

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Гончаров Іван Володимирович

УДК 661.187:615.262:615.453

ДИСЕРТАЦІЯ

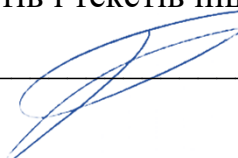
**Розробка складу та технології твердого мила для лікування та
профілактики загострення псоріазу**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ І. В. Гончаров

Науковий керівник Вишневська Лілія Іванівна, доктор фармацевтичних наук,
професор

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Гончаров І. В. Розробка складу та технології твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2025.

Дисертаційна робота висвітлює питання розробки складу й технології виготовлення твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу.

Перший розділ відображає результати огляду, аналізу та узагальнення даних літературних джерел щодо мила як актуальної лікарської форми (ЛФ) для застосування в комплексній місцевій терапії дерматологічних захворювань та псоріазу зокрема, на прикладі якого можна продемонструвати доцільність такого розроблення.

Основний, гігієнічний, ефект твердого мила, яке є сумішшю натрієвих солей вищих карбонових кислот, забезпечується за рахунок дифільності молекул сполук, утворених унаслідок лужного гідролізу етерів вищих карбонових кислот, що містяться в жирах. Для виготовлення мила використовують натуральні тваринні жири або рослинні олії, синтетичні жирні кислоти та водний розчин натрію гідроксиду (для одержання твердого мила). Останнім часом є тенденція до використання синтетичних інгредієнтів у складі мила, їх вміст може складати понад 90 % від загальної кількості речовин. Однак у дерматологічній практиці доцільно використовувати засоби з максимально можливим вмістом натуральних компонентів, щоб запобігти негативному впливу на чутливу, уражену захворюванням, шкіру.

Зокрема, псоріаз характеризується надмірною сухістю, появою гіперкератичних бляшок і має хронічний перебіг. Шкіра, уражена псоріазом, є більш чутливою до впливу зовнішніх факторів і потребує постійного догляду з метою зволоження, пом'якшення, а в період загострення – ексfolіації. Тож,

окрім використання лікарських засобів системної та місцевої дії, доцільно до складу комплексної терапії псоріазу додати препарати у формі мила з природними компонентами на заміну звичайним засобам гігієни.

У *другому розділі* наведено дизайн дослідження, який містить методологію розроблення препарату у формі твердого мила та математичну модель запланованих експериментальних досліджень, також наведено характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і допоміжних речовин, описано методики, використані для досліджень.

Запропонована методологія складається з двох основних частин: теоретичної та практичної. Теоретична частина передбачає визначення проблематики (завдання, яке має розв'язувати розроблюваний препарат), огляд літературних джерел щодо можливих шляхів вирішення цієї проблематики, аналіз асортименту, пошук потенційних АФІ та вивчення особливостей жирних олій з метою вибору їх до композиції мильної основи.

Практична частина передбачає пошук оптимального співвідношення олій у складі мильної основи та необхідної кількості луку для омилення етерів жирних кислот, що входять до складу олій. Це досягається проведенням необхідних розрахунків, одержанням модельних зразків мильних основ та визначенням основних показників їхньої якості й особливостей технологічного процесу. Важливим також є проведення досліджень з розроблення власне препаратів у лікарській формі твердого мила, адаптації методик контролю якості, проведення мікробіологічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень.

Третій розділ обґрунтовує доцільність розробки твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу, а також висвітлює результати досліджень з розроблення мильної основи.

Актуальність роботи полягає в тому, що асортимент препаратів для місцевої терапії псоріазу обмежений. Фармацевтичний ринок України налічує 12 найменувань препаратів для місцевого застосування, з них 50 % – українського виробництва; по одному найменуванню виготовляють Німеччина, Данія, Ірландія; два – Іспанія. Розподіл за ЛФ: креми – 5 представників, мазі – 4, крем-

бальзам та аерозоль – по 1. Серед засобів гігієни є такі, що призначені для застосування лише в разі псоріазу (6 найменувань), та засоби для atopічної шкіри, які мають зволожувальний, пом'якшувальний, живильний, відновлювальний, протизапальний ефекти, а тому їх теж можна використовувати за псоріазу (13 найменувань). Всі гігієнічні засоби, призначені для використання в разі псоріазу, українського виробництва, серед них 3 гелі для душу, 2 шампуні і 1 рідке мило. Засоби для atopічної шкіри представлені лише закордонними виробниками: 4 представники польського виробництва, 8 – виробництва Франції, 3 – Іспанії, 2 – Німеччини, 1 – Болгарії. Серед них одна очищувальна емульсія і олійне рідке мило, 5 засобів у формі твердого мила, 5 крем-гелів та 6 гелів для душу. Засоби у формі твердого мила для застосування за псоріазу відсутні.

Асортимент засобів у формі мила на українському фармацевтичному ринку широкий, однак ті, які можна використовувати в комплексній терапії дерматологічних захворювань, представлені лише 22 найменуваннями. Здебільшого вони мають антибактеріальний, регенерувальний і зволожувальний ефекти, їх застосовують за наявності акне, демодекозу та чутливої шкіри. 19 засобів українського виробництва, по 1 представнику США, Болгарії, Туреччини.

Теоретично та експериментально обґрунтовано склад олійної композиції з урахуванням жирнокислотного складу рослинних олій, підібрано кількість луґу, яка забезпечує цілковите омилення рослинних олій. За результатами дослідження основних показників якості розроблено склад мильної основи. Виявлено, що найбільш оптимальні органолептичні, споживчі властивості, показники йодного числа, початкового об'єму піни, масової частки содопродуктів, титру та жирних кислот має зразок, до складу якого входять олії пальмоядра (30 %), кокосова (15 %), рицинова (10 %), мигдальна (10 %), маслинова (10 %), тверда олія авокадо (10 %) з водним розчином натрію гідроксиду (46,5 % від маси олій) (пережир – 10 %).

Четвертий розділ описує розроблення препаратів у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. Обґрунтовано використання як пережиру олії насіння граната, яка має антиоксидантну, зволожувальну,

пом'якшувальну, дещо антимікробну активність, здатна зменшувати прояви запалення шкіри. Такі властивості зумовлені хімічним складом: жирні кислоти (гранатова кислота > 60 %), вітамін Е, стероли, поліфеноли, рослинні естрогени. Гранатова кислота (пунікова кислота, або 9-цис11-транс13-цисоктадекатрієнова кислота) є незамінною кислотою, що необхідна шкірі для нормального перебігу метаболічних процесів, а її високий вміст в олії насіння граната актуалізує використання цієї кислоти за псоріазу. Олія, обрана в пережир, не втрачає своїх властивостей, бо майже не проходить стадію омилення (за гарячого способу виготовлення), тож наділяє мило такими самими властивостями (зразок № 1).

До складу препаратів для застосування в період загострення, окрім олії насіння граната, доцільно вводити компоненти, які забезпечують кератолітичну та ексфоліативну активність. До таких речовин відносять кислоту тіогліколову, кислоту саліцилову, кислоту лактатну, кислоту лимонну, кислоту гліколову. До нового покоління кислот, які виявляють кератолітичний ефект, відносять полігідроксикислоти (глюконолактон та лактобіонова кислота). Вони мають більший розмір молекул, тому не можуть проникати в глибокі шари шкіри та діють більш м'яко, якщо порівнювати з вищеназваними кислотами. Це дає змогу застосовувати їх для чутливої, схильної до подразнень шкіри. Для власних досліджень обрали комбінацію саліцилової і лимонної кислот (зразок № 2), а також лактобіонову кислоту (зразок № 3).

Під час розроблення методик контролю якості керувалися монографією Британської фармакопеї «Soft Soap» та ДСТУ «Мило туалетне тверде. Загальні технічні умови». Досліджено органолептичні властивості, розчинність, а також характеристики, які впливають на якість мила (рН, хлориди та інші речовини, не розчинні в етанолі, вміст вільного лугу, гідроксиди вільних жирних кислот або лужних металів, якісне число, йодне число). З'ясовано, що розроблені препарати відповідають якісним та кількісним критеріям за названими показниками.

Вивчення антимікробної активності засвідчило, що тестові і клінічні мікроорганізми чутливі до дії розробленої мильної основи. Чутливість мікроорганізмів підвищується за додавання до складу мила і олії насіння граната,

і комбінації лимонної та саліцилової кислот. А за додавання лактобіонової кислоти чутливість мікроорганізмів до дії мила дещо нижча, також знижується здатність препарату до зберігання мікробної стійкості. Тож наступні дослідження виконували зі зразками № 1, до складу якого входить олія насіння граната, і № 2 з олією насіння граната, лимонною і саліциловою кислотами, на основі яких запропоновано склад препаратів у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу під умовними назвами «КерАктив» (олії пальмоядра (30 %), кокосова, авокадо тверда (по 15 %), маслинова, мигдальна, рицинова (по 10 %), олія насіння граната (10 %); саліцилова кислота (2 %), лимонна кислота (4 %), водний розчин натрію гідроксиду) і «ПсоріПро» (олії пальмоядра (30 %), кокосова, авокадо тверда (по 15 %), маслинова, мигдальна, рицинова (по 10 %), олія насіння граната (10 %), водний розчин натрію гідроксиду).

Адаптацію методик кількісного визначення АФІ у складі твердого мила було проведено для лимонної і саліцилової кислот. Із цим керувалися відповідними монографіями Державної фармакопеї України (ДФУ). Апробовано й запропоновано до використання методики їх кількісного визначення титриметричним методом у присутності одна одної та у складі твердого мила. У результаті було виявлено нижчий вміст кислот проти уведеної кількості, що свідчить про особливості перебігу процесу омилення та взаємодію кислот з натрію гідроксидом, на що зважали, обґрунтовуючи технологію.

На підставі попередніх досліджень обґрунтовано технологію твердого мила холодним та гарячим способами виготовлення. Запропоновано відповідні технологічні схеми для лабораторних умов.

Стабільність препаратів «КерАктив», «ПсоріПро» вивчено відповідно до критеріїв, визначених під час розроблення методик контролю якості, а також за мікробіологічною характеристикою. Зберігання – за температури не вище 25 °С та відносної вологості не вище 60 % протягом 18 місяців в індивідуальному пакуванні з пергаментного паперу.

У п'ятому розділі описано біофармацевтичні та фармакологічні дослідження розроблених препаратів. З'ясовано, що досліджувані зразки мають задовільні показники швидкості розчинення як у воді кімнатної температури, так і в підігрітій до 40 °С. З метою визначення повноти вивільнення лимонної і саліцилової кислот з розробленого препарату використано метод діалізу крізь напівпроникну мембрану *in vitro*. З огляду на розчинність речовин діалізним середовищем обрано етанол 96 % (саліцилова кислота) і воду очищену (лимонна кислота). Отримані результати свідчать про достатнє (> 90 % проти вмісту кислот за результатами кількісного визначення) вивільнення АФІ в середовище діалізату.

Під час проведення фармакологічних досліджень *in vivo* виявлено наявність анальгетичної і протизапальної активності, переважно в зразка № 2 (з олією насіння граната, лимонною і саліциловою кислотами), що підтверджує доцільність його застосування в період загострення псоріазу, а зразок № 1 (з олією насіння граната) можна використовувати в період ремісії. Дослідження гострої токсичності продемонструвало безпечність розроблених препаратів.

Отже, за результатами проведених теоретичних та експериментальних досліджень обґрунтовано склад, технологію, методики контролю якості препаратів у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу, проаналізовано їхні фізико-хімічні, споживчі, мікробіологічні і фармакологічні властивості, обґрунтовано умови зберігання та термін придатності, розроблено специфікацію на лікарський засіб у формі твердого мила. Окремі фрагменти дослідження впроваджено в освітньо-наукову роботу кафедр фармацевтичного профілю закладів вищої освіти України. Розроблено технологічні інструкції та впроваджено у виробничий процес низки аптек.

Ключові слова: тверде мило, олійна композиція, склад, технологія, псоріаз, аптечне виготовлення, емульсії, м'які лікарські форми

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Honcharov I., Vyshnevskia L., Bodnar L. Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. №5 (51). P. 47 – 54. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.313702. (Scopus, Q3) *(Особистий внесок: Honcharov I. – виготовлення експериментальних зразків, експериментальні дослідження, узагальнення одержаних даних, написання статті; Vyshnevskia L. – формулювання цілей та завдань дослідження; Bodnar L. – участь у виконанні деяких експериментальних досліджень, формулюванні висновків).*
2. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення. *Вісник Фармації*. 2023. №1 (105). С. 23 – 31. DOI: 10.24959/nphj.23.103. *(Особистий внесок: Гончаров І. В. – бібліосемантичний аналіз джерел літератури, експериментальні дослідження, узагальнення одержаних даних, написання статті; Вишневська Л. І. – формулювання деяких завдань та узагальнення низки результатів).*
3. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Литкін Д. В., Вишневська Л. І. Експериментальне дослідження фармакологічної активності розробленого твердого мила для лікування псоріазу. *Фармацевтичний журнал*. 2024. Т. 79, № 6. С. 52 – 60. DOI: 10.32352/0367-3057.6.24.04. *(Особистий внесок: Гончаров І. В. – виготовлення експериментальних зразків, участь в експериментальних дослідженнях, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних, написання статті; Боднар Л. А. – участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних, написанні статті; Литкін Д. В. – виконання експериментальних досліджень; Вишневська Л. І. – формулювання цілей та завдань дослідження).*
4. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Дослідження з розробки методик контролю якості твердого мила для терапії псоріазу. *Вісник Фармації*. 2025. №1 (109). С. 23 – 27. DOI: 10.24959/nphj.25.164. *(Особистий внесок: Гончаров І. В. – виготовлення експериментальних зразків,*

експериментальні дослідження, узагальнення одержаних даних, написання статті; Боднар Л. А. – участь в експериментальних дослідженнях, формулюванні висновків; Вишневська Л. І. – формулювання цілей та завдань дослідження).

5. Патент України № 153193 на корисну модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу у формі твердого мила для терапії псоріазу в період загострення» /Л. І. Вишневська, І. В. Гончаров, Л. А. Боднар, В. К. Яковенко, К. П. Ромась; № и 202204583 ; заявл. 05.12.2022 ; опубл. 31.05.2023, бюл. № 22. (Особистий внесок: Гончаров І. В. – проведення досліджень, участь в узагальненні одержаних даних, участь у написанні патенту; Вишневська Л. І. – формулювання цілей, завдань; Боднар Л. А. – підготовка патенту до друку; Яковенко В. К. – участь у проведенні аналізу результатів дослідження; Ромась К. П. – підготовка патенту до друку).

6. Патент України № 127943 на винахід «Комбінований лікарський засіб у формі твердого мила для терапії псоріазу в період загострення» / Л. І. Вишневська, І. В. Гончаров, Л. А. Боднар, В. К. Яковенко, К. П. Ромась; № и 202204582 ; заявл. 05.12.2022 ; опубл. 14.02.2024, бюл. № 7. (Особистий внесок: Гончаров І. В. – проведення досліджень, участь в узагальненні одержаних даних, участь у написанні патенту; Вишневська Л. І. – формулювання цілей, завдань; Боднар Л. А. – підготовка патенту до друку; Яковенко В. К. – участь у проведенні аналізу результатів дослідження; Ромась К. П. – підготовка патенту до друку).

7. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу та технології виготовлення / наукова стаття : Свідectво про авторське право на твір. Україна. №118016 / І. В. Гончаров, Л. І. Вишневська (дата реєстрації: 11.04.2023)

8. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології :

матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків, м. Харків : НФаУ, 2021. С. 96 – 99. (*Особистий внесок: Гончаров І. В. – аналіз наукових джерел літератури, узагальнення одержаних даних, написання статті; Вишневська Л. І. – формулювання цілей, завдань та висновків дослідження*).

9. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Методологія розробки лікарського засобу у формі твердого мила. *Індустрія 4.0 : сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : збірник наукових матеріалів I Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І.М. Перцева, 16 травня 2024 р., м. Харків : Вид-во НФаУ, 2024. С. 235 – 238. (*Особистий внесок: Гончаров І. В. – аналіз наукових джерел літератури, узагальнення одержаних даних, написання статті; Вишневська Л. І. – формулювання цілей, завдань та висновків дослідження*).

10. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Експериментальне обґрунтування використання коефіцієнта переходу при розробленні основи твердого мила. *Українська фармація – вчора, сьогодні, завтра* : матеріали V Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 7–8 жовтня 2024 р., м. Кропивницький : Вид-во ДНМУ, 2024. С. 28 – 31. (*Особистий внесок: Гончаров І. В. – експериментальні дослідження, узагальнення одержаних даних, написання статті; Боднар Л. А. – узагальнення одержаних даних, участь у написанні статті; Вишневська Л. І. – формулювання цілей, завдань та висновків дослідження*).

11. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Перспектива розробки лікарського засобу у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків : НФаУ, 2021. С. 275 – 277.

12. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Використання рослинних олій як основних компонентів при виготовленні мила. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної*

направленості дії : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків : НФаУ, 2022. С. 322 – 324.

13. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Вплив хімічного складу рослинних олій на якісні показники твердих мил. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 14 квітня 2023 р., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 95 – 96.

14. Гончаров І. В., Вишневська Л.І. Технологічні аспекти розробки лікарського засобу у формі твердого мила. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармацевт. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, 10–11 травня 2023 р., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 263–264.

15. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Дослідження споживчих властивостей твердих мил на основі рослинних олій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 260 –263.

16. Honcharov I. V., Vyshnevskia L. I. Development of the composition and technology of a medicinal product in the form of a solid soap. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали XXX Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, 17–19 квітня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 156.

17. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Адаптація методик ідентифікації і кількісного визначення саліцилової та лимонної кислот у складі твердого мила. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнар. Internet-конф., 25 вересня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 69.

18. Гончаров І. В., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Методологія розробки лікарського препарату у формі мила. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали X Наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присв. пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т. А. Грошового, 17–18 жовтня 2024 р., м. Тернопіль : ТНМУ, 2024. С. 164–165.

19. Гончаров І. В., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Вплив змінних технологічних чинників на основні показники якості лікарського засобу у формі твердого мила. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції. «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика* : матеріали ІІІ Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. уч., присв. 40-річчю заснування каф. організації, економіки та управління фармацією, 23–24 жовтня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 151.

20. Гончаров І. В., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Вплив технології твердого мила на кількісне вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: Збірник наукових матеріалів ІV Міжнар. наук.-практ. конф., 25 жовтня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 320.

21. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Перспективи упровадження миловаріння у роботу сучасних виробничих аптек. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали ХІ Міжнар. наук.-практ. конф., 27 листопада 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 300.

22. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Дослідження стабільності у процесі зберігання лікувально-профілактичного засобу у формі твердого мила. *Запорізький Фармацевтичний Форум – 2024* : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 21–22 листопада 2024 р., м. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 21–22.

ANNOTATION

Honcharov I. V. Development of the composition and technology of solid soap for the treatment and prevention of exacerbation of psoriasis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a Doctor of Philosophy degree by specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy» (22 – Health care). – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The dissertation covers the development of the composition and manufacturing technology of solid soap for the treatment and prevention of psoriasis exacerbation.

The first chapter reflects the results of the review, analysis, and synthesis of literature data on soap as a topical dosage form (DF) for use in the complex topical therapy of dermatological diseases and psoriasis in particular, which can be used as an example to demonstrate the feasibility of such development.

The main, hygienic effect of solid soap, which is a mixture of sodium salts of higher carboxylic acids, is provided by the diffusivity of molecules of compounds formed as a result of alkaline hydrolysis of esters of higher carboxylic acids contained in fats. Soap is made using natural animal fats or vegetable oils, synthetic fatty acids and an aqueous solution of sodium hydroxide (to produce solid soap). Recently, there has been a trend towards the use of synthetic ingredients in soaps, with their content reaching over 90% of the total amount of substances. However, in dermatological practice, it is advisable to use products with the highest possible content of natural ingredients to prevent negative effects on sensitive, disease-affected skin.

In particular, psoriasis is characterised by excessive dryness, hyperkeratotic plaques and a chronic course. The skin affected by psoriasis is more sensitive to external factors and requires constant care to moisturise, soften, and, during exacerbations, exfoliate. Therefore, in addition to the use of systemic and topical medicines, it is advisable to add soap products with natural ingredients to the complex psoriasis treatment to replace conventional hygiene products.

The second chapter presents the study design, which includes the methodology for developing a solid soap product and a mathematical model of the planned experimental studies, as well as the characteristics of active pharmaceutical ingredients (APIs) and excipients, and describes the methods used for the studies.

The proposed methodology consists of two main parts: theoretical and practical. The theoretical part involves defining the problem (the task to be solved by the drug being developed), reviewing literature on possible ways to solve this problem, analysing the range, searching for potential APIs and studying the characteristics of fatty oils in order to select them for the composition of the soap base.

The practical part involves finding the optimal ratio of oils in the soap base and the required amount of alkali for saponification of fatty acid esters in the oils. This is achieved by performing the necessary calculations, obtaining model samples of soap bases and determining the main indicators of their quality and technological process features. It is also important to conduct research on the development of the actual drugs in the dosage form of solid soap, adaptation of quality control methods, microbiological, biopharmaceutical and pharmacological studies.

The third chapter substantiates the feasibility of developing a solid soap for the treatment and prevention of psoriasis exacerbations, and also highlights the results of research on the development of a soap base.

The relevance of the work is that the range of drugs for topical psoriasis treatment is limited. The pharmaceutical market of Ukraine has 12 names of topical medicines, of which 50 % are Ukrainian-made; one name is produced in Germany, Denmark, Ireland, and two in Spain. The breakdown by drug formulation is as follows: creams - 5 representatives, ointments – 4, cream-balm and aerosol – 1 each. Among the hygiene products, there are those intended for use only in case of psoriasis (6 items) and products for atopic skin that have moisturising, softening, nourishing, restorative, anti-inflammatory effects, and therefore can also be used in case of psoriasis (13 items). All the hygiene products intended for use in case of psoriasis are made in Ukraine, including 3 shower gels, 2 shampoos and 1 liquid soap. Products for atopic skin are represented only by foreign manufacturers: 4 representatives of Polish production, 8 –

made in France, 3 – Spain, 2 – Germany, 1 – Bulgaria. They include one cleansing emulsion and an oil liquid soap, 5 products in the form of solid soaps, 5 cream gels and 6 shower gels. There are no products in the form of solid soaps for use in psoriasis.

The range of soap products on the Ukrainian pharmaceutical market is wide, but those that can be used in the complex therapy of dermatological diseases are represented by only 22 products. Most of them have antibacterial, regenerative and moisturising effects and are used in the treatment of acne, demodicosis and sensitive skin. 19 products of Ukrainian origin, 1 representative each from the USA, Bulgaria, and Turkey.

The composition of the oil composition was theoretically and experimentally substantiated, taking into account the fatty acid composition of vegetable oils, and the amount of alkali was selected to ensure complete saponification of vegetable oils. Based on the results of the study of the main quality indicators, the composition of the soap base was developed. It was found that the most optimal organoleptic, consumer properties, iodine number, initial foam volume, mass fraction of soda products, titre and fatty acids were obtained for the sample, sample containing palm kernel oil (30 %), coconut oil (15 %), castor oil (10 %), almond oil (10 %), olive oil (10 %), avocado oil (10 %) with an aqueous solution of sodium hydroxide (46.5 % by weight of oils) (overfat – 10 %).

The fourth chapter describes the development of solid soap preparations for the treatment and prevention of psoriasis exacerbation. The use of pomegranate seed oil as a fatty acid is substantiated, as it has antioxidant, moisturising, emollient, and somewhat antimicrobial activity, and is able to reduce the manifestations of skin inflammation. Such properties are due to its chemical composition: fatty acids (pomegranate acid > 60 %), vitamin E, sterols, polyphenols, plant estrogens. Pomegranic acid (punic acid, or 9-cis11-trans13-cisocatenic acid) is an essential acid required by the skin for normal metabolic processes, and its high content in pomegranate seed oil makes it relevant for psoriasis. The oil chosen for the extraction does not lose its properties, as it hardly undergoes the saponification stage (using the hot manufacturing method), so it gives the soap the same properties (sample № 1).

In addition to pomegranate seed oil, it is advisable to include components that provide keratolytic and exfoliative activity in preparations for use during the exacerbation period. Such substances include thioglycolic acid, salicylic acid, lactic acid, citric acid, glycolic acid. A new generation of acids that have a keratolytic effect includes polyhydroxy acids (gluconolactone and lactobionic acid). They have a larger molecular size, so they cannot penetrate the deeper layers of the skin and have a milder effect compared to the above acids. This makes them suitable for sensitive, irritated skin. For our own research, we chose a combination of salicylic and citric acids (sample № 2) and lactobionic acid (sample № 3).

When developing quality control methods, we were guided by the British Pharmacopoeia monograph «Soft Soap» and DSTU «Solid Toilet Soap. General technical conditions». The organoleptic properties, solubility, as well as characteristics that affect the quality of soap (pH, chlorides and other substances insoluble in ethanol, free alkali content, hydroxides of free fatty acids or alkali metals, qualitative number, iodine number) were investigated. It was found that the developed preparations meet the qualitative and quantitative criteria for the above indicators.

The study of antimicrobial activity showed that test and clinical microorganisms are sensitive to the action of the developed soap base. The sensitivity of microorganisms increases with the addition of pomegranate seed oil and a combination of citric and salicylic acids to the soap. And with the addition of lactobionic acid, the sensitivity of microorganisms to soap is somewhat lower, and the ability of the product to maintain microbial resistance is also reduced. Therefore, the following studies were performed with samples № 1, which contains pomegranate seed oil, and № 2 with pomegranate seed oil, citric and salicylic acids, on the basis of which the composition of preparations in the form of solid soap for the treatment and prevention of exacerbation of psoriasis under the conventional names KerAktiv (palm kernel oil (30 %), coconut, avocado solid oil (15 %), olive, almond, castor oil (10 %), pomegranate seed oil (10 %) was proposed; salicylic acid (2 %), citric acid (4 %), aqueous sodium hydroxide solution) and PsoriPro (palm kernel oil (30%), coconut oil, avocado solid

oil (15 %), olive oil, almond oil, castor oil (10 %), pomegranate seed oil (10 %), aqueous sodium hydroxide solution).

