159/000519456.
35. Rudramurthy S. M., Honnavar P. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and management. *Indian J. Dermatol.* 2019. Vol. 64, № 2. P. 90-96.
36. Sator P. G., Schmidt J. B., Hönigsmann H. Comparison of skin hydration in seborrheic dermatitis patients and healthy controls. *Acta Derm. Venereol.* 2016. Vol. 96, № 4. P. 459-463.
37. Woo Y. R., Cho S. H., Lee J. D., Kim H. S. Comparison of moisturizers containing ceramide and other agents for seborrheic dermatitis. *Ann. Dermatol.* 2021. Vol. 33, № 6. P. 533-540.

ДОДАТКИ

ВИКОРИСТАННЯ РОСЛИННИХ ОЛІЙ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ СУХОЇ СЕБОРЕЇ*Гуртовська А. А., Безрукавий Є. А.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Вступ. Пошук нових високоефективних лікарських засобів для лікування різноманітних захворювань – важливе завдання медицини і фармації. Не дивлячись на відносно велику кількість препаратів залишається актуальним для фармацевтичної науки і практики завдання пошуку нових біологічно активних речовин та розробки на їх основі нетоксичних лікарських препаратів. Слід зазначити, що зараз склалася ситуація, коли продукти природного походження знаходяться в центрі уваги, як джерело безпечних біологічних речовин, на основі яких створюються лікарські засоби.

На сьогоднішній день, однією з важливих медико-соціальних проблем залишається себорея, яка завдає дискомфорт людині та ускладнює її життя. Основною ознакою даної патології є наявність густої і рясної лупи. Найчастіше нею хворіють чоловіки, грудні діти та підлітки. Дане захворювання зустрічається у близько 5 % населення. В групі ризику знаходяться підлітки, люди з генетичною схильністю, ВІЛ-інфіковані. У чоловіків ризик захворюти себорейним дерматитом є вищим по відношенню до жінок.

Мета дослідження. Проаналізувати і узагальнити дані літературних джерел щодо причин та симптомів себорейного дерматиту та дослідити ефективність рослинних олій у покращенні стану шкіри при сухій себорей, вивчити вплив різних типів рослинних олій на рівень зволоженості шкіри та регуляцію виділення шкірного сала.

Матеріали та методи. Бібліосемантичний, аналітичний. Об'єктами дослідження було обрано кокосову та мигдальну олії, лікувально-профілактичні засоби на їх основі.

Основні результати. Причинами виникнення себорейного дерматиту є: зниження імунітету; витончення захисного бар'єру шкіри обличчя; постійні стреси; наявність шкідливих звичок; хронічне недосипання; порушення в ендокринній системі; підвищена жирність шкіри; неправильне харчування; наявність цукрового діабету; нестача вітамінів.

Себорейний дерматит може також виникати при хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту або при тривалому прийомі гормональних препаратів. В силу цих причин грибок починає швидко розмножуватися і виділяє токсичні продукти життєдіяльності, які завдають шкоди шкірі. Після чого захворювання можна виявити за такими симптомами: сильне подразнення шкіри; сильне свербіння; почуття печіння і лущення; підвищення чутливості шкіри; поява лусочок білого та жовтого кольорів на пошкоджених ділянках шкіри; невеликі, але численні папули на обличчі, що локалізуються на чолі, бровах, носо-губній зоні.

Існує три основні види себорейних проявів: жирна себорея, змішана себорея, суха себорея. Жирна себорея – найпоширеніший тип захворювання, при якій до вище перелічених симптомів додається підвищена жирність шкіри. Це поступово призводить до розмноження різних хвороботворних грибків та кліщів, що погіршує ситуацію. Суха себорея виникає значно рідше – шкіра при

цьому типі дерматиту стає надто сухою і тріскається, виділення шкірного сала сильно зменшується. Зазвичай до такого типу себорейного дерматиту більше схильні діти. Змішана себорея – проявляються симптоми жирної та сухої себореї одночасно.

Допомогти у лікуванні або полегшити захворювання можливо за рахунок розробки засобів з речовинами, які здатні впливати на запальний процес та покращувати стан шкіри. Такі речовини повинні зволожувати, пом'якшувати шкіру, знімати почервоніння, усувати свербіж, підвищувати пружність і тонус шкіри, надаючи їй здоровий блиск, м'якість та еластичність.

Дані літературних джерел свідчать, що кокосова олія має зволожуючу дію для всіх типів шкіри, регенеративні властивості, антибактеріальний і протигрибковий ефект, усуває подразнення шкіри, стимулює вироблення колагену і захищає від ультрафіолетових променів, зволожує волосся, зменшує його ламкість та випадіння. Цінність продукту полягає в наявності у складі олії 92% насичених жирних кислот. До складу кокосової олії входять також бетаїн, етоксілати жирних складних ефірів, етаноламід, полісорбати, моногліцериди, поліоли складних ефірів, вітаміни (А, Е, В1, В2, В3, К і С), залізо, кальцій, фосфор і інші макро- і мікроелементи.

Мигдалева олія – рослинна олія, що отримується з насіння солодкого мигдалю. Майже на 62% мигдалева олія складається з тригліцеридів олеїнової кислоти, 24% лінолевої кислоти, 6% пальмітинової кислоти. Також олія містить значну кількість фітостеролу, токостеролу, амігдаліну, вітамінів та мінеральних солей. В першу чергу засіб багатий на вітаміни А, Е, F, В, що відповідають за гладкість і пружність шкіри, силу і блиск волосся, красу і твердість нігтів.

Отже, доцільність використання рослинних олій для корекції сухої себореї полягає у їх природному походженні, високій безпеці та ефективності для догляду за проблемною шкірою. Суха себорея характеризується надмірною сухістю шкіри, лущенням і порушенням бар'єрної функції епідермісу. Використання агресивних хімічних засобів часто погіршує ситуацію, тому натуральні компоненти, такі як рослинні олії, стають більш привабливою альтернативою.

Висновки. Таким чином, використання рослинних олій для корекції сухої себореї є ефективним і актуальним завдяки їх комплексному впливу на шкіру, можливості відновлення її балансу, а також безпеці у порівнянні з синтетичними засобами для широкого кола пацієнтів.

Кокосова олія найкраще підходить для щоденного догляду для сухої, подразненої, запаленої, грубої, зрілої або зів'ялої шкіри обличчя і тіла (в тому числі кокосову олію можна використовувати для делікатного догляду за сухою шкірою).

Препарати з мигдалевою олією надають пом'якшувальну, поживну і захисну дію на шкіру і волосся. Мигдалева олія добре всмоктується шкірою, регулюючи її водно-ліпідний баланс, прискорює процес регенерації клітин, має протизапальну, регенеруючу і тонізуючу дію.