The methods for the quantitative determination of APIs in solid soaps were adapted for citric and salicylic acids. This was guided by the relevant monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU). The methods of their quantitative determination by the titrimetric method in the presence of each other and in the composition of solid soap were tested and proposed for use. As a result, a lower content of acids was found compared to the amount introduced, which indicates the peculiarities of the saponification process and the interaction of acids with sodium hydroxide, which was taken into account when substantiating the technology.

On the basis of previous studies, the technology of solid soap by cold and hot manufacturing methods is substantiated. Appropriate technological schemes for laboratory conditions are proposed.

The stability of KerActyv and PsoriPro was studied in accordance with the criteria defined during the development of quality control methods, as well as by microbiological characteristics. Storage – at a temperature not exceeding 25 °C and relative humidity not exceeding 60 % for 18 months in individual parchment paper packaging.

The fifth chapter describes the biopharmaceutical and pharmacological studies of the developed drugs. It has been found that the studied samples have satisfactory dissolution rates both in water at room temperature and in water heated to 40 °C. In order to determine the completeness of the release of citric and salicylic acids from the developed preparation, the method of dialysis through a semipermeable membrane was used *in vitro*. Taking into account the solubility of the substances, 96 % ethanol (salicylic acid) and purified water (citric acid) were chosen as dialysis medium. The results obtained indicate a sufficient (> 90 % against the acid content based on the results of quantitative determination) release of APIs into the dialysate medium.

The *in vivo* pharmacological studies revealed analgesic and anti-inflammatory activity, mainly in sample № 2 (with pomegranate seed oil, citric and salicylic acids), which confirms the feasibility of its use during exacerbation of psoriasis, and sample

№ 1 (with pomegranate seed oil) can be used in remission. The acute toxicity study demonstrated the safety of the developed products.

Thus, based on the results of the theoretical and experimental studies, the composition, technology, and quality control methods of solid soap preparations for the treatment and prevention of psoriasis exacerbation were substantiated, their physicochemical, consumer, microbiological, and pharmacological properties were analysed, storage conditions and shelf life were justified, and a specification for a solid soap preparation was developed. Certain fragments of the study have been implemented in the educational and scientific work of pharmaceutical departments of higher education institutions in Ukraine. Technological instructions were developed and implemented in the production process of a number of pharmacies.

Key words: solid soap, oil composition, composition, technology, psoriasis, pharmaceutical manufacturing, emulsions, soft dosage forms

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	22
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ У ФОРМІ ТВЕРДОГО МИЛА (Огляд літератури)	30
1.1 Мило як актуальна лікарська форма для терапії дерматологічних захворювань	30
1.1.1 Історичні аспекти та загальна характеристика твердого мила	30
1.1.2 Основні складові мильних композицій	35
1.1.3 Технологічні аспекти створення препаратів у формі мила	37
1.2 Проблеми та перспективи терапії псоріатичного ураження шкіри	41
1.2.1 Сучасний стан розповсюдженості та терапії псоріазу	41
1.2.2 Актуальність розроблення препаратів у формі твердого мила для застосування за псоріазу	43
Резюме до розділу 1	45
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН, ОБ'ЄКТИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	47
2.1 Дизайн дослідження	47
2.2 Об'єкти дослідження	50
2.3 Методи дослідження	57
Висновки до розділу 2	63
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ОСНОВИ ТВЕРДОГО МИЛА	64
3.1 Аналіз асортименту топічних препаратів для терапії псоріазу та засобів у формі мила	64
3.2 Обґрунтування складу основи твердого мила	87
3.3 Дослідження показників якості основи твердого мила	90

Висновки до розділу 3	98
РОЗДІЛ 4 ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ПРЕПАРАТІВ У ФОРМІ ТВЕРДОГО МИЛА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕННЯ ПСОРІАЗУ	100
4.1 Обґрунтування складу препарату для профілактики загострення псоріазу	100
4.2 Обґрунтування складу препаратів для лікування псоріазу в період загострення	101
4.3 Розроблення методик контролю якості отриманих зразків твердого мила	103
4.4 Дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти розроблених препаратів	108
4.5 Адаптація методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у складі твердого мила	116
4.6 Обґрунтування технології виготовлення препаратів у формі твердого мила	119
4.7 Дослідження стабільності розроблених препаратів у процесі зберігання	125
Висновки до розділу 4	130
РОЗДІЛ 5 БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	133
5.1 Результати біофармацевтичних досліджень препарату «КерАктив»	133
5.2 Результати фармакологічних досліджень розроблених препаратів	137
5.2.1 Вивчення анагетичної активності	138
5.2.2 Вивчення протизапальної активності	139
5.2.3 Дослідження гострої токсичності препаратів	143

	21
Висновки до розділу 5	149
ВИСНОВКИ	151
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	154
ДОДАТКИ	171

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТХ – анатомо-терапевтична хімічна класифікація

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ДСТУ – Державний стандарт України

ДФУ – Державна фармакопея України

ЕДТА – етилендіамінтетраоцтова кислота

ЛФ – лікарська форма

ПАР – поверхнево-активна речовина

ПЕГ – поліетиленгліколь

АНА – альфа-гідроксикислота

ВНА – бета-гідроксикислота

BP – British Pharmacopoeia

CAS – Chemical Abstracts Service

FCC – Food Chemicals Codex

JP – Japanese Pharmacopoeia

РНА – полігідроксикислота

PhEur – European Pharmacopoeia

USP – United States Pharmacopoeia

ВСТУП

Обґрунтування теми дослідження

Псоріаз – це системне хронічне імуніопосередковане захворювання, яке вражає переважно шкіру та суглоби. За даними Міжнародної федерації асоціацій псоріазу, його поширеність у світі становить від 1,2 до 5 %, середній показник близько 3 %. У європейських країнах захворюваність на псоріаз становить понад 2 % (найвищі показники в Данії – 2,9 % і на Фарерських островах – 2,8 %). У США – 3,2 %, у Канаді – 4,7 %. Найпоширенішою формою захворювання є простий, або бляшковий, псоріаз, що реєструють у 80-90 % пацієнтів. Станом на 2020 рік 1,5 млн людей в Україні хворіли на псоріаз і його поширеність протягом останніх років значно зросла [87, 114]. Клінічна картина характеризується появою загрубілих еритематозних ділянок, вкритих сріблястими лусочками, та насамперед надмірною сухістю шкіри [68, 125]. Використання сучасних методів і підходів до лікування псоріазу дозволяють значно зменшити його прояви, досягти тривалої ремісії. Щоб забезпечити позитивний терапевтичний ефект, використовують комплексний підхід, який передбачає застосування разом зі специфічними системними та місцевими лікарськими препаратами спеціальних гігієнічних та лікувально-профілактичних засобів. Основними завданнями гігієнічних засобів є зволоження, пом'якшення та живлення шкіри. Регулярне їх застосування дає змогу зменшити лущення шкіри, запобігти виникненню тріщин, це також важливий фактор для прискорення переходу від рецидиву до ремісії та, у подальшому, подовження фази ремісії [36, 103, 110, 127, 140].

Засоби у формі твердого мила для застосування в разі псоріазу на фармацевтичному ринку України відсутні. А більшість гігієнічних засобів, які можна використовувати за псоріазу, часто негативно впливають на стан шкіри. Шкіра потребує зволоження та пом'якшення, проте етанол, парабени, продукти нафтопереробки, поверхнево-активні речовини (ПАР), які входять до складу сучасних гігієнічних засобів, можуть викликати сухість, подразнення та алергічні реакції. Разом із тим, правильно дібрані олійний склад та концентрація речовини

з лужними властивостями дозволяють виготовити мило, яке буде відповідати всім необхідним критеріям [19, 132]. Тому розробка складу твердого мила на основі природних компонентів для лікування та профілактики загострення псоріазу у складі комплексної терапії є актуальною [108].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету, вона є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи «Розробка і удосконалення складу та технології екстемпоральних лікарських засобів» (шифр держреєстрації 0114U000947). Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні вченої ради Національного фармацевтичного університету (протокол № 11 від 28.10.2021 р.).

Мета і завдання дослідження

Метою дослідження є обґрунтування складу та технології виготовлення твердого мила для лікування і профілактики загострення псоріазу.

Для реалізації зазначеної мети необхідно було виконати такі завдання:

- провести огляд літературних джерел щодо актуальності використання засобів у формі твердого мила в комплексній терапії дерматологічних захворювань, зокрема псоріазу;

- обґрунтувати доцільність розроблення препаратів у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу за допомогою маркетингових досліджень;

- розробити склад мильної основи з огляду на основні показники якості і споживчі властивості;

- теоретично й експериментально обґрунтувати введення активних фармацевтичних інгредієнтів у склад твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу;

- обґрунтувати й опрацювати технологію виготовлення твердого мила в аптечних умовах;

- провести фізико-хімічні, фармакотехнологічні, мікробіологічні, біофармацевтичні та фармакологічні дослідження розроблених препаратів;

- вивчити стабільність розроблених препаратів у процесі зберігання, визначити термін їх придатності;

- розробити технологічні інструкції на пропоновані препарати, провести апробацію технології твердого мила в умовах аптеки.

Об'єкт дослідження – фармацевтична розробка твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу.

Предмет дослідження – теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології, методик контролю якості оригінального препарату у формі твердого мила; дослідження його фізико-хімічних, споживчих, мікробіологічних і фармакологічних властивостей; обґрунтування умов та терміну придатності; розроблення технологічної інструкції.

Методи дослідження

У процесі досліджень було використано загальнонаукові теоретичні методи (аналіз, узагальнення даних), маркетингові (аналіз асортименту препаратів з метою обґрунтування доцільності запланованого розроблення), статистичні (планування експериментальних досліджень та статистична обробка отриманих результатів), а також експериментальні – фізичні та фізико-хімічні методи (вивчення показників рН, йодного числа, кислотного числа, якісного числа, початкового об'єму піни, масової частки содопродуктів, температури застигання жирних кислот, вмісту вільного луку та домішок), фармакотехнологічні (отримання мікросвітлин), аналітичні (розроблення та адаптація методик ідентифікації та кількісного визначення АФІ), мікробіологічні (вивчення антимікробної активності та мікробіологічної чистоти), біофармацевтичні (дослідження вивільнення АФІ *in vitro*) та фармакологічні методи (дослідження фармакологічної активності та гострої токсичності твердого мила).

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна полягає в розробленні оригінальних препаратів у формі твердого мила. Уперше для виготовлення твердого мила використано композицію, до складу якої входять рослинні олії в найменуваннях і

співвідношенні, обґрунтованих дисертантом за результатами власних досліджень.

Розроблено методики контролю якості отриманих препаратів. Підтверджено їхню ефективність за застосування *in vivo*. Визначено умови зберігання, термін придатності й підтверджено стабільність розроблених препаратів.

Зазначені положення наукової новизни підтверджено патентами та свідоцтвом про авторське право на твір: патент на винахід №127943 від 14.02.2024 р.; патент на корисну модель №153193 від 31.05.2023 р.; свідоцтво про реєстрацію авторського права №118016 на науковий твір «Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення», автори: Гончаров І. В., Вишневська Л. І., видане 11.04.2024 р.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблено й успішно опрацьовано методологію створення препаратів у формі мила. Запропоновано оригінальні препарати у формі твердого мила до використання в практичній медицині, зокрема в комплексній терапії псоріазу в період ремісії та загострення.

Розроблено технологічні інструкції «Виготовлення твердого мила для профілактики та лікування загострення псоріазу», впроваджено у виробничий процес аптек № 80 (м. Слов'янськ), № 5 ПП «Гармонія-2000» (м. Чернівці) (додаток В).

Результати проведеного дослідження з розробки складу та технології твердого мила впроваджено в освітньо-науковий процес кафедри аптечної технології ліків, промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету (м. Харків); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (м. Київ); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри організації та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського; кафедри

фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії Чорноморського національного університету імені Петра Могили (м. Миколаїв) (додаток Г).

Особистий внесок здобувача

Дисертація є самостійною завершеною науковою працею. Дисертант самостійно здійснив огляд, аналіз і узагальнення даних літературних джерел, надав методологічну характеристику та побудував математичну модель дослідження. Разом із науковим керівником визначено мету й завдання дослідження, обговорено алгоритм експерименту, проведено комплекс досліджень з розробки мильної основи. Розроблено препарати у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу, методики контролю якості одержаних препаратів, досліджено їхню стабільність у процесі зберігання. Здійснено мікробіологічні й біофармацевтичні дослідження. Проведено статистичну обробку, проаналізовано та узагальнено отримані результати.

Фармакологічні дослідження виконано на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету під керівництвом директора, к. біол. н. Д. В. Литкіна.

Мікробіологічні дослідження виконано на базі Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України під керівництвом завідувачки лабораторії біохімії та біотехнології Т. П. Осолодченко.

Дисертант має публікації за темою дослідження зі співавторами: Л. І. Вишневською (постанова завдання, формулювання мети, формулювання висновків), Д. І. Литкіним (проведення фармакологічних досліджень), Л. А. Боднар (аналіз і узагальнення отриманих результатів, підготовка до публікації), В. К. Яковенко (участь у проведенні аналізу результатів досліджень), К. П. Ромась (підготовка патентів до друку).

Апробація матеріалів дисертації

Основний зміст дисертаційної роботи викладено та обговорено на конференціях різного рівня: IX Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції, присвяченій 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні

досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2021); VI та VII Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2021, 2022); V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 2023); X Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 60-річчю з дня народження д-ра фармацевтичних наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2023); III та IV Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2023, 2024); I Міжнародній науково-практичній конференції з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» (Харків, 2024); XXX Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2024 р.); I Міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (Харків, 2024 р.); X Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т. А. Грошового «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2024); XI Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2024); V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Українська фармація – вчора, сьогодні, завтра» (Кропивницький, 2024); III Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю, присвяченій 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією «Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика» (Харків, 2024); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький Фармацевтичний Форум – 2024» (Запоріжжя,

2024 р.); V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (Харків, 2024).

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота, викладена на 192 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел та 4 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 139 сторінок друкованого тексту. Роботу ілюстровано 39 таблицями та 48 рисунками. Список використаних джерел містить 145 найменувань, з них 57 кирилицею та 88 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

У ФОРМІ ТВЕРДОГО МИЛА

(Огляд літератури)

1.1 Мило як актуальна лікарська форма для терапії дерматологічних захворювань

1.1.1 Історичні аспекти та загальна характеристика

Попри розвиток сучасних історії та археології, досі достеменно невідомо, коли й де вперше виготовили й застосували засіб, який зараз ми знаємо як мило. Єгипетські вчені вважають, що мило з'явилося приблизно шість тисяч років тому, підтвердженням чого є рецепти в єгипетських папірусах, за якими для отримання мила тваринні або рослинні жири нагрівали разом із лужними солями, які у великих кількостях були на берегах одного з озер.

Не виключено, що мило було винайдено в Шумері понад чотири з половиною тисячі років тому.

Під час археологічних розкопок учені знайшли таблички, датовані 2500 р. до н. е., на яких було описано процедуру, схожу на процес приготування мила: змішували воду із золою деревини, кип'ятити, потім у цій суміші розтоплювали жир. Однак назва та спосіб застосування такого розчину залишилися невідомими.

Ще в першому столітті нашої ери римський історик та письменник Пліній Старший у своєму трактаті «Природна історія» писав, що мило стало невід'ємною частиною життя римського населення. Він стверджував, що ще древні галли та германці знали про виготовлення мила. Вони виготовляли «чорну мазь» із сала й золи букового дерева, яку використовували для очищення та фарбування волосся, а також для лікування шкірних захворювань. А вже в працях лікаря Галена є твердження про те, що мило треба виготовляти з жиру й розчину золи з вапном, воно робить шкіру м'якою, очищає від забруднень тіло й одяг. Це

перша згадка про те, як мило використовують і в сучасному світі. В античному світі мило виробляли з козячого або бичачого жиру з домішкою золи бука [39].

Події під час падіння Римської імперії та початку темного часу в Європі значною мірою вплинули на формування нового світогляду, що призвело до відходу чистоти й особистої гігієни на другий план, виробництво мила пішло на спад, але рецепти не було втрачено. За середньовіччя чистоті не приділяли значної уваги, ба більше, турботу про гігієну власного тіла карала тогочасна інквізиція. Хоч мила була достатня кількість, користувалися ним тільки представники перших двох станів – дворяни та священники. Лише після епідемії чуми ставлення до мила змінилося. Миття перестали прирівнювати до єресі, а пізніше церква взагалі схвалила утримання тіла справжнього вірянина в чистоті.

Уже 1424 року в Італії тверде мило почали виготовляти промисловим шляхом. Заміна золи на кальциновану соду, яку добували з місцевих озер, дозволила значно знизити собівартість продукції та перевести виготовлення мила на мануфактурні рейки. У ті часи для виробництва мила використовували жир яловичий, овечий, свинячий, китовий та риб'ячий. А також рослинні олії: лляну, маслинову, кокосову, пальмову, мигдальну, бавовняну, кунжутову, які використовують і дотепер.

До XVII століття мило було вже досить поширене у Європі, а сам процес миловаріння стрімко розвивався та удосконалювався. Вже у XVIII столітті було відкрито промисловий спосіб отримання з кухонної солі лугів. Пізніше вчені навчилися отримувати каустичну соду з природного сольового розсолу. Це дозволило покращити технологію, прискорити темпи виробництва мила та виготовляти його в промислових масштабах [3, 12, 39].

У XIX столітті частіше стали використовувати рослинні олії. А з розвитком нових торгових шляхів отримали доступ до пальмової олії з Африки та кокосової олії з островів Тихого океану. Значно підвищилась якість мила, подовжився термін придатності, покращились органолептичні властивості та значно зросла популярність цього продукту. Тогочасні заходи, які ми зараз називаємо рекламними, були спрямовані на те, щоб переконати споживачів у необхідності

підтримувати тіло в чистоті й, головне, що без мила цього не можна досягти. Деякі навіть порівнювали свою продукцію з відомими творами мистецтва, завдяки чому мило стало символом вишуканості та вихованості [72].

У Європі й США разом з появою безперервного процесу гідролізу жирів водою та парою під високим тиском наприкінці 1930-х років з'явився безперервний процес миловаріння в промислових масштабах у миловарних вежах. Тоді як в СРСР значної популярності набувало тверде господарське мило, яке використовували й для прання, і для особистої гігієни, у Європі вже існував широкий та різноманітний асортимент піномийних засобів, від рідких і твердих мил з приємними ароматами до безсульфатних шампунів. Також в СРСР використовували зелене, чи калійне, мило, яке входило до Державної фармакопеї СРСР. Зелене мило має дезінфікувальні властивості, його використовують як емульгатор та стабілізатор суспензій сірки, раніше використовували для лікування корости. Зараз входить до USP Compounding Compendium [71, 141]. Складається з суміші рослинних олій (кокосова й пальмоядрова) та олеїнової кислоти, а також калію гідроксиду, гліцерину та води очищеної. Застосування зеленого мила можливе також у ветеринарії як дезінфектант та садівництві для створення захисного фунгіцидного й інсектицидного бар'єра на поверхні рослин. Використовували також мила борне й борно-тимолове як бактерициди, дігтярне мило – для профілактики утворення лупи, сульсенове – для зміцнення волосся, профілактики утворення лупи та усунення свербіння шкіри голови, кастильське – для пом'якшення сухої шкіри.

Зі стрімким розвитком технічного прогресу та значними успіхами в хімічній промисловості було налагоджено процес виробництва синтетичних мийних засобів, які на початку ХХІ століття мали надзвичайно велику популярність. Проте вже зараз, коли людство турбують проблеми екології, ми поступово почали повертатися до виготовлення мила з природних компонентів, особливо це стосується невеликих миловарних підприємств, які здебільшого виготовляють мило ручної роботи [3, 12, 43].

Сучасне мило, як і тисячоліття тому, – це суміш натрієвих чи калієвих солей вищих карбонових кислот. За нагрівання жирів з лугами під час лужного гідролізу відбувається процес омилення жирних кислот (рис. 1.1). Під час виготовлення мила холодним способом цей процес відбувається значно повільніше. У більшості випадків до складу мила входять стеаринова, міристинова, пальмітинова, олеїнова та лауринова кислоти [59, 102].

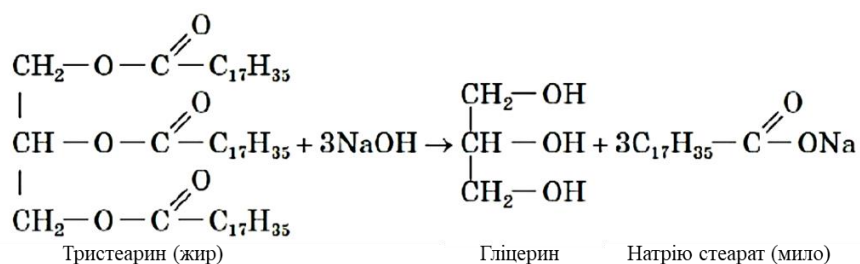


Рис. 1.1 Омилення тригліцеридів жирних кислот

Молекули мила дифільні, складаються з гідрофобної вуглеводневої групи та гідрофільної карбоксильної, саме такий склад молекул забезпечує мийні властивості [70, 91]. Класифікувати мила можна за декількома ознаками: формою випуску, призначенням, особливостями технології (рис. 1.2).

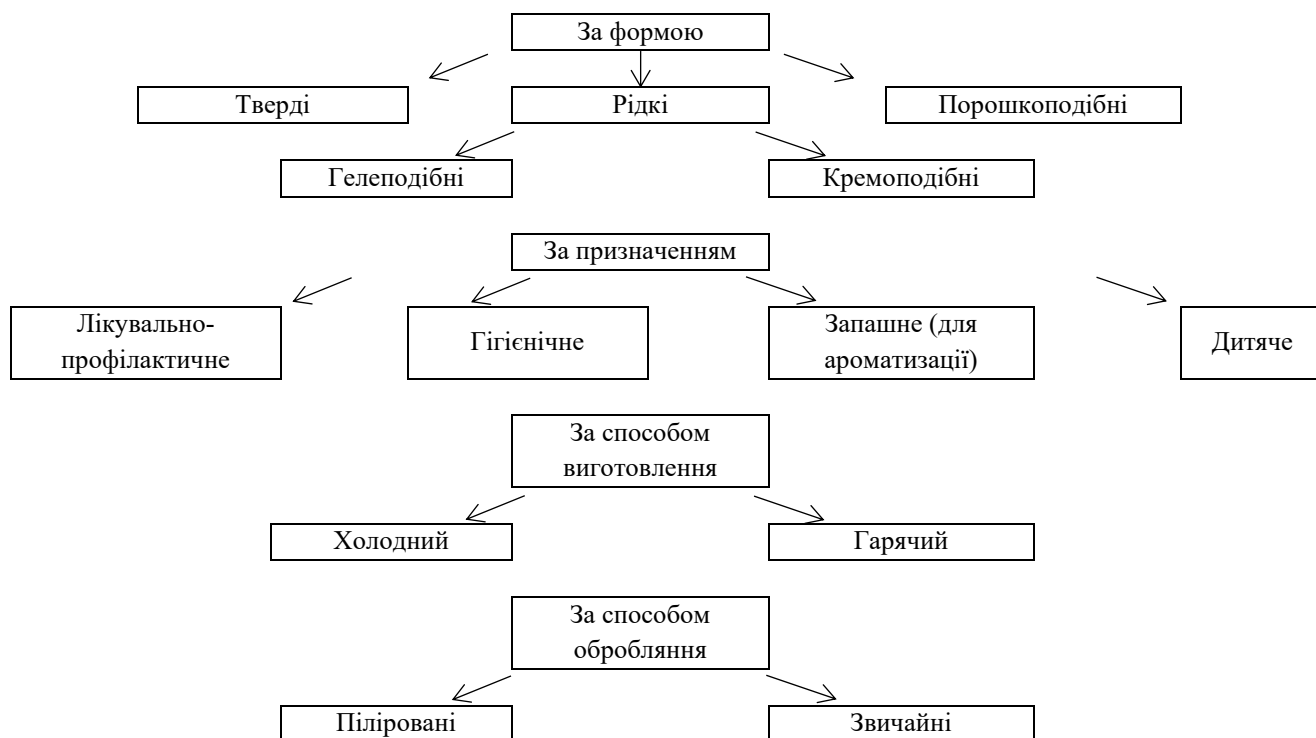


Рис. 1.2 Класифікація мила

Наразі мило має чотири основні сфери застосування: особиста гігієна; господарство; медицина (дерматологія); фармація (технологія) (рис. 1.3).

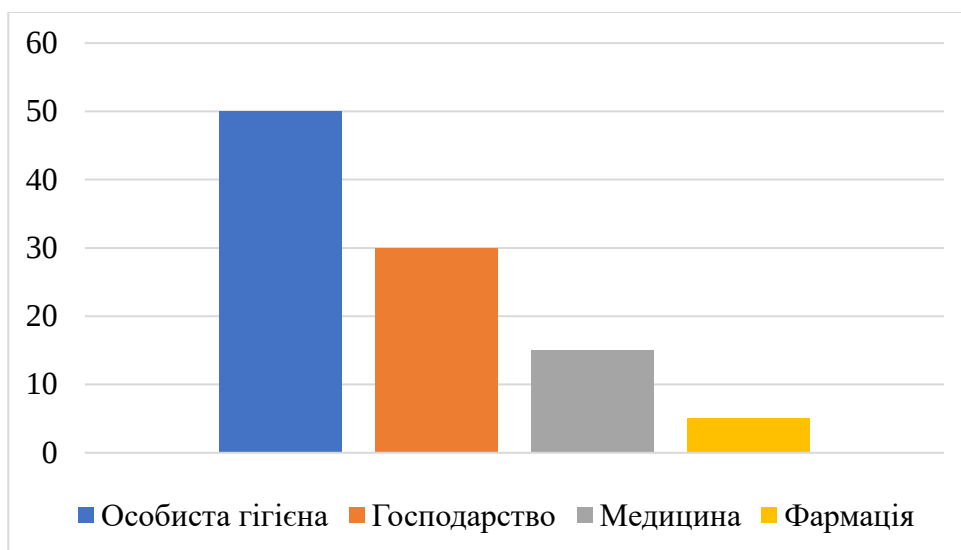


Рис. 1.3 Розподіл за сферами застосування мила

У сучасних наукових дослідженнях переважають напрями розроблення мила з антибактеріальними властивостями, а також мила з АФІ рослинного походження. Наприклад, тверде гліцеринове мило з екстрактом листя бетеля, яке має антибактеріальні властивості [96, 145], тверде мило з олією листя пачулі та ефірною олією цитронели, антибактеріальні властивості якого було підтверджено на тестових штамах золотистого стафілококу [90], тверде мило на основі кокосової і пальмової олій з додаванням екстракту кореневища імбиру, яке також має антибактеріальні властивості [65]. Опубліковано праці, де висвітлено питання розробки складу мила з використанням готової мильної основи. Наприклад, комбіноване гліцеринове мило з додаванням екстракту листя німу, туласі, алое, трояндової води, ефірної олії лаванди та насіння маку, яке має антибактеріальні та зволожувальні властивості [88].

Є поодинокі публікації щодо розроблення складу мила для застосування у комбінованій терапії дерматологічних захворювань, зокрема, для лікування псоріазу пропонують тверде мило на основі кокосової та олії каріте з додаванням олій *Mitracarpus scaber*, *Mareya micrantha* i *Cassia alata*, фармакологічну активність якого було підтверджено шляхом застосування мила на добровольцях

з псоріатичним ураженням шкіри. Однак роз'яснень щодо напряму впливу розробленого препарату, механізму дії автори не надали [60].

1.1.2 Основні складові мильних композицій

Від вибору компонентів (лугу і олій) залежить якість майбутнього мила. Зазвичай для одержання твердого мила обирають натрію гідроксид, для рідкого – калію гідроксид. Необхідних властивостей надає милу саме комбінація олій. Зазвичай використовують тверді олії разом із рідкими.

Під час вибору олій необхідно враховувати такі показники: йодне число, фракцію, яка не омилюється, число омилення та кислотний склад [32].

Кислотний склад. Достатню твердість милам забезпечують стеаринова, пальмітинова, міристинова і лауринова кислоти. Наявність достатньої кількості стеаринової та рицинолеїнової кислот забезпечує утворення стійкої піни. Кондиціонувальні властивості забезпечують ліолева, олеїнова та ліноленова кислоти. Лауринова та міристинова кислоти володіють очищувальними властивостями. Однак олії з високим вмістом ліолевої та ліноленової кислот мають короткий термін придатності, тому необхідно їх вводити до складу мила в обмеженій кількості [85, 106, 112].

Число омилення та йодне число. Число омилення використовують для розрахунку кількості гідроксиду, необхідного для омилення певної кількості олій. Йодне число виражає ступінь ненасиченості жирних кислот. Його показники обов'язково потрібно враховувати під час вибору олій, адже що вище йодне число, то нижчий термін придатності мила, бо олії з високим йодним числом значно легше піддаються окисненню і швидко гіркнуть [48, 118, 142].

Пережир – олії, які в ідеальному рецепті не вступають у реакцію з гідроксидами і, перебуваючи в милі в незміненому стані, забезпечують корисні його властивості (зволожувальні, живильні, пом'якшувальні тощо). Їх кількість може бути в межах 0–15 %. Наприклад, у господарському милі – 0–3 %, у

косметичних та космецевтичних – 4–10 %, у милах для дуже сухої шкіри – 11–15 %. Велика кількість пережиру знижує піноутворення [40, 46].

Склад мила обирають, зважаючи на його кінцеві характеристики. Наприклад, для забезпечення твердості використовують масло какао, олії кокосову, пальмову та каріте. Мигдальна, рицинова та кокосова олії забезпечують утворення густої стабільної піни. Для пом'якшення та зволоження використовують олії авокадо, рицини, жожоба, мигдальну та маслинову [58].

Найбільш універсальною формулою є 30–35 % твердих олій, 25–30 % – піноутворювальних, 40 % – рідких, з них 10 % теж піноутворювальні, 30 % – пом'якшувальні та зволожувальні. Формула може змінюватися відповідно до потреб та вимог, які висувають до конкретного виду мила. Згідно з ДСТУ 4537:2006 «Мило туалетне тверде. Загальні технічні умови» є мило спеціальне лікувальне та нейтральне, дитяче, екстра й класичне [29, 45].

Рецептура сухого мила відрізняється додаванням наповнювачів. Каолін, бентоніти, а також тонко подрібнені пемза й пісок надають милу абразивності. До менш коштовних мінеральних наповнювачів відносять кальцію карбонат, колоїдний кремнезем та алюмінію оксид. А для зменшення абразивності мінеральних наповнювачів вдаються до модифікування їх поверхні жирними кислотами (C_8 – C_{18}) [52].

Відповідно до Компендіуму, в Україні як лікарський засіб не зареєстровано жодного мила [37]. Однак ми маємо досить широкий асортимент мила в сегменті косметичних засобів. Деякі з них, завдяки їхньому складу, можна використовувати як засоби гігієни в комплексній терапії дерматологічних захворювань.

У більшості випадків їхній склад відрізняється від мила в класичному його розумінні. Базовим складом для виготовлення мила мають бути жири тваринного чи рослинного походження та речовини лужного характеру, зараз також використовують синтетичні жирні кислоти як жирозамінники (рис. 1.4) [119].

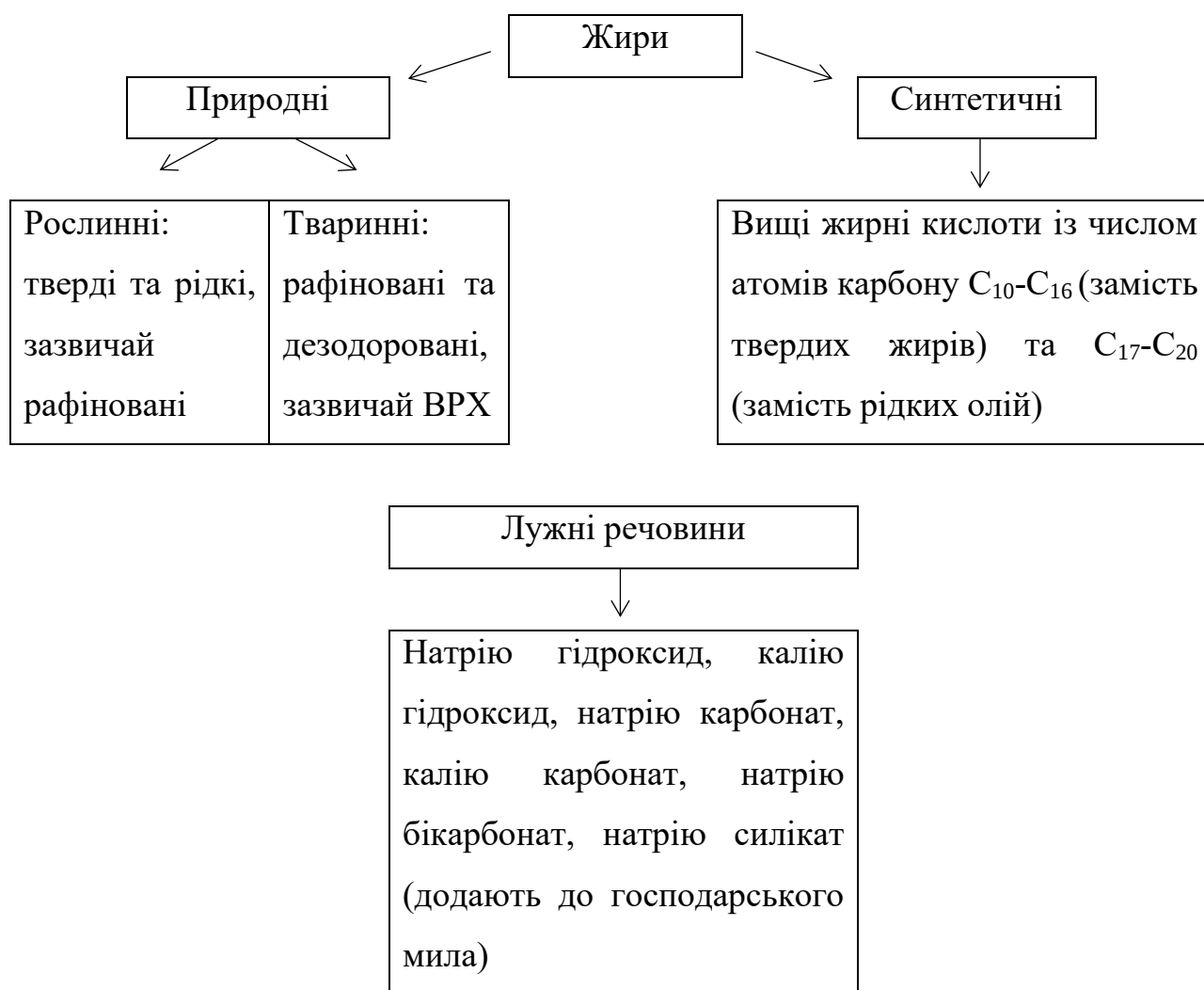


Рис. 1.4 Компоненти для виготовлення класичного варіанту мила

1.1.3 Технологічні аспекти створення препаратів у формі мила

Технологічні процеси виготовлення мила мають низку особливостей. Насамперед це правила техніки безпеки під час роботи з лугами (калію гідроксид чи натрію гідроксид). Через те що, потрапляючи на шкіру, луги здатні роз'їдати шкірний покрив навіть після змивання водою, необхідно використовувати засоби індивідуального захисту [122].

Тож для виготовлення твердого мила використовують натрію гідроксид, який під час холодного способу потрібно розчинити в холодній воді очищеній. Важливо додавати натрію гідроксид до води, а не навпаки, можна також використати додаткову ємність з льодом, бо розчинення натрію гідроксиду у

воді – це гіпертермальна реакція, температура розчину із цим піднімається приблизно до + 80 °С. Наступним етапом є змішування олій, спочатку розплавлення твердих, потім додавання рідких. Коли температура водного розчину та олійного сплаву зрівнюється, їх змішують (важливо додавати розчин гідроксиду до олій поступово, тонкою цівкою). Обережно за допомогою гомогенізатора перемішують, коли суміш стає білого кольору, додають пережир (олії, які «пом'якшують» мило), барвники та ароматизатори (за необхідності). Далі перемішують до загущення і швидко переносять у форму. Мило, виготовлене холодним способом, потрібно залишити для стабілізації на 6-8 тижнів [66, 117].

Для перевірки готовності мила до використання, а отже, завершення стадії дозрівання, є два основні способи. Перший – ваговий. Один зі шматочків мила зважують після первинної стабілізації та щотижня протягом усього періоду дозрівання. Коли маса двох послідовних зважувань залишається сталою, омилення вважають завершеним і мило є готовим до використання [116].

Другий метод – вимірювання рН. На початку дозрівання мило має високі показники рН через високу концентрацію лугу. Щотижня вимірюють рН 10 % водного розчину мила. У мила, готового до використання, показник рН не має перевищувати 9 [67].

Обидва ці методи спрямовані на те, щоб пересвідчитися в цілковитому завершенні реакції омилення. Адже мило, у якому омилення не завершилося, містить певну кількість лугу, що може призвести до сухості й подразнення шкіри після його використання.

Гарячим способом мило виготовляють шляхом нагрівання на паровій бані олій разом із розчинами гідроксидів. Із цим утворюється гліцерин і солі жирних кислот, тобто мило. Далі за потреби очищують мило від залишків натрію хлориду, натрію гідроксиду та гліцерину. У більшості випадків за правильних розрахунків всіх інгредієнтів таке очищення не проводять. Потім додають барвники та ароматизатори. Тобто виготовлення мила гарячим способом відрізняється від холодного лише тим, що з метою прискорення процесу

омилення та скорочення терміну стабілізації суміш поміщують на парову баню і під контролем температури, постійно помішуючи, доводять до необхідної консистенції. Мило, виготовлене гарячим способом, потрібно залишити для стабілізації на 3–4 тижні [62, 104].

Рідке мило виготовляють зазвичай холодним способом. Відмінність є лише у виборі гідроксиду, для рідкого мила це калію гідроксид. Розчиняють у воді очищений калію гідроксид, змішують олійні компоненти, слідкуючи, щоб температура розчинів була однакова, об'єднують їх, повільно перемішують до появи рівномірного білого забарвлення. Зміна забарвлення свідчить про початок процесу омилення жирних кислот, а після стабілізації мило буде готове до використання. Готовність перевіряють, розчиняючи краплю мила в гарячій воді ($t \approx 80\text{--}90^\circ\text{C}$), вона має повністю розчинятися з утворенням піни, на поверхні води не має бути крапель олії. Наприкінці додають теплу воду очищену до необхідної маси. Для зниження температури затвердіння, забезпечення прозорості та зниження в'язкості на цьому етапі іноді додають водно-спиртові розчини [85, 128].

Сухі мила (порошкоподібні), які здебільшого використовують для гоління та миття голови, виготовляють зі звичайного твердого мила шляхом розпилювального сушіння його водного розчину. Тверде мило розплавляють, додають до водного розчину слабкого лугу (для зменшення в'язкості), утворений мильний розчин висушують розпиленням за підвищених температур, тиск не вище атмосферного. Далі висушене мило просіюють. Після цього додають наповнювачі, барвники та ароматизатори [52].

Додатковими компонентами, які вводять до складу мила, здебільшого є кислоти. Після опанування базових рецептур зазвичай починають задумуватися про додавання до складу мила додаткових кислот. У складі готового продукту вони містяться у вигляді своїх калієвих чи натрієвих солей, а тому в більшості випадків не мають свого початкового ефекту. Зате вони можуть покращувати властивості мила. Наприклад, молочна кислота, яка додає милу твердості, забезпечує «глянцевий» рівний зріз, має незначний антибактеріальний ефект. Є

водорозчинною, тому її додають до водного розчину лугу, попередньо розчинивши в мінімальній кількості води очищеної. Додатково розраховують необхідну кількість лугу для її нейтралізації.

Стеаринова кислота найчастіше є додатковим компонентом мила, додає йому твердості, запобігає відволожуванню, забезпечує милу матову текстуру. Є жиророзчинною, тому її додають до сплаву олій. Також потребує додавання додаткової кількості лугу [89, 97, 105].

Амінооцтова кислота сприяє зниженню подразнювального впливу на шкіру без погіршення очищувальних властивостей, додає кондиціонувального ефекту. Вона є водорозчинною, але до складу мила її додають після основного етапу процесу омилення. Такий спосіб уведення пов'язаний з тим, що саме кислота, а не її сіль має вищезгадані ефекти, тому її додають після омилення з метою запобігти нейтралізації лугами.

Ефірні олії додають для ароматизації, 1–2 краплі на 100 грамів мильної маси. Лише у випадку виготовлення мила холодним способом. Змішують з олією, залишеною на пережир [124, 134].

Скрабувальні компоненти з появою пілінгів втрачають свою актуальність, однак до складу мила все ще часто додають натуральну мелену каву, подрібнені вівсяні пластівці, різні види глини. Такі інгредієнти додають після пережиру, ретельно перемішуючи до рівномірного їх розподілу в мильній масі [86, 95, 111].

Уведення до складу мила АФІ потребує детального вивчення їхніх властивостей. Для твердого мила вони мають бути термостабільні та зберігати свою стабільність у лужному середовищі.

Основними компонентами, які можна розглянути як приклади, є сірка (протизапальний, регенерувальний компонент), натрію тетраборат (протигрибковий, антибактеріальний компонент), саліцилова кислота, яка має протизапальну та відлущувальну властивості.

Сірка не розчиняється ні у воді, ні в олії, її вводять до складу готового мила за типом суспензії. Натрію тетраборат розчинний у воді. Його або одразу додають до водного розчину натрію гідроксиду, або розчиняють у мінімальній

кількості гарячої води очищеної і додають до мильної маси на самому початку омилення. У рідке мило вводять разом з водою для розведення мильної маси або у вигляді гліцеринового розчину. Одним із прикладів кислот, які мають однакові властивості з їх натрієвими солями, є саліцилова кислота. Її розчиняють в оліях або додають до розчину натрію гідроксиду. У готовому продукті вона буде у вигляді натрію саліцилату [63, 79, 80].

1.2 Проблеми та перспективи терапії псоріатичного ураження шкіри

1.2.1 Загальна характеристика псоріазу

Псоріаз – це системне хронічне імуніопосередковане захворювання, яке вражає переважно шкіру та суглоби. Характеризується появою ділянок почервоніння, вкритих сріблястими лусочками, локальними папулами, а також свербінням і деколи болем у місцях ураження. Це одне з найпоширеніших захворювань шкіри, яке має тривалий перебіг, супроводжуючись чергуванням рецидивів і ремісій [68, 35, 49].

Відповідно до офіційної статистики, наданої Міжнародною федерацією асоціацій псоріазу, у світі 125 млн осіб з псоріазом, це близько 3 % населення світу. Найвищі показники серед зареєстрованих: у США – 3,2 %, Канаді – 4,7 %, а серед європейських країн: у Данії – 2,9 % і на Фарерських островах – 2,8 %, із тим, що середня поширеність псоріазу в Європі становить близько 2 %. В Україні близько 1,5 мільйона людей хворіють на псоріаз [56, 87].

Існує декілька концепцій розвитку псоріазу: інфекційно-імуніологічна, генетична, обмінна та нейроендокринна. Відомо, що бактеріальні та вірусні інфекції здатні сенсibiliзувати організм людини через Т-супресори, впливаючи цим на базальну мембрану дерми, викликаючи активацію синтезу циклічних нуклеотидів, що призводить до розвитку гіперпроліферації клітин епідермісу. Все ж на сьогодні основну роль у патогенезі псоріазу відводять концепції імуніологічних реакцій, пов'язаних з генетичною складовою. В основі її

патогенезу лежить порушення кератинізації, викликане гіперпроліферацією і порушенням диференціювання кератиноцитів. Основні патологічні зміни шкіри представлені прискореним мітозом епідермоцитів, що має транзиторний характер та супроводжується порушенням їх диференціювання [30, 51, 126, 137].

Захворювання може початися в будь-якому віці, але, за статистикою, найчастіше початок захворювання припадає на період між 20 і 40 роками життя. Захворювання характеризується тривалими рецидивами, втратою працездатності, повної або часткової, інвалідизацією та соціально-психологічною дезадаптацією пацієнтів. Нерідко псоріаз стає причиною ураження суглобів, внутрішніх органів, часто супроводжується вторинними мікробними ураженнями шкіри та суперінфекцією. Об'єктивна клінічна картина характеризується появою на шкірі папул та еритематозних лускатих бляшок, що супроводжується сухістю шкіри, свербінням та іноді болем. Зазвичай хворобу діагностують на підставі об'єктивних проявів, для оцінювання тяжкості клінічного перебігу використовують замір площі ураження – body surface area (BSA). У клінічних дослідженнях використовують індекс PASI (Psoriasis Area Severity Index), який оцінює перебіг захворювання не лише за площею ураження, а й за тяжкістю симптомів: почервоніння, лущення тощо [69, 83, 121, 130, 139].

Стратегія лікування залежить від тяжкості захворювання та ґрунтується на необхідності досягти ремісії, а після – її подовжити. Зазвичай у разі легкого або середньотяжкого перебігу терапія є симптоматичною, що спрямована на пом'якшення і зволоження шкіри, та патогенетичною, що спрямована на сповільнення і зменшення проліферації кератиноцитів. Застосовують топічні засоби, наприклад, аналоги вітаміну D, інгібітори кальциневрину, топічні глюкокортикостероїди або їх комбінації, а також фототерапію. За тяжкого перебігу здійснюють системну терапію: імуносупресанти (циклоспорин, лефлуномід), цитостатики (метотрексат), біологічні препарати (адаліумаб, інфліксимаб, уstekіумаб, етанерцепт) [50, 57, 82, 92, 100].

Вивчають також можливість використання кератолітиків з метою лікування псоріазу. Вони мають змогу впливати на патогенетичні механізми, зменшуючи об'єктивні прояви захворювання [1].

1.2.2 Актуальність розроблення препаратів у формі твердого мила для застосування за псоріазу

Через те що місцева терапія псоріазу є терапією першої лінії і зазвичай її достатньо для лікування бляшкового псоріазу та легких його форм, які охоплюють до 25 % поверхні тіла, найбільша кількість наукових досліджень зосереджена саме на створенні препаратів для місцевої терапії. Вона спрямована на усунення вогнищ ураження і подальше пригнічення надмірної проліферації епідермісу. Для цього застосовують препарати з кератолітичною та відновлювальною дією. У разі кератолітичної терапії використовують такі препарати: мазь саліцилової кислоти, мазь із сечовиною (10–20 % концентрація сечовини), олійний розчин саліцилової кислоти (5–7 %; для волосистої частини голови), сірчана мазь із додаванням саліцилової кислоти. Застосування кератолітичних препаратів перед нанесенням інших відновлювальних засобів покращує всмоктування наступних препаратів. До редукувальних засобів належить насамперед дитинол у концентрації від 0,025 до 0,2 % або у вигляді «хвилинної терапії» у концентрації понад 2 % (максимальний час нанесення на шкіру – 2 год). Інші засоби містять рослинні смоли (з сосни, бука, ялівцю; у концентрації 5–20 %), кортикостероїди у формі крему, мазі, розчину, вітамін D₃ та його похідні, ретиноїди (тазаротен 0,05–1 % у вигляді мазі або гелю) тощо. Однак золотим стандартом місцевого лікування псоріазу є комбінація похідних вітаміну D та кортикостероїдів [143, 144].

Вибір АФІ та ЛФ залежить від локалізації псоріатичних уражень, уподобань пацієнта, вартості лікування, ймовірності ремісії та можливих побічних ефектів. У деяких випадках може знадобитися комбінована терапія більш ніж одним препаратом. Розташування псоріатичних уражень у різних ділянках тіла, як-от:

волосиста частина голови, кисті, стопи та слизові оболонки – впливає на тип застосовуваної лікарської речовини, її концентрацію та фізико-хімічну форму препарату. Препарати у формі мазей, кремів з такими активними речовинами, як кортикостероїди або похідні вітаміну D (кальцитріол, кальципотріол і такальцитол), наносять на шкіру рук і ніг. Ці препарати можна наносити на шкіру на певний час, після чого їх змивають. Багато з них не можна застосовувати на мокрі, подразнені, ексудативні ураження, а також на ділянки шкірних складок [75]. У лікуванні псоріазу волосистої частини голови місцеве лікування також є базовим. Такі активні інгредієнти, як кератолітичні речовини, дьоготь, ретиноїди, кортикостероїди або похідні вітаміну D, зазвичай містяться в рідких засобах – шампунях, гелях, лосьйонах, пінах та емульсіях. На відміну від шкіри, слизові оболонки є менш поширеною локалізацією псоріазу. Через значне всмоктування препаратів з цих ділянок і потенційні побічні ефекти зазначені зони потребують препаратів з меншою силою дії. Препарати з високою активністю протипоказано через ризик атрофії шкіри та ризик надмірного всмоктування препарату. Псоріаз розглядають як Т-клітинне захворювання, у якому важливу роль відіграє вітамін D. Цей мікроелемент здатний модулювати вроджений та адаптивний імунітет, виявляє антипроліферативну та продиференціювальну дію на кератиноцити. Порушення метаболізму вітаміну D може призвести до порушення цілісності шкірного бар'єра та сприяти розвитку інфекційно-запальних процесів. Сонячні та соляні ванни використовують для підтримки місцевого лікування. Останні, ймовірно, зменшують наявність лусочок, таким чином зменшуючи перевантаження запальними медіаторами, які можуть бути в них. Особливо в періоди ремісії додаткова терапія псоріазу передбачає використання пом'якшувальних і зволожувальних косметичних засобів, які зменшують у пацієнта суб'єктивні відчуття дискомфорту та свербіння. У літературі також є дослідження *in vivo*, які свідчать про потенціал рослинних компонентів у засобах для застосування в разі псоріазу. Досліджували, зокрема, такі речовини, як спиртовий екстракт *Aloe Vera*, спиртовий екстракт чорниці звичайної, спиртовий екстракт *Rubia tinctorum* та ізольований флавоноїд

кверцетин, байкалін, виділений з *Scutellaria baicalensis*, і спиртовий екстракт *Kigelia africana* [61, 78, 93]. Попри те що більшість досліджуваних екстрактів продемонструвала значне відсоткове зменшення відносної товщини епідермісу, сприяла диференціації епідермісу та нормальній кератинізації кератиноцитів, спричиняла значний ортокератоз і проявляла вищу, проти позитивного контролю, антипсоріатичну активність, проведені дослідження надали обмежену інформацію про ефективність та безпечність цих речовин за місцевого лікування псоріазу та не мали значного впливу на виведення нових препаратів на ринок [123]. З метою підвищення ефективності місцевого лікування в деяких пацієнтів застосовують фототерапію або фотохіміотерапію [42, 74]. Дані літератури також стверджують, що оклюзійні пов'язки можуть бути ефективні в місцевому лікуванні псоріазу. Однак механізм дії оклюзійної пов'язки ще не повністю вивчено саме в контексті лікування псоріазу. Припускають, що цей механізм пов'язаний з відновленням шкірного бар'єра, зволоженням епідермісу та зниженням мітотичної активності епідермісу в псоріатичних бляшках. Важливим фактором може бути відновлення зернистого шару й основного утримувального градієнта кальцію в епідермісі для правильної диференціації клітин. Перевагою цього методу лікування є менша доза препарату, якщо порівнювати з традиційним нанесенням на шкіру [140].

Результати вивчення сучасного стану наукових досліджень щодо лікування псоріазу дозволяють виснувати, що фахівці зосереджені здебільшого на традиційних лікарських формах (креми, гелі, емульсії тощо), а отже, створення лікарських препаратів у формі твердого мила на основі природних субстанцій є актуальним [38].

Резюме до 1 розділу

1. Тверде мило – суміш натрієвих солей вищих карбонових кислот. Основний, гігієнічний, ефект забезпечується за рахунок дифільності молекул сполук, утворених унаслідок лужного гідролізу вищих карбонових кислот, що

входять до складу олій. Однак останнім часом є тенденція до застосування синтетичних речовин у складі мила, що не сприяє використанню засобів у формі мила в дерматології. Адже для ураженої чутливої шкіри доцільно використовувати засоби з максимально можливим вмістом натуральних компонентів.

2. Захворюванням, на прикладі якого можна довести актуальність створення препаратів у формі твердого мила, є псоріаз. Він характеризується надмірною сухістю, появою гіперкератичних бляшок і має хронічний перебіг. Шкіра, уражена псоріазом, чутлива й потребує постійного догляду з метою зволоження, пом'якшення, а в період загострення – ексfolіації. Тож, окрім використання препаратів системної терапії та фармацевтичних препаратів місцевої дії, доцільно до складу комплексної терапії додати препарати у формі мила на заміну звичайним засобам гігієни, щоб прискорити настання та подовження терміну ремісії.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн дослідження

Першим етапом нашої наукової розвідки стало розроблення методології, яка дозволить чітко та послідовно виконувати дослідження з вибору складу мила, використовувати сучасні та відповідні конкретним завданням методи дослідження, а також отримати оригінальні лікувально-профілактичні засоби у формі твердого мила, які б відповідали нормам чинної нормативної документації.

Алгоритм створення твердого мила можна розділити на декілька послідовних етапів (рис. 2.1) [131].

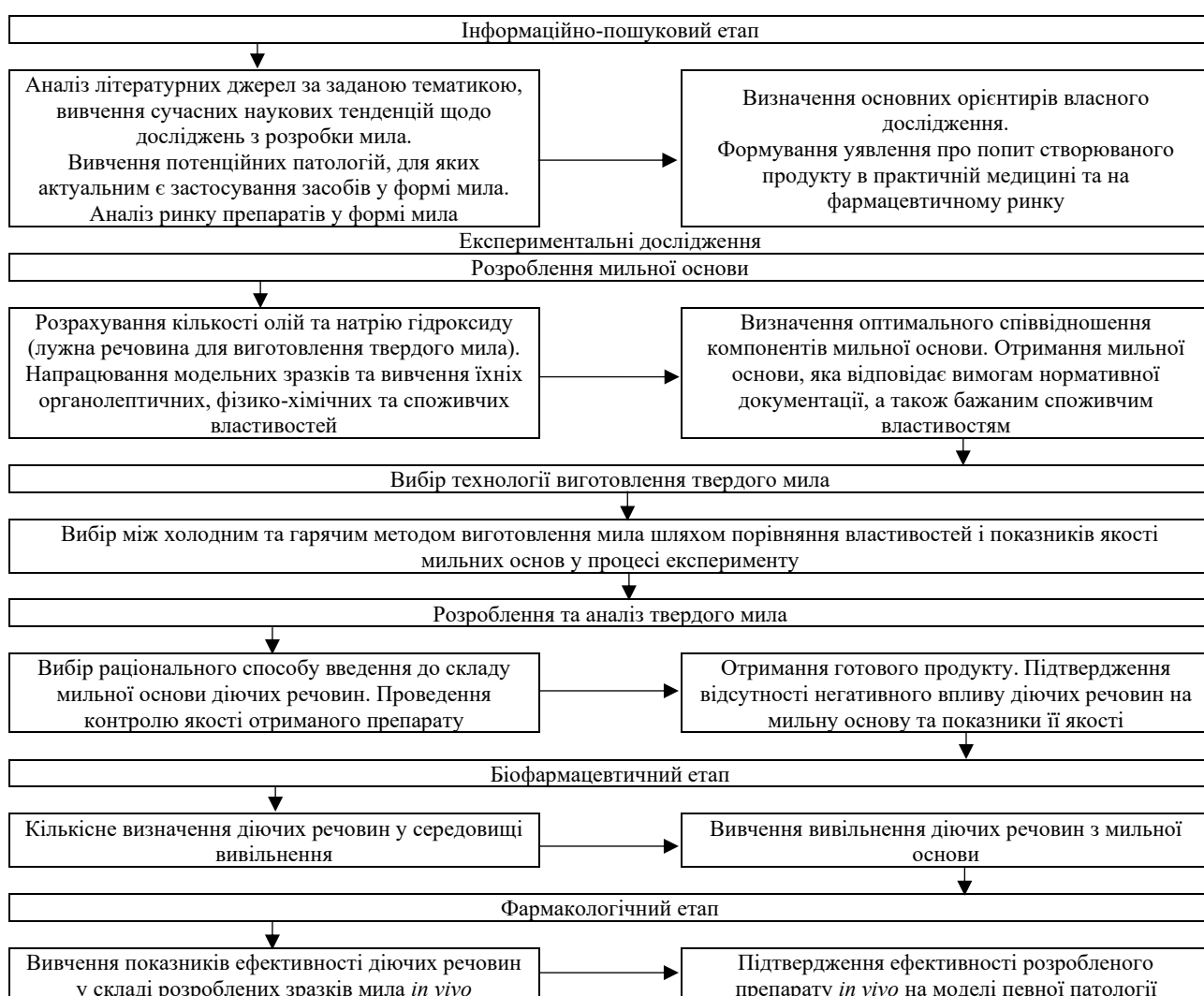


Рис. 2.1 Методологія розроблення лікарського засобу у формі твердого мила

Запропонований методологічний підхід дозволяє на основі алгоритмічного принципу розробити тверді мила для використання в практиці та подальшого введення до їх складу АФІ [22].

Запропоновано методологію розробки лікарського засобу у формі твердого мила, яка передбачає низку послідовних етапів і дозволяє ефективно використовувати наявні ресурси та технології для досягнення визначеної мети [15, 16].

Побудова дизайну досліджень містить етап математичного планування експерименту. Для побудови моделі запланованого експерименту об'єктом дослідження визначено модельні зразки твердого мила. На основі аналізу літератури було окреслено основні параметри, які можуть впливати на якість мила (вхідні параметри). Вихідними параметрами, які характеризують об'єкт дослідження та безпосередньо залежать від вхідних параметрів, визначено органолептичні, фізичні та фізико-хімічні й споживчі властивості, здатність лікарської форми до вивільнення певної кількості АФІ та фармакологічні властивості одержаного мила (рис. 2.2).

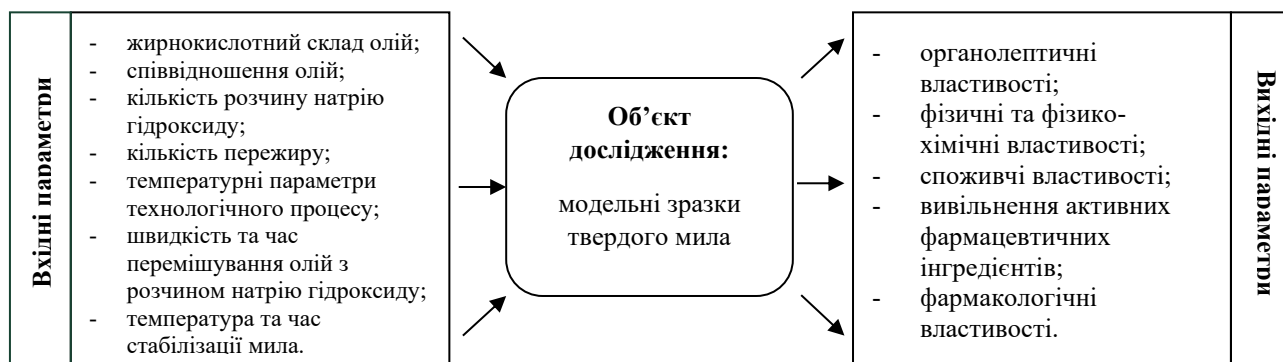


Рис. 2.2 Модель запланованого експерименту

Серед запропонованих вхідних параметрів варто назвати ті, які дослідник визначає самостійно під час технологічного процесу. До них належать кількість пережигу, швидкісні параметри технологічного процесу, а також час перемішування олій з розчином натрію гідроксиду. Далі ці параметри запропоновано вважати основними факторами впливу. До функцій відгуку відносять всі пункти вихідних параметрів [101].

З метою вивчення взаємодії вхідних і вихідних даних, зокрема впливу факторів на функції відгуку, запропоновано план трифакторного експерименту з трьома рівнями для кожного з факторів (рис. 2.3). Отже, число дослідів дорівнює 9 для кожного з модельних зразків та на кожен з функцій відгуку.

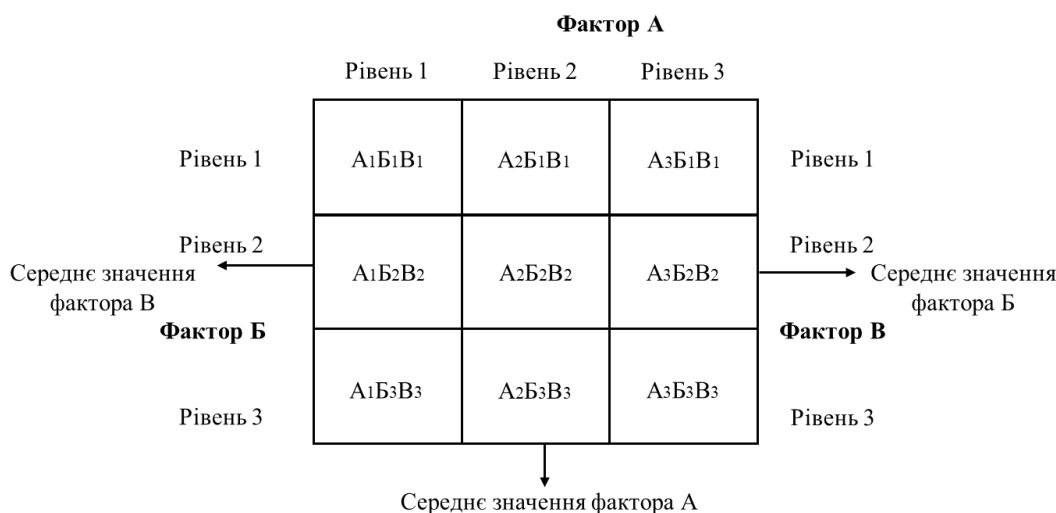


Рис. 2.3 План трифакторного експерименту

З метою прогнозування впливу факторів на функції відгуку побудовано моделі регресії запланованого експерименту (рис. 2.4). Виявлено, що вони мають поліноміальний характер та високий рівень апроксимації (понад 95 %). Тож відповідно до прогнозованих даних запропонована модель є відтворюваною, що потребує підтвердження шляхом проведення експериментальних досліджень [101].

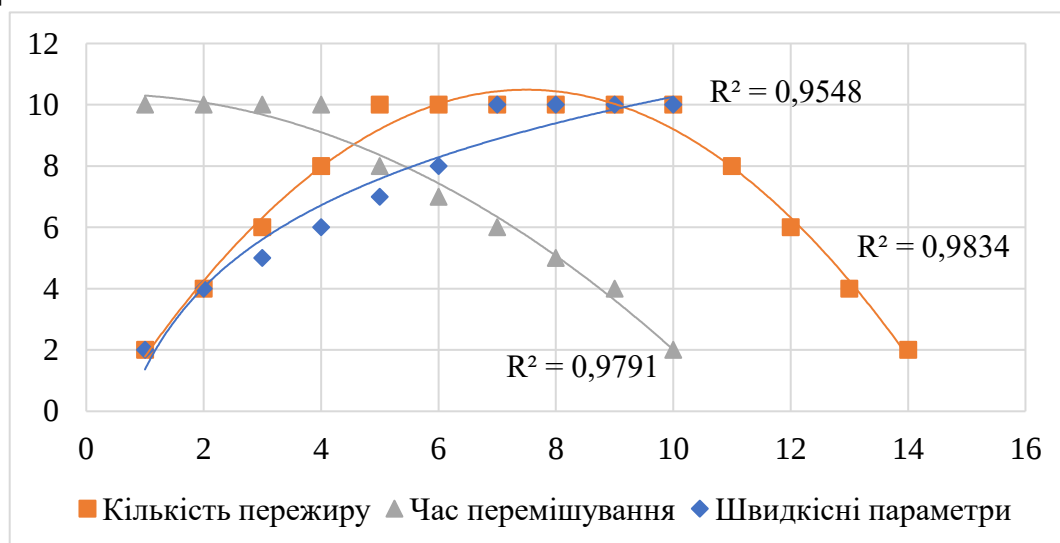


Рис. 2.4 Моделі поліноміальної регресії запланованого експерименту

2.2 Об'єкти дослідження

Об'єктами дослідження стали АФІ та допоміжні речовини, використані під час експериментальної частини роботи.

Саліцилова кислота (Acidum salicylicum) (рис. 2.5). CAS №: 69-72-7. Входить до ДФУ, PhEur, BP, USP, JP. Брутто-формула: $C_7H_6O_3$. Білі або голчаті кристали, дрібнодисперсний кристалічний порошок. Легкорозчинна в етанолі 96 %, етері, розчинна в киплячій воді, малорозчинна у воді кімнатної температури. $T_{пл}$ – 211 °C. Молекулярна маса – 138,1 [24, 77, 84, 136, 138].

За АТХ-класифікацією саліцилова кислота належить до групи D02AF «Антисептичні та кератолітичні препарати». Входить до складу косметичних та лікувально-профілактичних засобів, які використовують для лікування акне, іхтіозу, екземи, жиркової себореї, псоріазу, дискератозу тощо. Саліцилати (похідні саліцилової кислоти) широко використовують як протизапальні препарати для місцевого та системного застосування (нестероїдні протизапальні препарати) [73].

Лимонна кислота (Acidum aseticum) (рис. 2.6). CAS №: 77-92-9. Входить до ДФУ, PhEur, BP, USP, JP. Брутто-формула: $C_6H_8O_7$. Білий кристалічний порошок, без запаху. Легкорозчинна у воді очищеній та етанолі 96 %. $T_{пл}$ – 100 °C. Молекулярна маса – 192,12 [24, 77, 84, 136, 138].

У фармацевтичній промисловості використовують як буферну речовину й коригент смаку в концентрації до 2 %, а також як антиоксидант і регулятор рН. Входить до складу косметичних засобів, які застосовують з метою вирівнювання тону шкіри, відлущування, та протизапальних косметичних засобів, здебільшого у поєднанні з іншими кислотами фруктовими й саліциловою [107, 129].

Лактобіонова кислота (Acidum lactobionicum) (рис. 2.7). CAS №: 96-82-2. Брутто-формула: $C_{12}H_{22}O_{12}$. Білий або майже білий порошок. Легкорозчинна у воді очищеній, не розчинна в гідрофобних неполярних розчинниках. $T_{пл}$ – 113-118 °C. Молекулярна маса – 358,3.

Лактобіонова кислота як активний інгредієнт входить до складу косметичних засобів для догляду за шкірою будь-якого типу, часто її використовують для чутливої шкіри. Має м'який ексfolіативний ефект, прискорює регенерацію шкіри, зволожує та виявляє антиоксидантну дію. Використовують у складі засобів у формі кремів, гелів, сироваток [64].

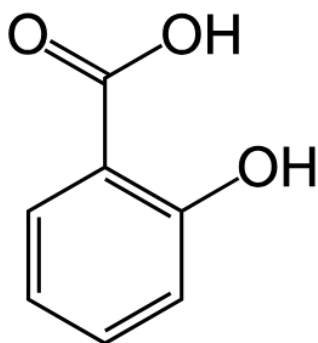


Рис. 2.5 Саліцилова кислота

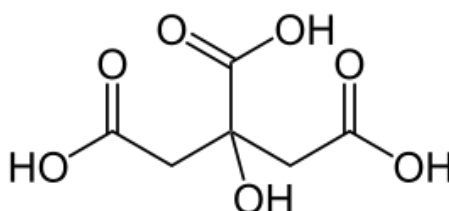


Рис. 2.6 Лимонна кислота

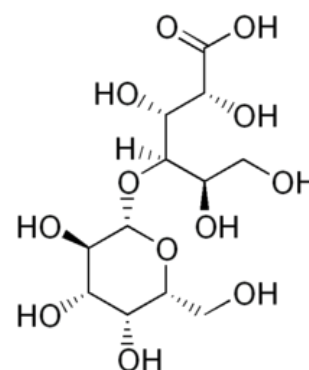


Рис. 2.7 Лактобіонова кислота

Олія насіння граната (Punica Granatum semina oleum). CAS №: 84961-57-9. Отримують з насіння граната шляхом CO₂-екстракції. Прозора, в'язка рідина, золотисто-жовтого кольору. Легко змішується з іншими жирними оліями. Відносна густина – близько 0,931. Число омилення – 182–192. Йодне число – 185–250. Показник заломлення – близько 1,524. Температура плавлення – 13 °C [31].

Основним компонентом хімічного складу є гранатова, або пунікова, кислота – поліненасичена жирна кислота. Завдяки високому вмісту цієї кислоти олія насіння граната виявляє антиоксидантні, протизапальні й зволожувальні властивості. Її широко використовують у складі регенерувальних і зволожувальних косметичних засобів, а також застосовують внутрішньо з метою покращення метаболічних процесів в організмі [94, 120].

Рицинова олія рафінована (Ricini oleum). CAS №: 8001-79-4. Входить до PhEur. Отримують з насіння рицини звичайної методом холодного пресування з подальшим рафінуванням. Прозора, в'язка рідина, безбарвна або злегка жовтого

кольору, гігроскопічна. Змішується з етанолом, концентрація якого вище 90 %, льодяною оцтовою кислотою, не змішується з речовинами вуглеводневої природи. В'язкість – близько 1000 мПа·с. Відносна густина – близько 0,958. Показник заломлення – близько 1,479. До складу рицинової олії входять рицинолева, олеїнова, ліноленова, стеаринова, пальмітинова та дигідроксистеаринова кислоти [84].

Використовують її як АФІ (АТХ А 06А В 05) проносної дії за внутрішнього застосування (15-30 г). За зовнішнього застосування пом'якшує шкіру, зміцнює волосся. У медицині використовують для лікування ран, опіків, виразок. Іноді використовують як допоміжну речовину (розчинник).

Олія авокадо рафінована (Persea gratissima oleum). CAS №: 8024-32-6. Входить до ВР, USP. Отримують з м'якоті плодів прямим пресуванням з подальшим рафінуванням. Прозора, майже безбарвна або злегка жовтувата масляниста рідина або густа жироподібна маса білого або майже білого кольору. Легко змішується з іншими жирними оліями. Відносна густина рідкої – 0,910–0,925. До складу олії авокадо входять пальмітинова, олеїнова, лінолева, α -ліноленова кислоти [27, 28].

Здебільшого використовують її для виготовлення косметичних засобів у формі лосьйонів чи кремів із живильними та зволожувальними властивостями. У сучасних наукових публікаціях можна простежити актуальність розроблення препаратів з олією авокадо для лікування atopічного дерматиту, себореї тощо.

Маслинова олія рафінована (Olivae oleum). CAS №: 8001-25-0. Входить до ДФУ, PhEur. Отримують з плодів маслини методом холодного пресування з подальшим рафінуванням без попереднього очищення. Прозора рідина зеленувато-жовтого кольору. Змішується з петролейним етером, практично не змішується з етанолом. Під час охолодження стає каламутною та за зниженої до 0°C температури набуває густої консистенції. Відносна густина – близько 0,913. До складу маслинової олії входять олеїнова, лінолева і пальмітинова кислоти. Маслинова олія є однією з небагатьох жирних олій, які можуть стати монокомпонентом у складі твердого мила [24, 84].

Має широке застосування у фармації (розчини для внутрішнього застосування, лініменти, мазі, емульсії, олеогелі, олійні розчини для ін'єкцій як екстемпорального виготовлення, так і промислового виробництва). Входить до складу кремів, лосьйонів, шампунів.

Олія макадамії рафінована (Macadamia oil). CAS №: 129811-19-4. Входить до FCC. Отримують методом холодного віджиму з подальшим рафінуванням. Масляниста рідина блідо-жовтого кольору, майже без запаху. Легко змішується лише з гідрофобними рідинами. Відносна густина – 0,911-0,918. Показник заломлення – 1,466-1,470. До складу олії макадамії входять пальмітинова, стеаринова, олеїнова, міристинова, арахінова кислоти.

Здебільшого використовують її в косметології через живильні та пом'якшувальні властивості. Входить до складу двофазних косметичних засобів, кремів, кондиціонерів, сироваток, масок тощо [27, 28].

Кокосова олія рафінована (Cocois oleum). CAS №: 8001-31-8. Входить до ДФУ, PhEur, USP. Отримують із висушеної твердої частини ендосперму кокоса. Масляниста густа маса білого кольору. Практично не розчинна у воді, легко розчинна в метиленхлориді й петролейному етері, дуже мало розчинна в етанолі (96 %). Показник заломлення, визначений за температури 40 °C, – близько 1,449. До складу кокосової олії входять лауринова, міристинова, пальмітинова, олеїнова, каприлова і капринова кислоти [24, 84, 138].

Використовують її у фармацевтичній (для виготовлення мазей, емульсій, розчинів, для одержання гідрогенізованої кокосової олії, застосовуваної як розчинник у сучасних системах доставляння ліків) та косметологічній (зволожувальні, захисні, живильні властивості) галузях.

Олія каріте рафінована (Shea Butter). CAS №: 194043-92-0. Входить до FCC. Отримують з насіння дерева ши. Густа масляниста маса тілесно-білого кольору. Не розчинна у воді, але легко змішується з жирними оліями. Відносна густина за температури 20 °C – 0,922–0,928. До складу олії каріте входять олеїнова, стеаринова, пальмітинова кислоти.

Здебільшого використовують її для виготовлення косметичних засобів. Має пом'якшувальні та зволожувальні властивості [27, 28].

Мигдальна олія рафінована (Amygdalae oleum raffinatum). CAS № 8007-69-0. Входить до ДФУ, PhEur, BP, USP. Отримують зі стиглого насіння *Prunus dulcis* методом холодного пресування з подальшим рафінуванням. Може бути додано відповідний антиоксидант. Прозора рідина блідо-жовтого кольору. Мало розчинна в етанолі 96 %, змішується з петролейним етером. Відносна густина – близько 0,916. Твердне за температури близько 18 °С. До складу мигдальної олії входять стеаринова, олеїнова, лінолева, ліноленова, арахінова, ейкозенова, ерукова кислоти [24, 77, 84, 138].

Мигдальну олію використовують як розчинник у педіатрії, в емульсіях, розчинах і суспензіях ін'єкцій, спреїв, препаратів для місцевого застосування, особливо косметичних. Є термостабільною (витримує стерилізацію за 150 °С протягом 1 год), не гіркне протягом тривалого часу. Дозволено вживати як їжу.

Олія жожоба рафінована (Simmondsiae oleum). CAS № 61789-91-1. Олія світло-жовтого кольору. Відносна густина – 0,863 – 0,873. Показник заломлення – 1,465–1,467. Точка замерзання – 7,0–10,6°С. Точка плавлення – 6,8–7,0°С. До складу олії жожоба входять пальмітинова, олеїнова, лінолева, ліноленова, гадолеїнова, докозенова кислоти [27, 28].

Олія жожоба має зволожувальну й пом'якшувальну активність, стабільність і хорошу проникність, посилює бар'єрну функцію шкіри. Використовують її переважно в косметичних засобах для місцевого застосування.

Олія шипшини рафінована (Rosae oleum). CAS № 84603-93-0. Прозора рідина від коричневого до оранжевого кольору. Відносна густина – 0,900–0,950. До складу олії шипшини входять α -ліноленова, лінолева, олеїнова, пальмітинова, стеаринова кислоти [27, 28].

Олія шипшини виявляє зволожувальну, живильну, антиоксидантну, протизапальну, репаративну дії. Широко використовують її у складі косметичних засобів. Входить до складу деяких дерматологічних препаратів, зокрема для лікування екземи.

Пальмоядрова олія рафінована (Guineensis oleum). CAS №: 8023-79-8. За кімнатної температури – тверда маса від бежевого до білого кольору, плавиться за температури 25–30°C. До складу пальмоядрової олії входять лауринова, міристинова, олеїнова, пальмітинова, каприлова, капринова, стеаринова, лінолева кислоти [27, 28].

Широко використовують у харчовій, косметичній та фармацевтичній промисловості. Має поживні, пом'якшувальні та стабілізувальні властивості, що зумовлює часте її використання у виробництві косметичних засобів та у миловарінні.

Масло какао (Cacao oleum). CAS №: 8002-31-1. Отримують методом віджиму, фільтрацією або центрифугуванням з насіння какао-дерева. Щільні гранули від світло-жовтого до жовтого кольору. Має легкий аромат какао і м'який характерний смак. До складу масло какао входять арахінова, лауринова, лінолева, олеїнова кислоти [27, 28].

Активні компоненти, які входять до складу масла какао, зволожують і пом'якшують шкіру, роблять її більш ніжною, еластичною і гладкою, підтримують тургор і відновлюють гідроліпідний баланс. Входить до складу косметичних засобів. В екстемпоральному виготовленні ліків використовують для виготовлення супозиторіїв.

Олія манго рафінована (Mangiferae oleum). Отримують методом холодного пресування з кісточок плодів манго. Густа маса від білого до кремового кольору. Показник заломлення за 40°C – 1,458. До складу олії манго входять лауринова, міристинова, пальмітинова, стеаринова, ліноленова, арахінова, лінолева, ейкозенова, ерукова кислоти [27, 28].

Олія манго стійка до окиснення та має добру емульсійну здатність. Має відновлювальні та зволожувальні властивості, захищає від дії ультрафіолетових променів. Входить до складу багатьох косметичних засобів.

Олія бабасу рафінована (Speciosae oleum). CAS №: 91078-92-1. Масляниста рідина, за температури 20 °C – тверда маса блідо-жовтого кольору. Температура

плавлення – 21–26 °С. До складу олії бабасу входять лауринова, міристинова, олеїнова, пальмітинова, каприлова, деканова, стеаринова кислоти [27, 28].

Олія бабасу пом'якшує шкіру, не залишає жирного блиску, посилює захисну функцію шкіри та запобігає її зневодненню. Завдяки високому вмісту лауринової кислоти виявляє антибактеріальну дію. Входить до складу багатьох косметичних засобів. Використовують її для догляду за шкірою та волоссям.

Пальмова олія рафінована (Guineensis oleum). CAS №: 8002-75-3. Тверда, пластична, однорідна, на зрізі глянцева маса, від білого до білого з жовтим відтінком кольору. Відносна густина – 0,921–0,925. $T_{пл}$ – 36 °С. Основними компонентами є пальмітинова кислота і гліцерид олеїнової кислоти.

Використовують у харчовій промисловості та миловарінні [27, 28].

Вода очищена (Aqua purificata). CAS №: 7732-18-5. Входить до ДФУ, PhEur, BP, USP, JP. Брутто-формула: H_2O . Прозора, безбарвна рідина, не має смаку та запаху. Молекулярна маса – 18,02. Показник рН – 5,0–7,0 [24, 77, 84, 136, 138].

Воду очищену отримують методом дистиляції, вона є фармакологічно та хімічно індиферентною речовиною. Використовують її як розчинник у багатьох галузях, зокрема у фармацевтичній, хімічній, харчовій промисловості, машинобудуванні тощо.

Натрію гідроксид (Natrii hydroxidum). CAS №: 1310-73-2. Входить до ДФУ, PhEur, BP, USP, JP. Брутто-формула: $NaOH$. Кристалічна речовина білого або майже білого кольору у вигляді гранул, паличок або пластинок; поглинає вуглекислий газ повітря, швидко відволожується. Вміст основної речовини в субстанції не менше 97,0 % та не більше 100,5 %. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний в етанолі (96 %). Молекулярна маса – 40,0 [24, 77, 84, 136, 138].

Натрію гідроксид використовують найчастіше в целюлозно-паперовому виробництві, нафтопереробці, а також для омилення жирів у виготовленні мийних засобів, зокрема твердого мила. 0,1, 1 М розчин натрію гідроксиду використовують в аналітичній хімії.

2.3 Методи досліджень

Фізичні та фізико-хімічні методи досліджень.

Органолептичні дослідження. Зовнішній вигляд, форму, колір, запах визначають відповідно до ДСТУ 4537:2006 «Мило туалетне тверде. Загальні технічні умови» [29].

Потенціометричне визначення рН. Виконують шляхом вимірювання різниці потенціалів між двома відповідними електродами, зануреними у випробовуваний розчин: один з електродів чутливий до іонів водню (зазвичай скляний електрод), другий – електрод порівняння (насичений каломельний електрод). Вимірювальним приладом є вольтметр з входним опором, принаймні у 100 разів більшим за опір використовуваних електродів. Усі вимірювання проводять за тієї ж температури в інтервалі від 20 до 25 °С. Прилад калібрують за допомогою буферного розчину калію гідрофталату (первинний стандарт) і одного з буферних розчинів з іншим значенням рН. Покази приладу для третього буферного розчину з проміжним значенням рН не мають відрізнятись більше як на 0,05 одиниць рН від табличного значення рН цього розчину, зазначеного у відповідній статті ДФУ. Електроди занурюють у випробовуваний розчин і вимірюють рН у тих самих умовах, що і для буферних розчинів [23].

Визначення якісного числа, або маси жирних кислот у перерахунку на номінальну масу мила 100,0 г (норма – не менше 74), проводять за допомогою кислотно-основного титрування. Попередньо отримують етанольний розчин жирних кислот шляхом триетапної екстракції з використанням етилового етеру. Для титрування як титрований розчин використовують 0,5 М розчин натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн, кінцева точка титрування – поява рожевого забарвлення, яке не зникає за перемішування. Після титрування на водяній бані відганяють етанол, залишок висушують у сушильній шафі за 120 ± 3 °С протягом 2 год та охолоджують. Щогодини зважують сухий залишок до отримання сталого результату. Вагу вважають постійною, якщо різниця між зважуваннями не перевищує 0,002 г [29].

Масову частку жирних кислот (X) у відсотках розраховують за формулою (2.1).

$$X = \frac{(m_1 - V \cdot K \cdot 0.011)}{m} \cdot 100, \quad (2.1)$$

де: m_1 – маса залишку після висушування, г;

V – об'єм спиртового розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування, см^3 ;

K – поправка, яка враховує відношення фактичної концентрації натрію гідроксиду до номінальної ($0,5 \text{ моль} / \text{дм}^3$);

m – маса наважки, г;

$0,011$ – різниця між атомною масою натрію і водню, еквівалентна 1 см^3 спиртового розчину натрію гідроксиду концентрацією $0,5 \text{ моль/дм}^3$.

Результатом вимірювання є середнє арифметичне значення результатів двох паралельних вимірювань. Розбіжності між паралельними вимірюваннями не повинні перевищувати $0,5 \%$ за довірчої ймовірності $0,95$ [29].

Масову частку жирних кислот у перерахунку на номінальну масу мила (X_0) у відсотках визначають за формулою (2.2).

$$X_0 = \frac{m_1 \cdot X}{m_2}, \quad (2.2)$$

де: m_1 – фактична маса мила, г;

X – масова частка жирних кислот, %;

m_2 – номінальна маса мила.

Масова частка содопродуктів у перерахунку на Na_2O (норма – не менше $0,15 \%$). Розраховуючи цей показник, використовують значення масової частки їдкого лугу та масової частки вільного натрію карбонату.

Масову частку їдкого лугу визначають за допомогою кислотно-основного титрування. Попередньо 100 мл спиртового розчину досліджуваного зразка (5 г наважки додають до нейтралізованого за фенолфталеїном етанолу) нагрівають на водяній бані, додають 25 барію хлориду , титрують без охолодження та без видалення утвореного осаду. Титрований розчин – $0,1 \text{ М}$ розчин хлоридної

кислоти, індикатор – фенолфталеїн, кінцева точка титрування – знебарвлення розчину, яке не зникає за перемішування. Розраховують за формулою (2.3) [29].

$$X_1 = \frac{V \cdot K \cdot 0.004 \cdot 100}{m}, \quad (2.3)$$

де: X_1 – масова частка вільного їдкого лугу, %;

V – об'єм розчину хлоридної кислоти концентрацією 0,1 моль / дм^3 , витраченого на титрування, см^3 ;

K – поправка, яка враховує відношення фактичної концентрації розчину хлоридної кислоти до номінальної (0,1 моль / дм^3);

m – маса наважки, г;

0,004 – маса їдкого лугу, еквівалентна 1 см^3 розчину хлоридної кислоти концентрацією 0,1 моль / дм^3 .

Результатом вимірювання є середнє арифметичне значення результатів двох паралельних вимірювань. Розбіжності між паралельними вимірюваннями не повинні перевищувати 0,01 за довірчої ймовірності 0,95.

Масову частку вільного натрію карбонату також визначають за допомогою кислотно-основного титрування. Попередньо розчиняють за нагрівання на водяній бані 5 г досліджуваного зразка у 75 мл етанолу, нейтралізованого за фенолфталеїном. Отриманий розчин охолоджують та титрують. Титрований розчин – 0,1 М розчин хлоридної кислоти, індикатор – фенолфталеїн, кінцева точка титрування – знебарвлення розчину, яке не зникає за перемішування. Розраховують за формулою (2.4) [29].

$$X_2 = \left(\frac{V \cdot K \cdot 0.4}{m} - X_1 \right) \cdot 2,65, \quad (2.4)$$

де: X_2 – масова частка вільного натрію карбонату, %;

V – об'єм розчину хлоридної кислоти концентрацією 0,1 моль / дм^3 , витраченого на титрування, см^3 ;

K – поправка, яка враховує відношення фактичної концентрації розчину хлоридної кислоти до номінальної (0,1 моль / дм^3);

m – маса наважки, г;

X_1 – масова частка вільного їдкого лугу, %;

0,4 – маса їдкого лугу, еквівалентна 1 см³ розчину хлоридної кислоти концентрацією 0,1 моль / дм³ / г, помножена на 100;

2,65 – коефіцієнт перерахунку їдкого лугу на натрію карбонат.

Результатом вимірювання є середнє арифметичне значення результатів двох паралельних вимірювань. Розбіжності між паралельними вимірюваннями не повинні перевищувати 0,05 % за довірчої ймовірності 0,95.

Масову частку содопродуктів у перерахунку на Na₂O (X', %) розраховують за формулою (2.5).

$$X' = 0,775X_1 + 0,590X_2, \quad (2.5)$$

де: 0,775 – коефіцієнт перерахунку гідроксиду натрію на Na₂O;

X₁ – масова частка вільного їдкого лугу, %;

0,590 – коефіцієнт перерахунку натрію карбонату на Na₂O;

X₂ – масова частка вільного натрію карбонату, %.

Вимірювання початкового об'єму піни (норма – не менше 380 см³). Як розчинник використовують жорстку воду, готують 300 мл водного розчину досліджуваного зразка температурою 20 °С, із цим вміст жирних кислот у розчині повинен бути 0,5 %. 100 мл отриманого розчину поміщують у скляну прозору безбарвну ємність (у нашому випадку циліндрична ємність діаметром 10 см, заввишки 30 см), накривають кришкою та протягом 1 хвилини струшують (близько 180 разів). Вимірюють висоту утвореної піни та розраховують початковий об'єм піни (V, см³) за формулою (2.6) [29].

$$V = \pi r^2 h, \quad (2.6)$$

де: π – 3,14;

r – радіус ємності, см;

h – висота утвореної піни, см.

Результатом вимірювання є середнє арифметичне значення трьох вимірювань, які щоразу виконують з новими порціями розчинів.

Кислотне число (норма – не більше 205). 1,0 г випробовуваного мила розчиняють у 50 мл суміші етанолу 96 % з петролейним етером (1 : 1), попередньо нейтралізованої 0,1 М розчином калію гідроксиду, використовуючи

як індикатор 0,5 мл фенолфталеїну розчину. Суміш нагрівають до температури 90 °С для розчинення випробовуваного мила. Після розчинення випробовуваного мила гарячий розчин титрують 0,1 М розчином калію гідроксиду до появи рожевого забарвлення, яке не зникає протягом 15 с [23].

Кислотне число (I_A) обчислюють за формулою (2.7).

$$I_A = \frac{5,611n}{m}, \quad (2.7)$$

де: n – кількість 0,1 М розчину калію гідроксиду, витрачений на титрування, мл;

5.611 – кількість міліграмів калію гідроксиду, що відповідає 1 мл 0,1 М розчину калію гідроксиду;

m – маса наважки випробовуваного мила, г.

Йодне число (норма – не менше 83). 0,20 г випробовуваного мила поміщають у суху колбу з притертим корком місткістю 250 мл, розчиняють у 3 мл хлороформу, повільно додають 20 мл 1 М розчину йоду хлориду.

Колбу закривають корком, змоченим розчином 10 г / л калію йодиду, і витримують у темному місці за частого перемішування протягом 1 год, якщо не зазначено інше. Додають 10 мл розчину 100 г / л калію йодиду, 50 мл води і титрують 0,1 М розчином натрію тіосульфату за постійного інтенсивного перемішування до світло-жовтого забарвлення, потім додають 3 мл хлороформу, інтенсивно перемішують, додають 5 мл крохмалю розчину й титрують 0,1 М розчином натрію тіосульфату по краплині до знебарвлення.

Паралельно виконують контрольний дослід [23].

Йодне число (I_I) обчислюють за формулою (2.8).

$$I_I = \frac{1,269 \cdot (n_2 - n_1)}{m}, \quad (2.8)$$

де: n_1 – об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, витрачений на титрування у випробовуваному розчині, мл;

n_2 – об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

m – маса наважки субстанції, г.

Тимр, або температура застигання жирних кислот, виділених з мила (норма – 35–41 °С). Під час підготовки до вимірювання 40–50 г стружки мила (із загальним вмістом жирних кислот не менше 30 г) розчиняють у 300–400 см³ гарячої води в порцеляновій чашці. Після розчинення мило розкладають розчином сірчаної кислоти в присутності метилового оранжевого.

Розчин сірчаної кислоти додають до отримання постійного рожевого забарвлення водного шару. Розчин нагрівають доти, доки жирні кислоти не спливають нагору у вигляді прозорого шару. Кислий водний шар зливають за допомогою сифона, а жирні кислоти промивають кілька разів гарячою водою до нейтральної реакції промивних вод за метиловим оранжевим.

Після промивання жирні кислоти охолоджують і з утвореної маси видаляють фільтрувальним папером вологу. Потім ці кислоти переносять у суху склянку й поміщають у сушильну шафу, температура у якій має перевищувати передбачувану температуру застигання на 10–15 °С. Після розплавлення жирні кислоти фільтрують через подвійний складчастий фільтр в іншу склянку, заповнюючи її на 2/3 об'єму. Закривають корком з отвором для термометра, всередину маси занурюють термометр. Декілька разів склянку перевертають до помутніння стінок. Фіксують температуру кожні 30 с.

Температурою застигання жирних кислот вважають ту, за якої затримується падіння ртутного стовпчика термометра. Якщо в процесі падіння ртутного стовпчика спостерігають не тільки затримку, а й деяке його підвищення, то температурою застигання жирних кислот вважають максимальну температуру піднімання. Вимірювання повторюють із новою наважкою мила.

За результат вимірювання приймають середньоарифметичне значення результатів двох паралельних вимірювань. Розбіжності між паралельними вимірюваннями не повинні перевищувати 0,4 °С за довірчої ймовірності 0,95 [29].

Фармакотехнологічні методи досліджень.

Мікроскопічні дослідження проводили відповідно до методики, наведеної в статті ДФУ 2.9.37 «Оптична мікроскопія» [23]. Мікросвітлини отримували за

допомогою лабораторного мікроскопа Granum з відеокамерою Tourcam UCMOS. З використанням програмного забезпечення TourView 4.10 від TourTek.

Статистичні методи досліджень.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали відповідно до вимог ДФУ за статтями 5.3 «Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань та кількісних визначень», 5.3.N.I [23]. Статистичний аналіз результатів досліджень виконано з використанням стандартних параметричних методик, вибір яких залежав від отриманих результатів дослідження, характеристики нормальності розподілу кожної з вибірок та особливостей запиту. Використане програмне забезпечення: MS Excel 2021 та IBM SPSS Statistics 22.

Висновки до розділу 2

1. На підставі аналізу даних літературних джерел та досвіду власних експериментальних досліджень запропоновано методологічний підхід до розроблення оригінальних лікарських засобів у формі твердого мила.
2. Проведене математичне планування експерименту дозволило спрогнозувати хід експерименту та визначити кількість факторів, які впливають на якість кінцевого продукту.
3. Наведено характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, які використовували під час дослідження. Описано методи та методики, які застосували в процесі створення препаратів у формі твердого мила.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ОСНОВИ ТВЕРДОГО МИЛА

3.1 Аналіз асортименту топічних препаратів для терапії псоріазу та засобів у формі мила

Використовуючи загальні маркетингові методи дослідження, проаналізували асортимент топічних препаратів для терапії псоріазу, а також засобів у формі мила, наявних на українському фармацевтичному й косметичному ринках, щоб підтвердити доцільність розроблення препаратів у формі твердого мила для лікування і профілактики загострення псоріазу.

Асортимент засобів для місцевої терапії псоріазу, представлений фармацевтичними препаратами та косметичними засобами, наведено в табл. 3.1 [25, 37].

Таблиця 3.1

Аналіз українського фармацевтичного ринку топічних препаратів для лікування псоріазу

Торгова назва	Діючі речовини	Форма випуску	Допоміжні речовини	Виробник	Країна
1	2	3	4	5	6
Псорікап	Цинку піритіонат 2 мг/г	Крем по 30 г у тубі	Метилпарабен (метилпарагідроксибензоат) (Е 218), бутилгідрокситолуол (Е 321), гліцерол моностеарат, полігліцерил-3-метилглюкози дистеарат, сахарози кокоат, метилглюкет-10, спирт стеариловий, октилдодеканол, ізопропілпальмітат, циклометикон, гліцерин, кислоти лимонної моногідрат, вода очищена	ПАТ «Київмедпрепарат»	Україна

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
Псоріатен	Активні речовини з кори рослини <i>Mahonia aquifolium</i>	Мазь по 50 г у тубі	Спирт цетостеариловий (тип А) емульгований, парафін рідкий, парафін білий м'який, октилдодекано́л, вода очищена, спирт бензиловий	Alpen Pharma AG	Німеччина
Фладекс	1 г мазі містить фладексану в перерахуванні на вміст суми флавоноїдів 30 % 20 мг	Мазь по 15 г у тубі	Парафін білий м'який, пропіленгліколь, кислота стеаринова, емульгатор № 1, метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), вода очищена	Фармацевтична компанія «Здоров'я»	Україна
Ксаміол	Бетаметазон 0,5 мг, кальцитріол 50 мкг	Гель по 15, 30, 60 г у флак.	Олія мінеральна, поліоксипропілен стеариловий ефір, олія рицинова гідрогенізована	ЛЕО Фарма А/С	Данія
Дайвобет	Бетаметазон 0,5 мг, кальцитріол 50 мкг	Мазь по 15, 30 г у тубі	Олія мінеральна, поліоксипропілен стеариловий ефір, альфа-токоферол, парафін білий м'який	ЛЕО Лабораторіс Лімітед	Ірландія
Скін-кап	Цинку піритіонат 2 мг/г	Крем по 15, 50 г у тубі	Дистеарат полігліцерил 3-метилглюкози, гліцерил стеарат, спирт стеариловий, октил октаонат, ізопропілпальмітат, кокоат цукрози, циклометикон, гліцерин, метил глюкоцет 20, метилпарабен (Е 218), гідрокситолуен бутилат, бінеа Д 10680, вода очищена	Б.Браун Медікал С.А.	Іспанія
Скін-кап	Цинку піритіонат 0,2 г	Аерозоль по 50, 100, 200 мл у флак.	Натрію лаурилсульфат, ізопропілміристат, етанол 96 %, твін-80, сорбіту розчин (Е 420), ізобутан, пропан, бутан	Хемінова Інтернаціональ С.А.	Іспанія
Псорілам	Цинк піритіонат, саліцилова, борна кислоти і ментол	Крем-бальзам по 75 мл у тубі	Вода підготовлена, вазелін, моностеарат гліцерину, ланолін, стеаринова кислота, гліцерин, віск бджолиний, солідол, тристаноламін, вітамін А, алантоїн, ПЕГ - 40, гідрогенізована касторова олія, метилпарабен, пропілпарабен, 2-бromo-2-нітропропан-1, 3-діол	Еліксир, ТОВ	Україна

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
Псорі Актив	Олія льону, екстракт чистотілу, солідол, жировий екстракт оману, D-пантенол, сірка, алантоїн, саліцилова кислота, екстракт причеви	Крем по 100 г у тубі	- ¹	Ботаніка, ТОВ	Україна
Далмаксін	Тіотриазолін 20 мг/г	Мазь по 25 г у тубі	Метилцелюлоза, гліцерин, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), вода очищена	Хімфармзавод «Червона зірка»	Україна
Медідерм	-	Крем по 500 г	Вода очищена, вазелін, цетеариловий спирт, мінеральна олія, цетомакрогол 1000, феноксietанол	Євролек, ТОВ	Україна
Карталін	-	Крем по 100 мл	Мед бджолиний, лізоцим, череда трироздільна, ромашка аптечна, вітаміни А і D, олія лаванди і евкаліптова, саліцилова кислота, солідол	-	-

Примітка. 1 – розробник склад не оприлюднив.

За даними табл. 3.1 можна зробити висновок, що вітчизняний фармацевтичний ринок має невеликий асортимент препаратів для лікування псоріазу (12 найменувань засобів для місцевого застосування).

Розподіл за країнами-виробниками: 50 % засобів місцевої терапії – українського виробництва; по 16,67 % – препарати, виготовлені в Німеччині та Іспанії, по 8,33 % – Данії та Ірландії (рис. 3.1).

Лікарські форми засобів для лікування псоріазу представлені кремами, мазями, гелями та аерозолями (рис. 3.2).

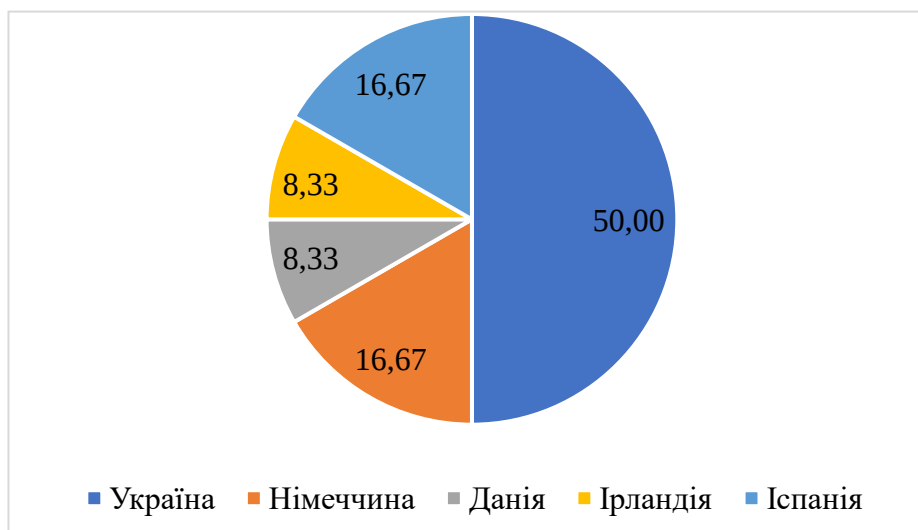


Рис. 3.1 Розподіл ринку топічних препаратів для лікування псоріазу за країнами-виробниками, %

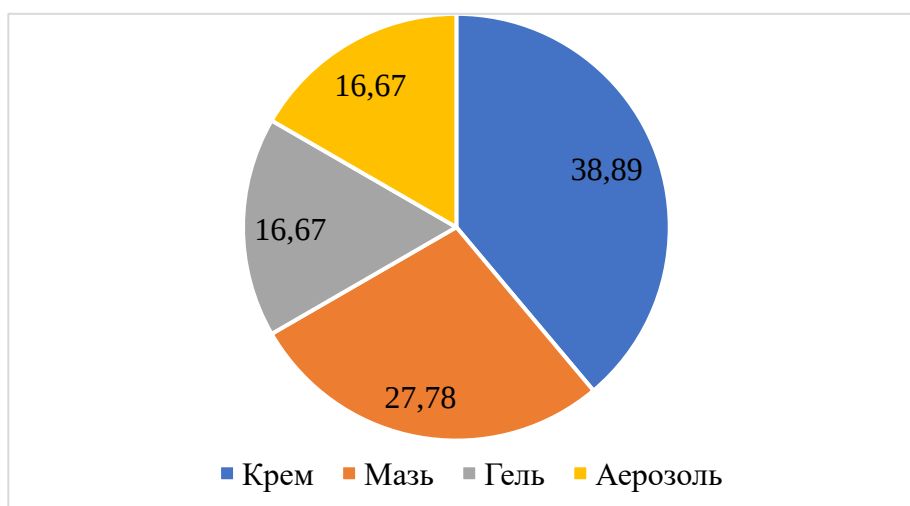


Рис. 3.2 Розподіл ринку топічних препаратів для лікування псоріазу за лікарськими формами, %

Серед препаратів, наведених у табл. 3.1, «Псорікап», «Скін-кап», «Далмаксін», «Псорілам», «Дайвобет», «Ксаміол» – алопатичні засоби місцевої терапії, що їх використовують у період загострення захворювання і які є базовими компонентами схеми лікування псоріазу легкого перебігу.

«Псорі Актив», «Фладекс», «Псоріатен» – гомеопатичні засоби для місцевої терапії, що їх використовують у складі комбінованої терапії як у період загострення, так і в період ремісії.

«Медідерм» і «Карталін» – лікувально-косметичні засоби для місцевого застосування, що їх використовують у складі комбінованої терапії як у період загострення, так і в період ремісії.

Важливим аспектом розроблення нових топічних препаратів для лікування псоріазу є переважання синтетичних компонентів у складі засобів, представлених на ринку (рис. 3.3, 3.4).

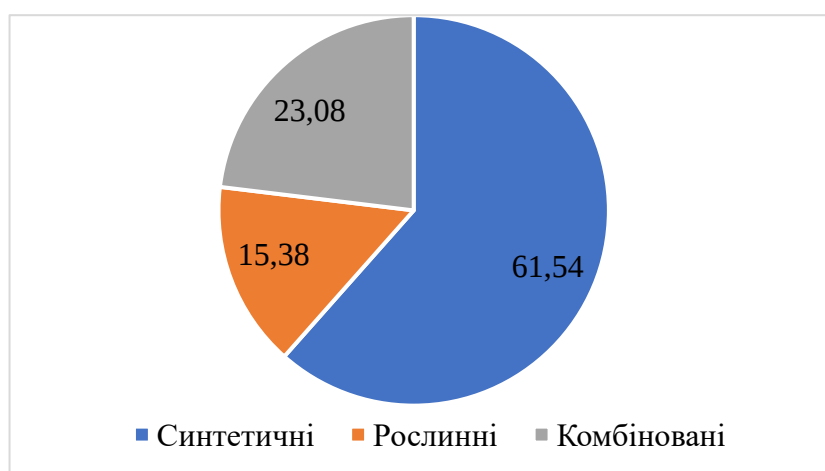


Рис. 3.3 Розподіл ринку топічних препаратів для лікування псоріазу за характером активних фармацевтичних інгредієнтів, %

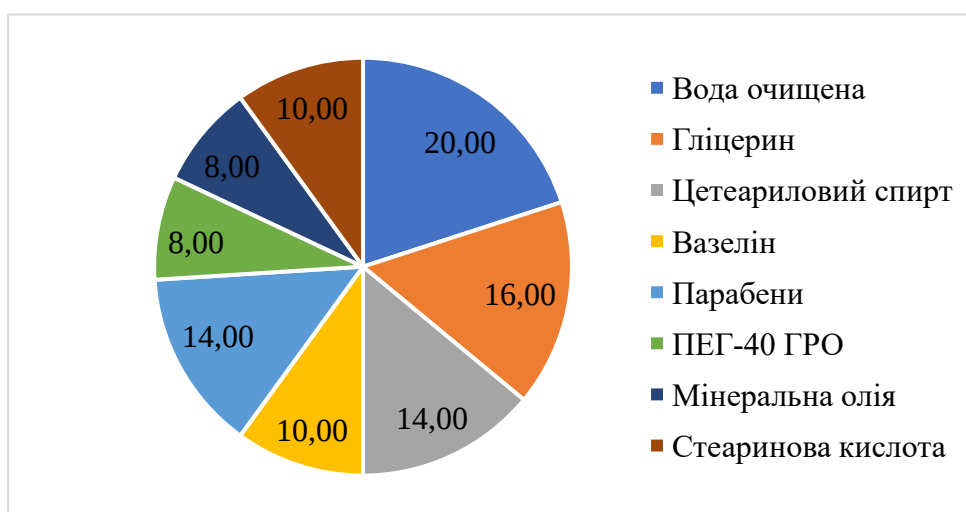


Рис. 3.4 Допоміжні речовини, які найчастіше входять до складу топічних препаратів для лікування псоріазу, %

Окрім засобів, зареєстрованих як фармацевтичні препарати, у складі комплексної терапії псоріазу використовують спеціальні піномийні засоби для щоденного використання [37]. Аналіз цих засобів наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Піномийні засоби для щоденного догляду за шкірою з псоріазом

№	Назва	Склад ¹	Ефект	Виробник	Країна
1	2	3	4	5	6
1	Гель для душу Naftalan	Aqua, Sodium Laureth Sulfate, Cocamidopropyl Betaine, Disodium Laureth Sulfosuccinate, Cocamide DEA, Coco-Glucoside, Glyceryl Oleate, PEG-7 Glyceryl Cocoate, Naftalan Oil , Parfum, Propylene Glycol, Sodium Chloride, Citric Acid, Sodium Benzoate, Benzyl alcohol, Methylchloroisothiazolinone, Methylisothiazolinone, Panthenol , Arnika Extract , Tocopheryl Acetate , Disodium EDTA	Антибактеріальний, відновлювальний, пом'якшувальний, зволожувальний	Pharm Group	Україна
2	Рідке мило Naftalan	Aqua, Sodium Laureth Sulfate, Cocamidopropyl Betaine, Glycerine, Coco Glucoside (and) Glyceryl Oleate, Disodium Cocoamphodiacetate, Chamomilla recutita Extract , Tilia Cordata Flower Extract , Hydrolyzed Wheat Protein , Glycereth-2 Cocoate, Naftalan Oil , Styrene/Acrylate Copolymer, Polyquaternium-7, Sorbitan Caprylate, Fragrance, Phenoxyethanol, Citric acid, Benzyl Alcohol, Benzoic Acid	Антибактеріальний, пом'якшувальний, зволожувальний	Pharm Group	Україна
3	Шампунь Naftalan	Aqua, Sodium Laureth Sulfate, Cocamidopropyl Betaine, Sodium Chloride, Glycerin, Argania Spinosa Kernel Oil , Hydrolyzed Rice Protein , Hydrolyzed keratin , Panthenol , Dimethiconol, Coco Glucoside, Prunus	Відновлювальний, зміцнення волосся	Pharm Group	Україна

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6
		Armeniaca Kernel Oil , Polyquaternium-10, PEG-40 Hydrogenated Castor Oil, Naftalan Oil , Guar Hydroxypropyltrimonium Chloride, PEG/PPG120/10-Trimethylolpropane Trioleate Laureth-2, Silk Amino Acids , Citric Acid, Disodium EDTA, Parfume, Propylene Glycol, Sodium Benzoate, Benzyl Alcohol, Methylchloroisothiazolinone, Methylisothiazolinone.			
4	Гель для душу Псорі Актив	Вода, C14-16 олефін сульфат натрію, лауроїл/міристоїл метилглюкамід і коко-бетаїн, екстракт чистотілу, екстракт череди трироздільної, екстракт оману , каприлоїл/каприл метилглюкамід, D-пантенол, ПЕГ-150 полігліцерил-2 стеарат і лаурет-3, піритіон цинку, хлорид натрію, метилпарабен, етилпарабен і пропілпарабен у феноксиетанолі, алантоїн, лимонна кислота	Регенерувальний, протизапальний	Botanica	Україна
5	Гель для душу Еліф	Aqua, disodium laureth sulfosuccinate, cocamidopropyl betaine, sodium laureth sulfate, disodium cocoamphodiacetate, PEG-7 glyceryl cocoate, PEG-6 caprylic glycerides, cocamide DEA, laureth-2, naftalan oil , sodium cocoyl, panthenol , propylene glycol, polyquaternium-10, sodium chloride, parfum, citric acid, methylisothiazolinone	Відновлювальний, пом'якшувальний, зволожувальний	Natural cosmetics	Україна
6	Шампунь Еліф	Aqua, disodium laureth sulfosuccinate, cocamidopropyl betaine, sodium laureth sulfate, disodium cocoamphodiacetate, PEG-7 glyceryl cocoate, PEG-6	Відновлювальний, пом'якшувальний, зволожувальний	Natural cosmetics	Україна

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6
		caprylic glycerides, cocamide DEA, laureth-2, naftalan oil , sodium cocoyl, panthenol , propylene glycol, polyquaternium-10, sodium chloride, parfum, citric acid, methylisothiazolinone			
7	Очищувальна емульсія Emotopic	Glycine Soja (Soybean) Oil , Paraffinum Liquidum, Canola Oil , Isohexadecane, PEG-40 Sorbitan Peroleate, PPG-15 Stearyl Ether, Cannabis Sativa (Hemp) Seed Oil , Polysorbate 80, BHA, BHT	Пом'якшувальний, зволожувальний	Pharmaceris	Польща
8	Крем-гель для душі Atoderm	Aqua/water/eau, paraffinum liquidum / mineral oil / huile minerale, glycerin, cetearyl isononanoate, glyceryl stearate, peg-100 stearate, myreth-3 myristate, steareth-21, cyclopentasiloxane, pentylene glycol, cyclohexasiloxane, acrylates/c10-30 alkyl acrylate crosspolymer, caprylyl glycol, cetyl alcohol, disodium edta, palmitic acid, stearic acid, xylytol , mannitol , rhamnose , sodium hydroxide, sodium dehydroacetate, xylitylglucoside, anhydroxylytol, niacinamide , glucose , fructooligosaccharides , caprylic/capric triglyceride, laminaria ochroleuca extract	Живильний, зволожувальний	Bioderma	Франція
9	Гель для душі Topiphasse Dermo	Aqua, Sodium Laureth Sulfate, Sodium Chloride, Glycerin, PEG-7 Glyceryl Cocoate, Caramel, Parfum, Disodium Cocoamphodiacetate, Citric Acid, Sodium Benzoate, Tetrasodium EDTA, Hamamelis Virginiana (Witch Hazel) Leaf Extract , Potassium Sorbate	Зволожувальний, захисний, живильний	Byphasse	Іспанія
10	Крем-гель для душі Sweet Peach	- ²	Протизапальний, пом'якшувальний, зволожувальний	Cien	Німеччина

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6
11	Крем-гель для душу	-	Живильний Пом'якшувальний Зволожувальний	Cien	Німеччина
12	Гель для душу	Aqua, sodium laureth sulfate, cocamidopropyl betaine, sodium chloride, glycerin, aloe barbadensis leaf juice , parfum, PEG-40 hydrogenated castor oil, phenoxyethanol, coco-glucoside, glyceryl oleate, panthenol, benzophenone-4, ethylhexylglycerin, sodium hydroxide, caprylic triglyceride, vitis vinifera fruit meristem cell culture, laminaria ochroleuca extract , parfum, sodium benzoate, potassium sorbate, linalool	Зволожувальний	Clarena	Польща
13	Гель для душу Gel piel/pele atopica	Aqua, Disodium Cocoamphodiacetate, Glycerin , Sodium Laureth Sulfate, Citric Acid, Sodium Chloride, Sodium Cocoyl Amino Acids, Potassium Olivoyl/Lauroyl Wheat Amino Acids, Fructose , Parfum, Sodium Benzoate, Potassium Sorbate, Phenoxyethanol, Disodium EDTA	Пом'якшувальний, зволожувальний	Interapothek	Іспанія
14	Гель для душу Atopi Med	Aqua, Sodium C14-C16 Olefin Sulfate, Glycerin , Lauryl Glucoside, Cocamidopropyl Betaine, Urea, Coco Glucoside, Glyceryl Oleate, Sodium Lauroyl Methyl Isethionate, Gluconolactone, Olive Oil Glycereth-8 Esters, Allantoin , Sodium Benzoate, Sodium Caproyl/Lauroyl Lactylate, Disodium EDTA, Triethyl Citrate, Citric Acid, Hydrogenated Palm Glycerides Citrate, Tocopherol, Sodium Hydroxide	Пом'якшувальний, зволожувальний	Elfa Pharm	Польща
15	Гель для душу Atoderm Intencive	Aqua/water/eau, Sodium Laureth Sulfate, Lauryl Glucoside, Peg-200 Hydrogenated Glyceryl	Живильний, зволожувальний	Bioderma	Франція

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6
		Palmate, Disodium Edta, Peg-7 Glyceryl Cocoate, Caprylyl Glycol, Zinc Sulfate, Sodium Chloride, Copper Sulfate, Sodium Hydroxide, Citric Acid, Polysorbate 20, Niacinamide, Fructooligosaccharides, Mannitol, Xylitol, Rhamnose			
16	Крем-гель для душі Ліпікар Синдет AP+	Aqua/water, glycerin , sodium laureth sulfate, peg-200 hydrogenated glyceryl palmate, coco-betaine, polysorbate 20, peg-7 glyceryl cocoate, niacinamide , acrylates copolymer, butyrospermum parkii butter/shear butter , citric acid, cocamide mea, disodium edta, mannose , polyquaternium-11, sodium benzoate, sodium chloride, sodium hydroxide, styrene/acrylates copolymer, vitreoscilla ferment	Зволожувальний	La Roche-Posay	Франція
17	Олійне мило для душі	Glycine soja oil , laureth-4, mipa-laureth sulfate , peg-6 caprylic/capric glycerides, propylene glycol, plukenetia volubilis seed oil , zea mays oil , parfum , rosa moschata seed oil , peg-8, tocopherol, butylphenyl methylpropional, hexyl cinnamal, alpha-isomethyl ionone, ascorbyl palmitate, helianthus annuus seed oil , rosmarinus officinalis leaf extract , ascorbic acid, citric acid	Зволожувальний, живильний	BABE Laboratorios	Іспанія
18	Крем-гель для душі Emotopic	Aqua (Water), Paraffinum Liquidum (Mineral Oil), Canola Oil , Coco-Glucoside, Cocamidopropyl Betaine, Sodium Cocoyl Glutamate, Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Cannabis Sativa (Hemp) Seed Oil , Xanthan Gum, Dicaprylyl Ether, Lauryl Alcohol, Laureth-2,	Пом'якшувальний, зволожувальний, живильний	Pharmaceris	Польща

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6
		PEG/PPG-120/10 Trimethylpropane Trioleate, BHA, Tocopheryl Acetate, Sodium Benzoate, Diazolidinyl Urea, Potassium Sorbate			
19	Гель для душу Keratolin	Aqua, cocamidopropyl betaine, lauryl glucoside, urea , coco glucoside, sucrose cocoate, sodium chloride, sorbitan sesquicaprylate, lactic acid, parfum	Зволожувальний	Biotrade	Болгарія
20	Sebium	Disodium Lauryl Sulfosuccinate, Sodium Coco-Sulfate, Triticum Vulgare (Wheat) Starch, Cetearyl Alcohol, Paraffin, Ginkgo Biloba Leaf Extract , Dodecyl Gallate, Mannitol , Xylitol , Rhamnose , Fructooligosaccharides , Zinc Sulfate, Copper Sulfate, Aqua/Water/Eau, Propylene Glycol, Titanium Dioxide (Ci 77891), Fragrance (Parfum)	Пом'якшувальний, зволожувальний	BIODERMA	Франція
21	Дерматологічне мило Hyseac Dermatological Bar	Zea mays (corn) starch, potassium lauryl sulfate, ceteryl alcohol, sodium lauryl sulfate, aqua, hydrogenated castor oil, glycerin , talc, glycine , parfum, piroctone olamine, paraffinum liquidum, cocoamidopropyl betaine, lactic acid, ci 77891, potassium phosphate, epilobium angustifolium flower/leaf/stem extract , ci 77288, phenoxyethanol, sodium metabisulfite	Зволожувальний	Uriage	Франція
22	Тверде мило Avène	-	Зволожувальний, живильний	XeraCalm A.D.	Франція
23	Atoderm Intensive	Sodium Palmate, Sodium Palm Kernelate, Water (Aqua), Glycerin , Sorbitol, Palm Kernel Acid, Cyclomethicone, Zinc Pca, Cucumis Sativus (Cucumber) Fruit Extract , Mannitol , Xylitol , Rhamnose , Fructooligosaccharides , Propylene Glycol, Sodium	Пом'якшувальний, зволожувальний	Bioderma	Франція

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6
		Chloride, Potassium Palm Kernelate, Potassium Palmate, Pentasodium Pentetate, Tetrasodium Etidronate			
24	Lipikar Surgras	Sodium palmate, sodium palm kernelate, aqua / water, sodium cocoyl amino acids, peg-7 glyceryl cocoate, helianthus annuus seed oil / sunflower seed oil, butyrospermum parkii butter / shea butter , etidronic acid, niacinamide , parfum / fragrance, glycerin , palm kernel acid	Зволожувальний, живильний	La Roche-Posay	Франція

Примітки. 1 – напівжирним шрифтом позначено складові, які забезпечують ефект, заявлений виробником.

2 – розробник склад не оприлюднив.

№ 1–6 – засоби для використання на шкірі, ураженій псоріазом; № 7–24 – засоби для atopічної шкіри, які володіють зволожувальним, пом'якшувальним, живильним, відновлювальним, протизапальним ефектами і які також можна використовувати в разі псоріазу.

Всі піномийні засоби, призначені для використання за псоріазу, виготовляють в Україні; засоби для atopічної шкіри представлені лише закордонними виробниками (рис. 3.5).

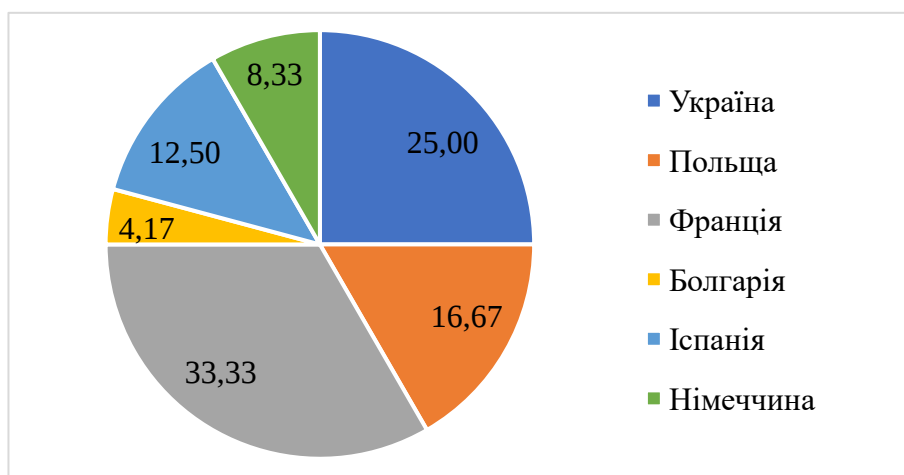


Рис. 3.5 Розподіл ринку піномийних засобів для застосування в разі псоріазу за країнами-виробниками, %

Засоби, представлені формами гелю для душу, шампуню, рідкого мила, емульсії, крем-гелю, твердого мила (рис. 3.6), як заявляють виробники, здебільшого мають зволожувальні, антибактеріальні, відновлювальні, пом'якшувальні, протизапальні, живильні, захисні властивості (рис. 3.7).

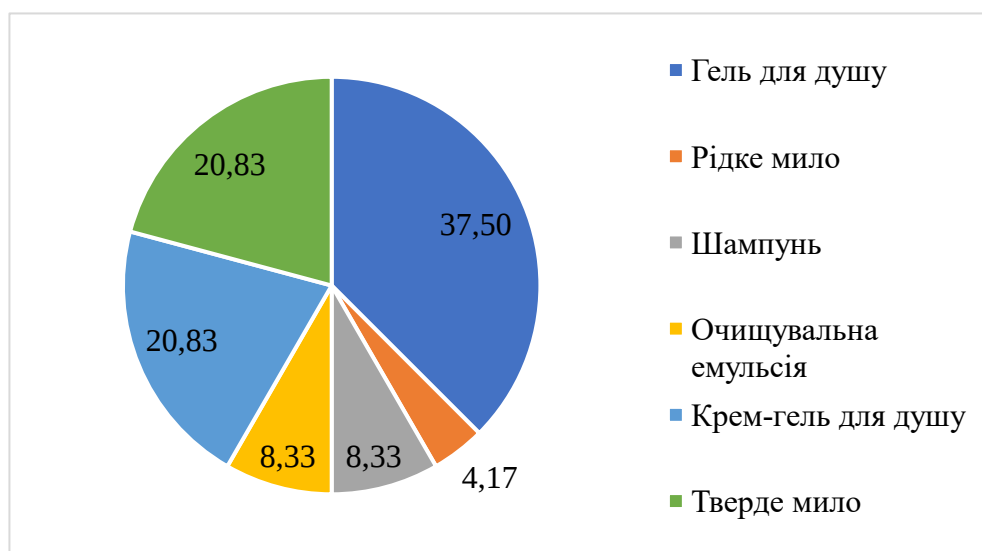


Рис. 3.6 Розподіл ринку піномийних засобів для застосування в разі псоріазу за формами, %

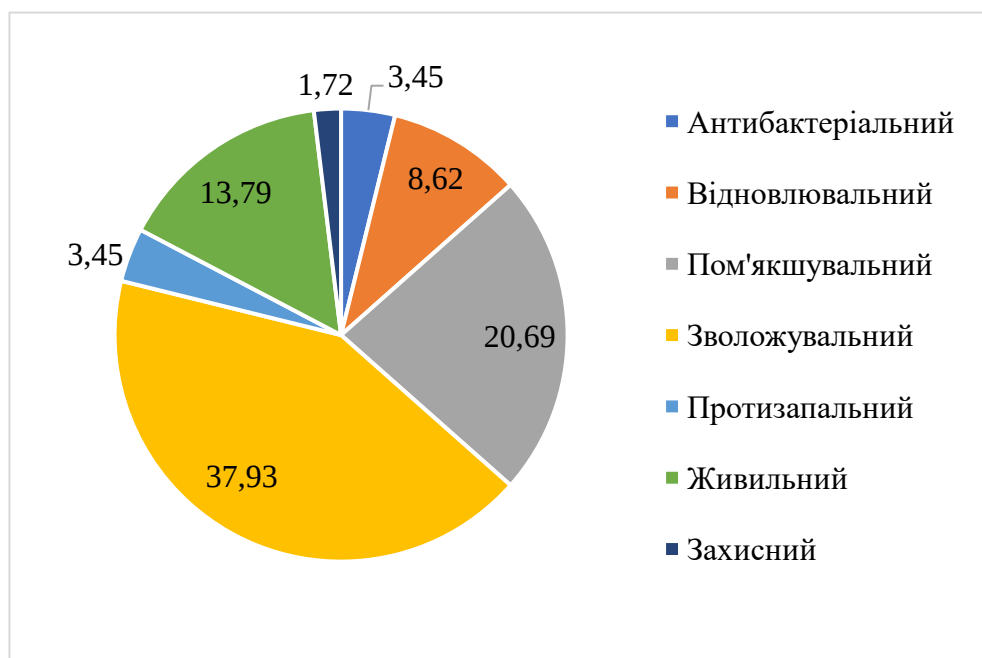


Рис. 3.7 Ефекти піномийних засобів для застосування в разі псоріазу, заявлені виробниками, %

Аналіз ринку та складу засобів у формі мила також підтверджує актуальність запланованого дослідження. Асортимент засобів у формі мила [37] наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Асортимент засобів у формі мила

Торгова назва 1	Склад 2	Застосування 3	Виробник 4	Країна 5
Acne out soap	Натрію пальмат, натрію пальм кернелат, вода, гліцерин, натрію хлорид, тетранатрію ЕДТА, тетранатрію етидронат, лактатна кислота, саліцилова кислота, титану діоксид, ароматизатор	Для проблемної шкіри, у разі акне чи фолікуліту	Biotrade	Болгарія
Antiseptic gel soap	Вода, натрію лаурет сульфат, кокамід DEA, гліцерин, натрію хлорид, кокамідопропіл бетаїн, ундециленамідпропіл-тримоніум метосульфат, натрію кокоамфодиацетат, полісорбат 20, екстракт алое, пантенол, лимонна кислота, консерванти, ароматизатори, барвники	Для очищення та антисептичної обробки рук	Аромат	Україна
Green collection фітомило Березовий дъоготь	Вода, натрію лаурет сульфат, натрію хлорид, інші поверхнево-активні речовини, гліцерин, ароматизатор, полісорбат 20, березовий дъоготь, алантоїн, гідроксиетил сечовина, екстракти 17 лікарських рослин, прополіс, гідрогенізована олія жожоба, гідрогенізована олія бавовни, ромашки ефірна олія, шавлії ефірна олія, чайного дерева ефірна олія, лимонна кислота, консерванти	Зволожувальне, для сухої шкіри	Альянс краси	Україна
Johnsons soap for kids	Натрію пальм кернелат, натрію пальмат, вода, вазелінова олія, ароматизатор, гліцерин, титану діоксид, диметикон, акрил бензоат, динатрію ЕДТА, стерокс триметилсилан, стеариловий спирт, токоферил ацетат,	Мило дитяче	Johnson & Johnson	США

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5
	гідролізовані протеїни молока			
Дігтярне мило	Натрію пальмат, натрію пальм кернелат, вода, березовий дьоготь, гліцерин, каолін, лимонна кислота, натрію хлорид, тетранатрію ЕДТА, натрію гідроксид, етидронова кислота	Для запобігання випадінню волосся та стимулювання його росту	Голден Фарм	Україна
Cream soap Aloe Vera	Вода підготовлена, кокамідопропілбетаїн, натрію лаурилсульфат, амід жирних кислот кокосової олії, ПЕГ, гліцерин, алантоїн, трилон, кислота лимонна, барвники, натрію хлорид, ароматизатор, консервант	Зволожувальне	Фармаком	Україна
Крем-мило антибактеріальне	Вода, натрію лаурет сульфат, натрію хлорид, кокоамідопропілбетаїн, гліцерин, стирен/акриламід кополімер, C11-15 Pareth-40, C11-15 Pareth-7, ароматизатор, лимонна кислота, кокамід DEA, співрозчинники, консерванти, барвники	Для очищення та антибактеріальної обробки шкіри	Фітодоктор	Україна
Крем-мило антибактеріальне Доктор Біокон	Вода, натрію лаурет сульфат, гліцерин, ПЕГ-8, кокамід MEA, натрію хлорид, інші ПАР, співрозчинники, пантенол, срібла хлорид, титану діоксид, диетилгексил натрію сульфосукцинат, олія каріте, лимонна кислота, парабени та інші консерванти, ароматизатори	Антибактеріальне зі зволожувальними властивостями	Біокон МНВО	Україна
Крем-мило для чутливої шкіри	Олія жожоба, гліцерин, ПЕГ- 40 гідрогенізована рицинова олія, лимонна кислота, вода, лауретсульфат натрію, хлорид натрію, кокамідопропілбетаїн, дистеарат гліколю та кокамід MEA, лаурет-10, токоферилацетат, феноксietанол, метил-, етил, бутил-, пропіл- та ізобутил парабени, бензоат натрію, віддушка CI 77492	Для догляду за сухою, чутливою, схильною до подразнення шкіри	Фітопродукт	Україна

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5
Мило гіпоалергенне	Натрію пальмат, вода, натрію пальм кернелат, натрію стеарат, гліцерин, натрію хлорид, натрію гідроксид, тетранатрію ЕДТА	Мас протиалергічний та протизапальний ефекти	Голден Фарм	Україна
Мило дерматологічне Psorix	Вода, сорбітом, коко-бетаїн, диметилсульфон, крохмаль тапіоки, натрію метил кокоїл таурат, натрію кокоїл ізотіонат, полісорбат 20, акрил акрилат кросполімер, чаги екстракт, ганодерми блискучої екстракт, шийтаке екстракт, лізат ферментованих лактобактерій, дипропілен гліколь, берези білої кори екстракт, ранника вузлуватого екстракт, натрію гіалуронат, магнію аспартат, цинку глюконат, купруму глюконат, кальцію глюконат, мальтоолігоглюкозид, гідрогенізований гідролізат крохмалю, гліцерин, етанол, натрію гідроксид, натрію бензоат, калію сорбат, феноксиетанол, 1,2-гександіол, каприліл гліколь	За псоріазу, екземи та інших хронічних дерматозів	Фітобіотехнології	Україна
Мило дігтярне	Вода, C14-16 олефін сульфонат натрію, лауроїл / мірістоїл метілглюкамід і кокобетаїн, листя берези екстракт, алое екстракт, капрілоїл метілглюкамід, D-пантенол, ПЕГ 150 полігліцерил-2 стеарат і лаурет-3, хлорид натрію, цитрат натрію, метил-, етил- і пропілпарабени, феноксиетанол, лимонна кислота, дьоготь березовий	Виявляє протизапальну, протиалергічну та ранозагоювальну дію	Ботаніка	Україна
Мило рідке антибактеріальне	Вода, гліцерин, ПЕГ-4 рапсидамід, кокамідопропіламін оксид, лаурил глюкозид, цетримоніум хлорид, ПЕГ-120, кокамід оксид, інші ПАР, натрію хлорид, ароматизатори	Для чутливої шкіри	Evuar Sabun	Туреччина
Мило рідке з гліцирином Ромашка	Вода, натрію лаурет сульфат, натрію хлорид, кокамідопропіл бетаїн,	Зволожувальне	Фітодоктор	Україна

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5
	гліцерин, ароматизатор, лимонна кислота, кокамід DEA, ПЕГ-7 гліцерил кокоат, консерванти, ромашки квіток екстракт, барвники			
Мило рідке Сірчане	Вода, натрію лаурил сульфат, кокоамідопропілбетаїн, динатрію кокоамфодіацетат, сірка осаждена, ПЕГ-4 рапсидамід, натрію хлорид, кокамід DEA, пантенол, консерванти	Для жирного типу шкіри	Красота та Здоров'я	Україна
Мило ручної роботи антибактеріальне	Пальмова олія, основний розчин, кокосова олія, соняшникова олія, маслинова олія, глина біло-блакитна, композиція ефірних олій, олія мигдальна, олія авокадо, олія виноградних кісточок, олія рицинова	Масе антибактеріальний ефект та не сушить шкіру	Парфумерно-косметична компанія ДНД	Україна
Мило ручної роботи дигтарне	Пальмова олія, основний розчин, кокосове масло, соняшникова олія, маслинова олія, березовий дьоготь, мигдальна олія, олія авокадо	Виявляє антисептичну, ранозагоювальну, протигрибкову та протизапальну дії	Парфумерно-косметична компанія ДНД	Україна
Пантенол крем-мило	Вода, пропіленгліколь, пантенол, цетеарет-20, цетеариловий спирт, натрію лаурилсульфат, натрію цетеарилсульфат, ПЕГ-7 гліцерил кокоат, рідкий парафін, динатрію ЕДТА, натрію лауретсульфат, метилпарабен, алантоїн, динатрію фосфат, гель алое, олія насіння, тетрафторетан	Допоміжний засіб у комплексній терапії різних ушкоджень шкіри в стадії регенерації	Фармаком	Україна
Стоп демодекс мило рідке	Вода, натрію сульфосукцинат, динатрію кокоамфодіацетат, кокоамідопропілбетаїн, гліцерин, акрилат/С10-30 алкілакрилат кросполімер триетаноламін, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, інші ПАР, ароматизатори, пропіленгліколь, діазолідиніл сечовина, консерванти	У разі демодекозу	Фітобіотехнології	Україна
Мило для обличчя і тіла ланолінове	Натрію пальмат, натрію пальм кернелат, вода, гліцерин, каолін, ланолін, олія маслинова,	Пом'якшувальна та живильна дії	Ельфа	Україна

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5
	ароматизатор, лимонна кислота, натрію хлорид, тетранатрію ЕДТА, натрію гідроксид, етидренова кислота, гексил цинамал, барвники			
Мило для обличчя і тіла саліцилове	Натрію пальмат, натрію таловат, вода, натрію пальм кернелат, натрію стеарат, гліцерин, каолін, саліцилова кислота, ароматизатори, лауринова кислота, натрію хлорид, пентаеритрил тетради-т-бутил гідроксигідроцинамат, натрію гідроксид, тетранатрію ЕДТА, лимонна кислота, натрію лаурет сульфат, о-фенілфенол, барвники, консерванти	У разі акне, усуває почервоніння	Ельфа	Україна
Мило Демолан форте	Вода, натрію мірет сульфат, кокамідопропіл бетаїн, динатрію кокоамфодіацетат, тарію луроїл саркозинат, кокамід МЕА, лопуха кореня екстракт, срібла цитрат, лактатна кислота, бегенамідопропіл диметиламін, ПЕГ-7 гліцерил кокоат, ПЕГ-200 гідрогенізований гліцерил пальмат, гексамідин діізотіонат, натрію бензоат	У разі демодекозів та акне	Голден Фарм	Україна

Здебільшого засоби у формі мила представлені українськими виробниками (рис. 3.8), і лише один виробник (Парфумерно-косметична компанія ДНД) пропонує на ринку мило класичного складу на основі рослинних олій (два найменування). Призначення та задекларовані виробниками ефекти різноманітні, найчастішими є антибактеріальні, зволожувальні та для чутливої шкіри (рис. 3.9).

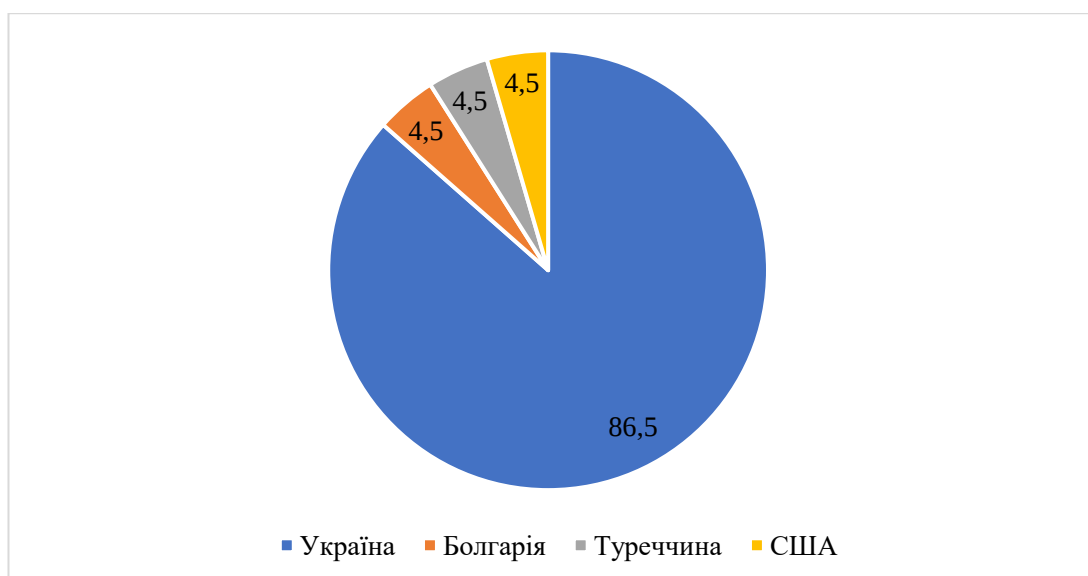


Рис. 3.8 Розподіл ринку засобів у формі мила за країнами-виробниками, %

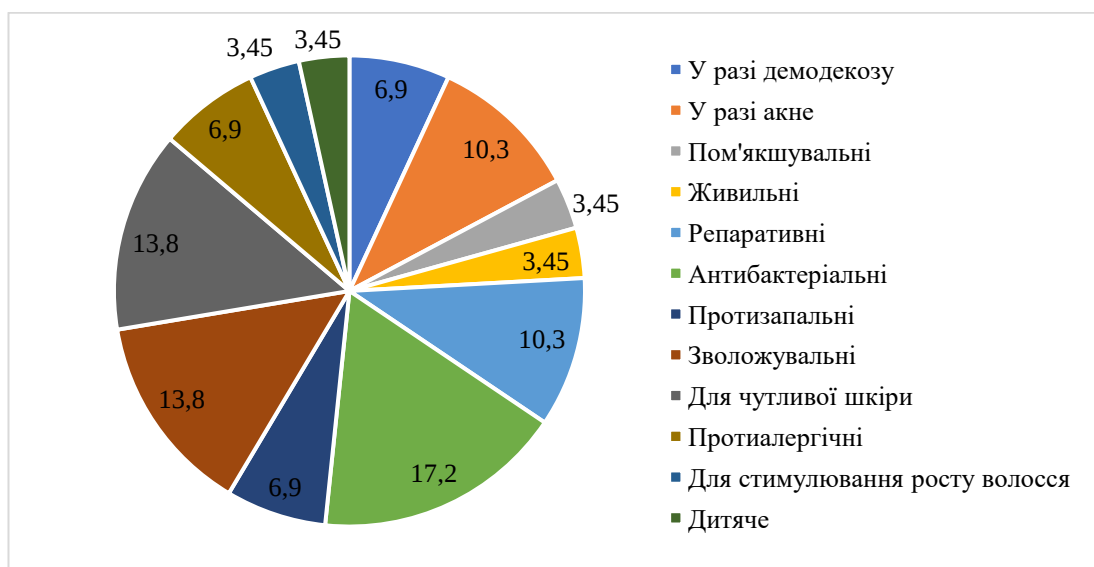


Рис. 3.9 Розподіл ринку засобів у формі мила за властивостями/призначенням, %

Аналіз складу засобів у формі мила засвідчив, що здебільшого вони складаються з води (основного розчинника), поверхнево-активних речовин, співрозчинників, діючих компонентів, стабілізаторів/емульгаторів, загущувачів, емоментів, зволожувачів, регуляторів кислотності, консервантів, барвників та ароматизаторів. Схематичний розподіл компонентів, які входять до складу мила,

виконано на основі аналізу кожного із засобів, наведених у попередній таблиці, з урахуванням максимальної концентрації всіх компонентів (рис. 3.10).

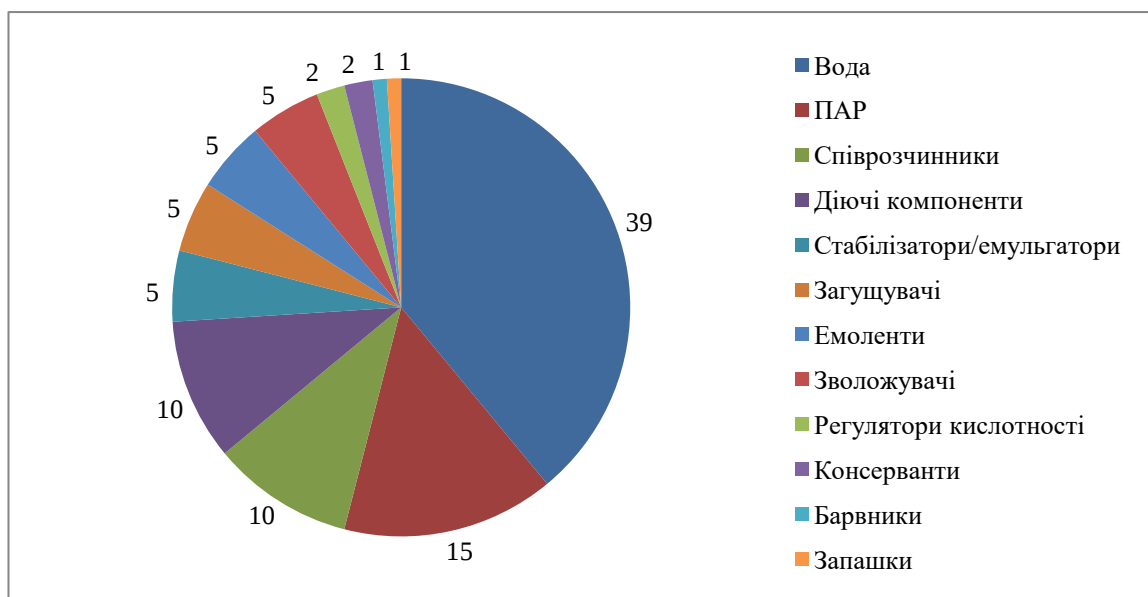


Рис. 3.10 Розподіл компонентів, які входять до складу мила, %

Як ПАР, що виконують функції піноутворення та очищення, використовують натрію/калію лаурил/лаурет сульфати, динатрію лаурилсульфоцинат (мають більш виражений подразнювальний ефект, але кращу здатність до піноутворення), натрію кокосульфат, динатрію кокоамфодіацетат, кокоамідопропіл бетаїн, натрію/калію пальмітат (діють більш м'яко, піна слабка, але на очищувальні властивості негативного впливу це не має) (рис. 3.11).

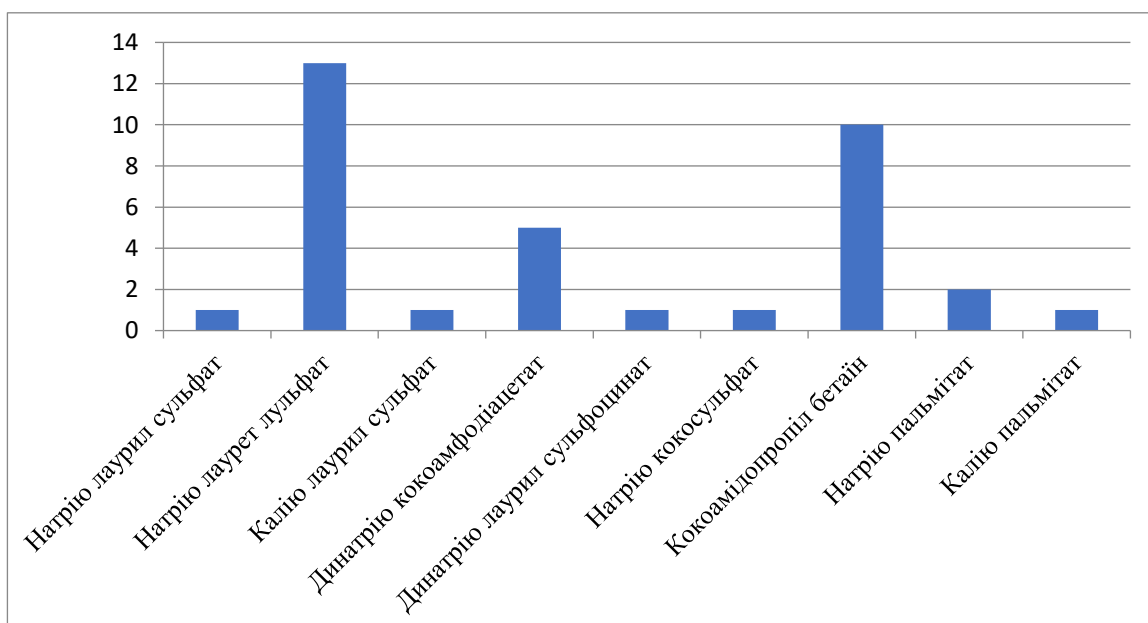


Рис. 3.11 Найбільш поширені поверхнево-активні речовини

Співрозчинники представлені пропіленгліколем, поліетиленгліколями (ПЕГ-6, ПЕГ-8, ПЕГ-40, ПЕГ-200), зазвичай до складу одного мила входить суміш співрозчинників. Наприклад, ПЕГ-6 комбінують з ПЕГ-8 і з ПЕГ-7, ПЕГ-7 – з ПЕГ-200 (рис. 3.12).

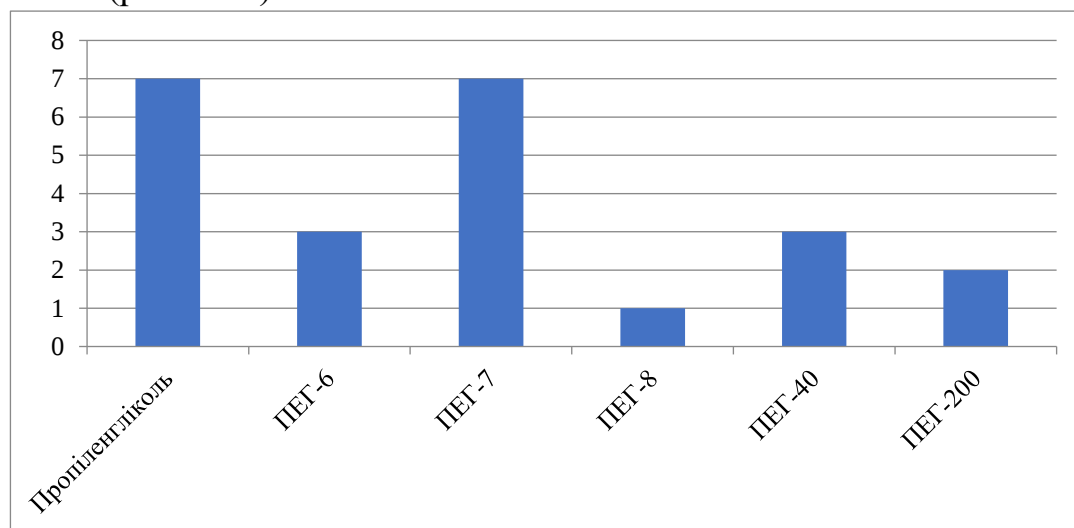


Рис. 3.12 Найбільш поширені співрозчинники

Діючі компоненти в більшості випадків представлені рослинними екстрактами та оліями, вітамінами (ніацинамід, токоферолу ацетат), фруктоолігосахаридами, синтетичними репаративними компонентами (декспантенол) (рис. 3.13).

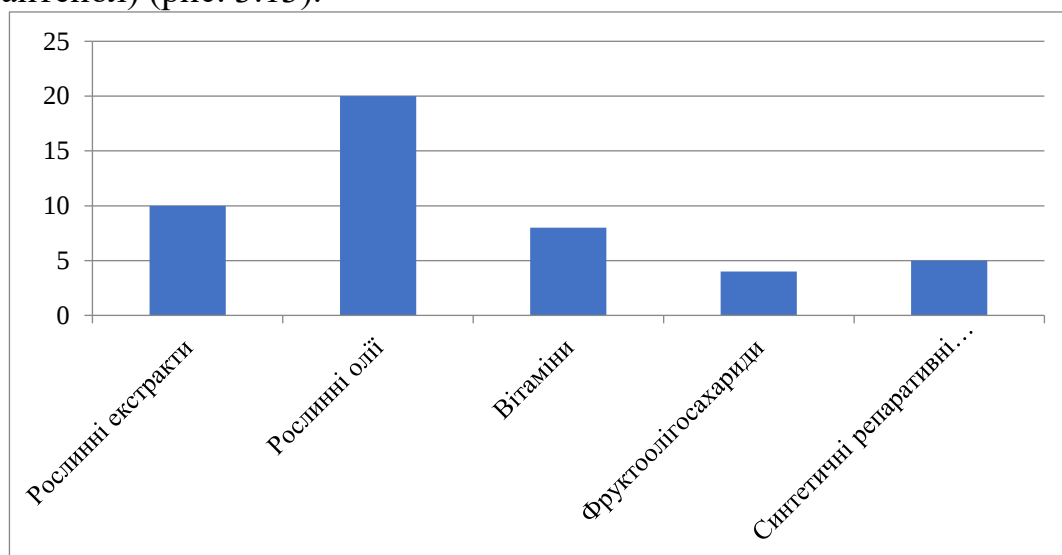


Рис. 3.13 Найбільш поширені діючі компоненти

Поліетиленгліколі (ПЕГ) вводять до складу і як емульгатори та стабілізатори, наприклад, ПЕГ-7 і ПЕГ-40, ПЕГ-100. Також з цією метою

використовують натрію/калію пальмітат у невеликих кількостях (ПАР), пентанатрію пентетат і тетранатрію етидронат (комплексоутворювачі, стабілізатори емульсії), етидронову кислоту, цетилстеариловий спирт, полісорбат 80, полісорбат 20, гліцерин моностеарат, гліцерил олеат (рис. 3.14).

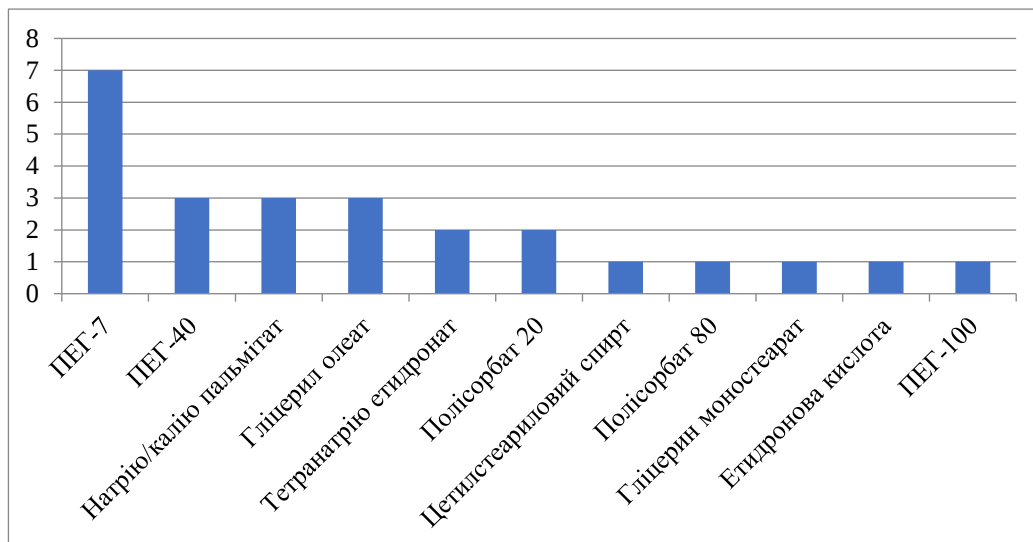


Рис. 3.14 Найбільш поширені емульгатори/стабілізатори

Загущувальні компоненти в складі мил представлені парафіном, натрію пальматом, калію пальматом, цетеариловим спиртом, гідролізатом крохмалю і натрію хлоридом (використовують лише для аніонних ПАР і суміші аніонних і амфотерних ПАР) (рис. 3.15).

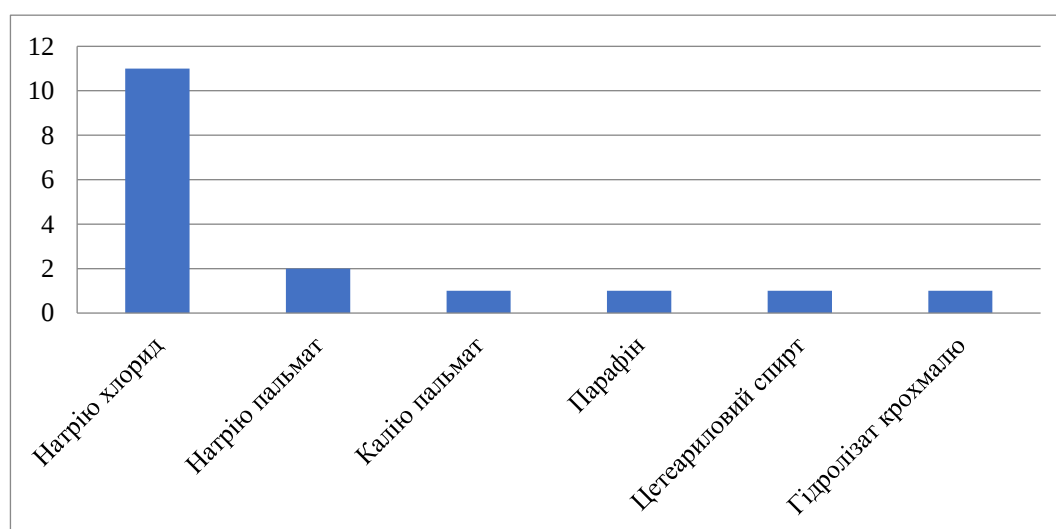


Рис. 3.15 Найбільш поширені загущувачі

Емоленти та зволожувачі – обов’язкові компоненти мила, яке призначене для сухої, схильної до подразнення шкіри. До емолентів відносять цетеариловий спирт, силіконові олії, цинку піролідонкарбонат, пальмову кислоту, полікватерніуми. До зволожувальних компонентів – гліцерин, сечовину, сорбітол, силіконові олії (рис. 3.16).

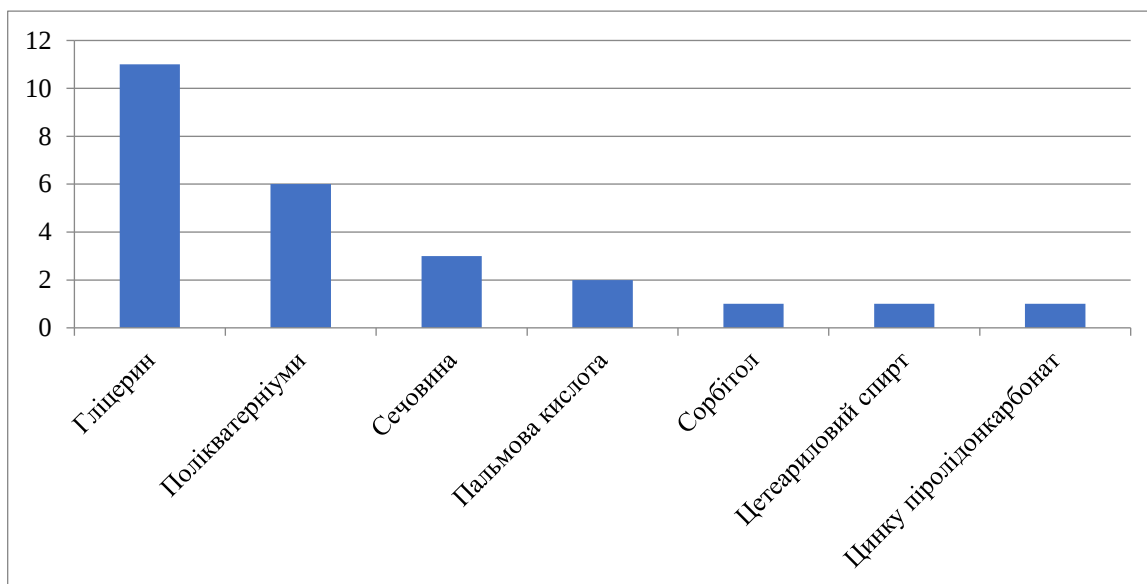


Рис. 3.16 Найбільш поширені емоленти та зволожувачі

Регулятори кислотності з кислим рН: молочна кислота, лимонна кислота. Регулятори кислотності з лужним рН: калію фосфат, натрію гідроксид, натрію ЕДТА (рис. 3.17).

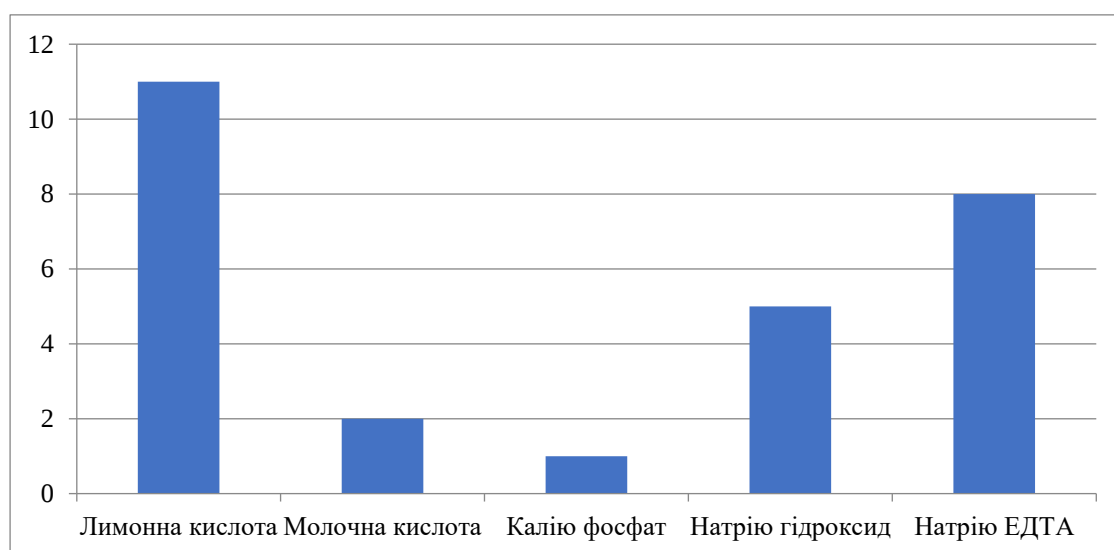


Рис. 3.17 Найбільш поширені регулятори кислотності

Як консерванти використовують калію сорбат, натрію бензоат, феноксиетанол, додецил галат, купрум сульфат, натрію метабісульфіт, піроктон оламін (рис. 3.18).

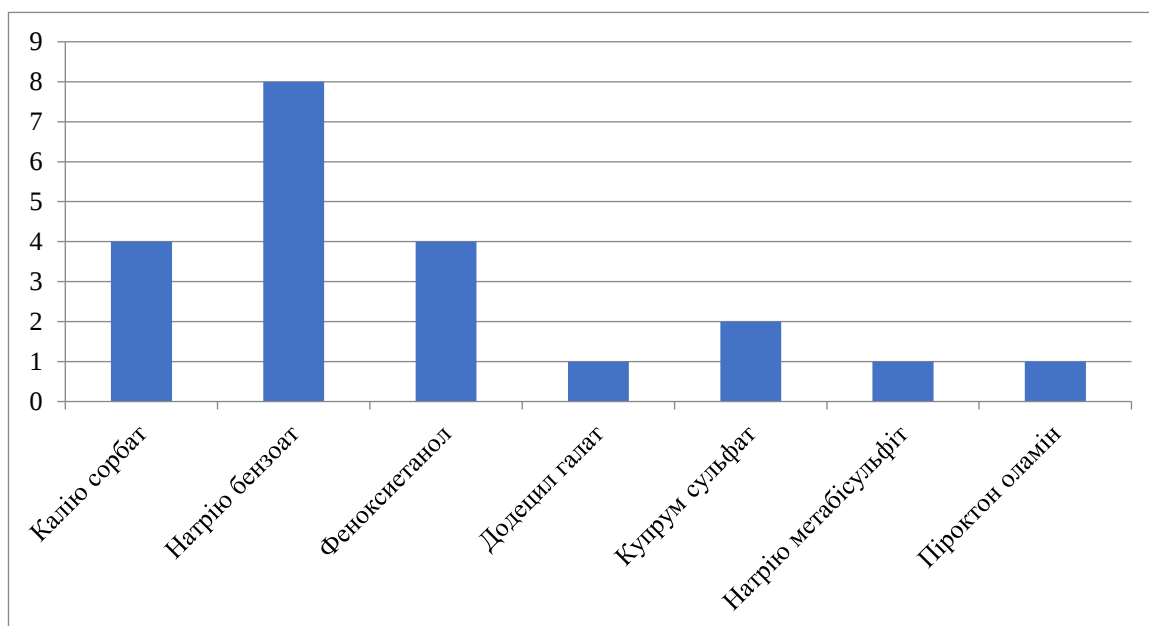


Рис. 3.18 Найбільш поширені консерванти

Загалом, можна зробити висновок, що серед представлених на ринку засобів у формі рідкого мила немає, а у формі твердого мила всього два найменування від одного виробника класичні, які виготовлено шляхом омилення жирних кислот натуральних олій лугами, що підтверджує актуальність розроблення таких препаратів. Також суттєвим є той факт, що виробниками у 100 % випадків є промислові компанії. Однак з огляду на важливість розвитку екстемпорального виготовлення в Україні актуальним є створення препаратів, зокрема у формі мила, для виробництва в умовах аптек [9].

3.2 Обґрунтування складу основи твердого мила

Для виготовлення досліджуваних зразків використовували рослинні олії [5, 20] вітчизняного та закордонного виробництва (табл. 3.4), а також натрію гідроксид і воду очищену.

Таблиця 3.4

**Характеристика рослинних олій, використаних для виготовлення
досліджуваних зразків**

Олія	Йодне число, мгКОН/г	Число омилення, мгКОН/г	Неомилювані речовини, %
Рідкі			
Маслини	81	188	0,64
Рицини	86	181	0,44
Жожоба	85	94	50
Авокадо	85	190	0,07
Шипшини	180	169	2,5
Мигдалю	97,9	190	0,5
Макадамії	76	193	0,5
Тверді			
Каріте	68	171	15
Кокоса	9,5	190	0,2
Пальмоядрова	19	245	≈ 0
Бабасу	18	251	0,8
Манго	45	190	2
Авокадо	60	190	26
Пальмова	51	194	0,99
Масло какао	35	194	0,7

На основі даних, наведених у табл. 3.4, було сформовано 10 досліджуваних зразків (табл. 3.5). Із цим враховували загальне йодне число майбутнього мила, що обчислювали за формулою (3.1). За даними літературних джерел, для оптимального терміну придатності та стійкості до згірнення загальне йодне число мила має бути не вище 60 [112].

$$\text{ЙЧ}_{\text{зр.}} = \frac{\sum(\text{ЙЧ}_{\text{ол.}} \times \text{С}_{\text{ол.}})n}{100}, \quad (3.1)$$

де: $\text{ЙЧ}_{\text{ол.}}$ – йодне число олії;

$\text{С}_{\text{ол.}}$ – кількість олії, %.

n – 1-6.

Для розрахунку кількості натрію гідроксиду (X , г), необхідної для омилення вищих карбонових кислот олій, використовували формулу (3.2). Із цим не враховували ці показники для пережиру (олія шипшини), бо це олія, яка не омилується і відповідає за очікувані пом'якшувальні, живильні, зволожувальні властивості мила.

$$X, \text{ г} = \frac{\sum(\text{ЧО}_{\text{ол.}} \times \text{С}_{\text{ол.}})n}{100 \times 100}, \quad (3.2)$$

де: $\text{ЧО}_{\text{ол.}}$ – число омилення олії;

$\text{С}_{\text{ол.}}$ – кількість олії, %.

n – 1-5.

Таблиця 3.5

Склад досліджуваних зразків

Компонент	Зразок									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Олія маслини	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0	-
Олія рицини	1,0	-	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0	1,0	1,0
Олія жожоба	1,0	1,0	-	1,0	1,0	1,0	-	-	-	-
Олія авокадо р.	-	-	1,0	-	-	1,0	-	-	-	1,0
Олія шипшини	-	1,0	-	-	-	-	1,0	-	-	-
Олія мигдалю	-	-	-	-	-	-	-	1,0	1,0	1,0
Олія макадамії	-	-	-	-	1,0	-	1,0	1,0	-	-
Олія каріте	-	3,0	-	-	-	-	-	-	3,0	-
Олія кокоса	-	3,0	-	-	-	3,0	3,0	-	-	3,0
Олія пальмоядра	3,0	-	-	-	-	-	3,0	3,0	-	-

Продовж. табл. 3.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Олія бабасу	-	-	3,0	-	-	-	-	-	3,0	-
Олія манго	-	-	3,0	-	3,0	-	-	-	-	-
Олія авокадо тв.	3,0	-	-	3,0	3,0	-	-	-	-	-
Олія пальмова	-	-	-	-	-	3,0	-	-	-	-
Масло какао	-	-	-	3,0	-	-	-	3,0	-	3,0
Загальна маса олій	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Пережир	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Натрію гідроксид	1,25	1,26	1,31	1,21	1,15	1,29	1,51	1,34	1,30	1,35
Вода очищена	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3

Мильні основи, отримані шляхом додавання натрію гідроксиду в кількості, розрахованій за формулою (3.2), були крихкими, майже не утворювали піни, викликали сухість шкіри та мали залишкового лугу 21–24 % від введеної кількості натрію гідроксиду. Очевидною стала необхідність зменшити кількість натрію гідроксиду (використати коефіцієнт переходу від калію гідроксиду до натрію гідроксиду), для цього обрали коефіцієнти 0,65, 0,7, 0,75, 0,8. Виявили, що найбільш оптимальні показники якості мильних основ були за використання коефіцієнтів 0,7 та 0,75. Для точнішого визначення застосували коефіцієнти 0,7, 0,71, 0,72, 0,73, 0,74, 0,75. З'ясували, що саме використання коефіцієнта 0,72 дозволяє отримати модельні зразки мильних основ належної якості. Вони не мають негативного впливу на шкіру, статистично значуща залишкова кількість вільного лугу відсутня [8].

3.3 Дослідження показників якості основ твердого мила

Контроль якості досліджуваних зразків здійснювали відповідно до ДСТУ 4537:2006 «Мило туалетне тверде. Загальні технічні умови». Як норму використовували показники для мила марки «Лікувальне» (табл. 3.6) [29].

Таблиця 3.6

Показники якості відповідно до Державного стандарту України

Показники	Норма
Органолептичні показники: зовнішній вигляд, форма, колір, запах	У розрізі однорідне, на поверхні недопускні тріщини, смуги, випоти, плями. Можливе послаблення інтенсивності запаху для мила всіх марок під кінець терміну зберігання
Фізико-хімічні показники	
Якісне число (маса жирних кислот у перерахунку на номінальну масу куска 100,0 г)	Не менше 74,0
Масова частка содопродуктів у перерахунку на Na ₂ O	Не менше 0,15 %
Температура застигання жирних кислот, виділених з мила (титр)	35 – 41 °C
Початковий об'єм піни	Не менше 380 см ³

Результати органолептичних досліджень продемонстрували, що всі зразки мила мають гладку поверхню, у розрізі однорідні, з рівномірним забарвленням та легким характерним запахом. Однак консистенція значно відрізняється (табл. 3.7).

У результаті дослідження фізико-хімічних властивостей з'ясували, що піноутворювальна здатність і титр деяких зразків не задовільні, із цим решта показників перебувають у межах норми (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Результати органолептичних та фізико-хімічних досліджень основ
твердого мила**

Зразок	Консистенція	Масова частка жирних кислот, %	Масова частка содопродуктів, %	Титр, °С	Початковий об'єм піни, см ³
1	2	3	4	5	6
1	Середньої м'якості	81	0,16	32±1	473,6±1,08
2	Найбільш м'який з усіх зразків	89	0,15	28±1	382±0,46
3	М'який	80	0,3	30±1	447,5±1,91
4	Достатньо твердий, але крихкий	77	0,2	43±1	421,3±0,89
5	Достатньо твердий	74	0,29	40±1	193,6±0,63
6	Достатньо твердий, але має жирну плівку на поверхні	79	0,16	38±1	225,1±1,56
7	М'який	82	0,19	33±1	426,5±0,87
8	М'який, має жирну плівку на поверхні	84	0,15	31±1	389,9±0,91

Продовж. табл. 3.7

1	2	3	4	5	6
9	Середньої м'якості, має жирну плівку на поверхні	84	0,17	31±1	379,4±1,21
10	Середньої м'якості, має жирну плівку на поверхні	85	0,16	32±1	387,3±1,18

Тож за результатами попередніх досліджень, жоден з 10 представлених зразків не відповідає вимогам нормативних документів. Попри однорідність і гладкість поверхні мил, на поверхні зразків № 6, № 8, № 9 та № 10 утворилася жирна плівка. Задовільну консистенцію мали лише зразки № 4, № 5, № 6. Із цим зразки № 5, № 6 і № 9 не відповідали вимогам щодо піноутворювальної здатності.

Нашу увагу привернули зразки № 1 та № 4, які відрізнялися лише одним інгредієнтом та потребували незначної корекції консистентних властивостей. На їх основі було створено зразки № 11, № 12 (табл. 3.8). Із цим використали дещо інший підхід до формування олійної композиції, окрім йодного числа, врахували жирнокислотний склад кожної олії та змінили їх співвідношення.

Визначили, що серед дванадцяти досліджуваних зразків найкращим за всіма показниками є зразок № 12, до складу якого входять олії пальмоядра, кокосова, авокадо, рицини, жожоба, маслини. Однак зразок № 12 потребує модифікації складу для переходу до наступного етапу досліджень, бо є проблема жирної плівки на поверхні мила. Ймовірно, жирність поверхні викликана наявністю у складі зразка № 12 олії жожоба. У результаті заміни олії жожоба в цьому складі на мигдальну олію отримали зразок № 13, що мав найвищі оцінки за всіма досліджуваними показниками [98, 99].

Попри те що загальне йодне число кожного зі зразків перебувало в рекомендованих межах, вони дуже відрізнялися за консистенцією та піноутворювальною здатністю. У деяких випадках це може негативно впливати на якість розроблюваного продукту. Наприклад, занадто м'яка консистенція робить мило незручним у використанні та зберіганні. Також раніше вважали, що утворення низької та негустої піни може призводити до погіршення очищувальних властивостей. Все ж на очищувальні властивості впливає кількість дифільних молекул, утворених у результаті омилення вищих карбонових кислот олій, а достатня їх кількість, що забезпечує очищення, не завжди супроводжує утворення великої кількості піни. Скажімо, за переважання міристинової та лауринової кислот у складі олій мило матиме відмінні очищувальні властивості та невелику кількість піни [17].

Тож під час розроблення складу мил важливо не лише звертати увагу на загальні характеристики олій, яких властивостей вони надають милам, на йодне число зразків, а й детально вивчати жирнокислотний склад кожної олії для визначення оптимального співвідношення саме жирних кислот і точнішого прогнозування властивостей майбутнього мила.

У нашому випадку корекція співвідношення олій та введення до складу твердої олії авокадо під час виготовлення зразка № 12 дала змогу збільшити твердість мила, ймовірно, за рахунок зміщення балансу в бік лауринової та стеаринової кислот. Також достатня кількість стеаринової кислоти вплинула на те, що піноутворення залишилося на тому ж рівні. Крім того, заміна олії жожоба, яка містить близько 80 % гадолеїнової кислоти (саме в цьому складі, поряд з великою кількістю олеїнової кислоти з інших олій, вона сприяла утворенню жирної плівки на поверхні мила), на олію мигдалю дозволило оптимізувати кількість пом'якшувальних кислот та поліпшити органолептичні властивості мила.

Таблиця 3.8

Склад та показники якості додаткових досліджуваних зразків

Зразок	№ 11	№ 12	№ 13
1	2	3	4
Склад	Олія пальмоядра 2,5 Олія кокосова 2,5 Олія рицини 1,5 Олія жожоба 1,0 Олія маслинова 1,5 Загальна маса олій 9,0 Пережир 1,0 Натрію гідроксид 1,35 Вода очищена 3,3 мл	Олія пальмоядра 3,0 Олія кокосова 1,5 Олія авокадо тв. 1,5 Олія рицини 1,0 Олія жожоба 1,0 Олія маслинова 1,5 Загальна маса олій 9,0 Пережир 1,0 Натрію гідроксид 1,32 Вода очищена 3,3 мл	Олія пальмоядра 3,0 Олія кокосова 1,5 Олія авокадо тв. 1,5 Олія мигдальна 1,0 Олія маслинова 1,0 Олія рицинова 1,0 Загальна маса олій 9,0 Пережир 1,0 Натрію гідроксид 1,35 Вода очищена 3,3 мл
Органолептичні властивості	Поверхня гладка, у розрізі однорідний, колір білий рівномірний, все ще недостатньо твердий	Поверхня гладка, у розрізі однорідний, колір білий рівномірний, достатньо твердий, але з'явилась	Поверхня гладка, у розрізі однорідний, колір білий рівномірний, достатньо твердий

Продовж. табл. 3.8

1	2	3	4
		проблема жирної плівки на поверхні	
Масова частка жирних кислот, %	75	79	78
Масова частка содопродуктів, %	0,15	0,18	0,19
Титр, °С	34 ± 1	39 ± 1	38 ± 1
Початковий об'єм піни, см ³	$421,3 \pm 0,44$	$408,2 \pm 1,52$	$423,9 \pm 0,75$

З огляду на призначення розробки, доцільно дослідити споживчі властивості модельних зразків основ твердого мила [18].

Респондентів (20 осіб), які використовували надані їм зразки твердих мил, опитували щодо таких показників: твердість, характер поверхні, піноутворення, вплив на шкіру, очищувальні властивості (тест на змивання чорнила кулькової ручки з поверхні шкіри).

Критерії оцінювання показників (від 1 до 5 балів):

- твердість: 1 бал – м'яке мило, яке не тримає форми (після натиснення на поверхню залишаються вмятки), 5 балів – достатньо тверде, добре тримає форму;

- характер поверхні: 1 бал – нерівномірна, зерниста поверхня, іноді покрита жирним шаром, 5 балів – гладенька, рівномірна, блискуча поверхня;

- піноутворення: 1 бал – піна негуста, утворюється в невеликій кількості, 5 балів – велика кількість густої високої піни;

- вплив на шкіру: 1 бал – надмірно пересушує шкіру, 5 – після застосування шкіра стає м'якою, дещо зволоженою;

- очищувальні властивості: 1 бал – повільно чи неповністю змиває чорнило, 5 балів – чорнило кулькової ручки змиває швидко та повністю.

За отриманими результатами побудували пелюсткові діаграми, які наочно підтвердили перевагу зразка № 13, що корелює з одержаними під час попередніх досліджень результатами (рис. 3.19–3.22).

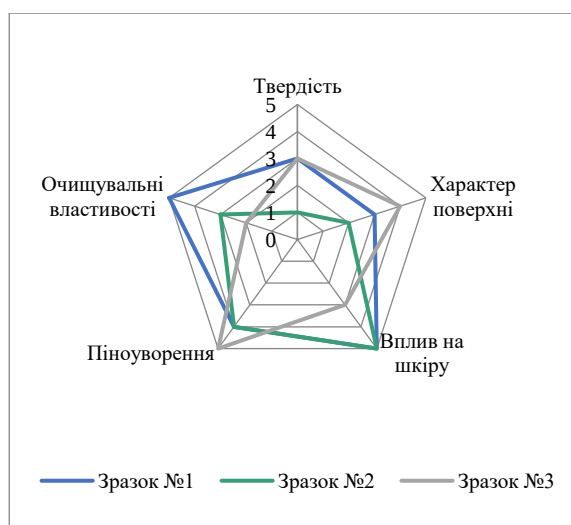


Рис. 3.19 Споживчі властивості досліджуваних зразків № 1–3

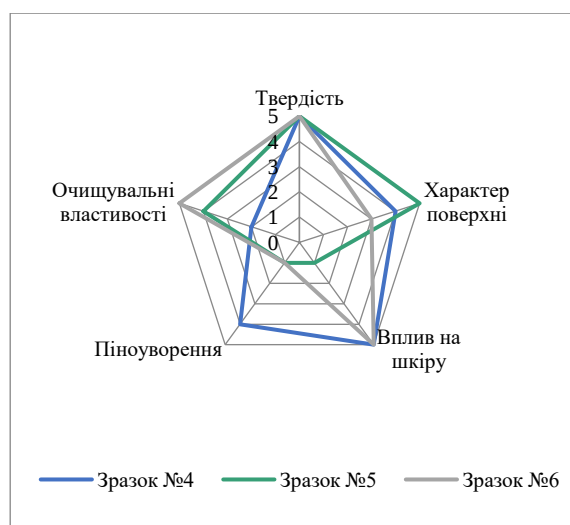


Рис. 3.20 Споживчі властивості досліджуваних зразків № 4–6

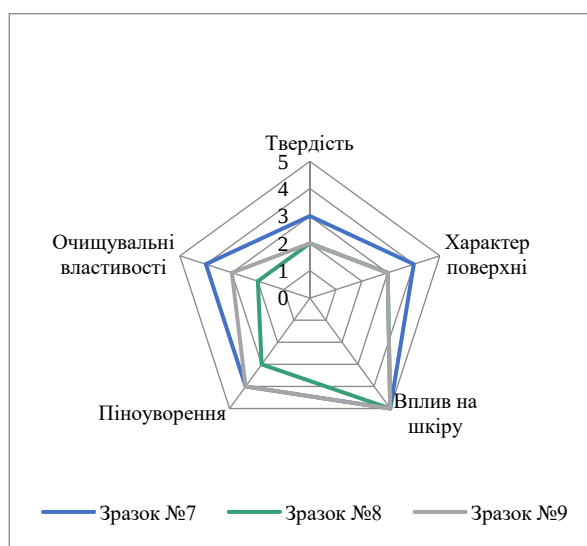


Рис. 3.21 Споживчі властивості досліджуваних зразків № 7–9

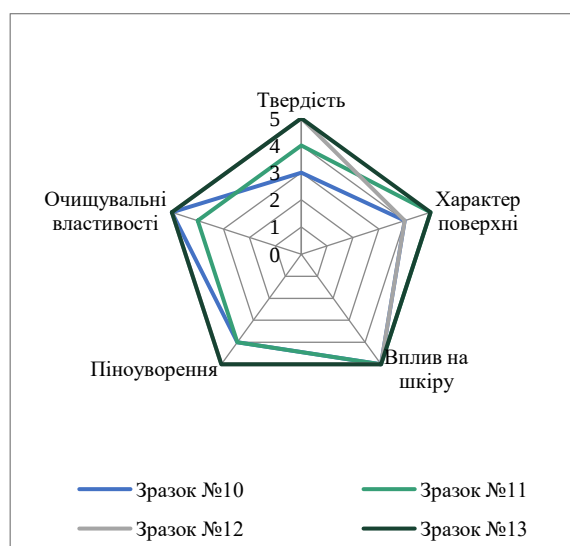


Рис. 3.22 Споживчі властивості досліджуваних зразків № 10–13

Отже, відповідно до результатів вивчення органолептичних, фізико-хімічних та споживчих властивостей досліджуваних зразків до наступного етапу досліджень переходить зразок мильної основи № 13, до складу якої входять олії пальмоядра, кокосова, рицинова, мигдальна, маслинова, тверда олія авокадо з водним розчином натрію гідроксиду (пережир – 10 %).

Висновки до розділу 3

1. У результаті аналізу ринку топічних препаратів та засобів для застосування в разі псоріазу, а також засобів у формі мила підтверджено доцільність створення лікарських препаратів у формі твердого мила для лікування і профілактики загострення псоріазу.

2. Запропоновано модельні зразки мильної основи, до складу якої входили суміші низки твердих і рідких олій. Їх комбінацію було визначено шляхом розрахування загального йодного числа композиції.

3. Відповідно до формули, яка враховує число омилення кожної з олій композиції, а також експериментально дібраного коефіцієнта переходу від калію гідроксиду до натрію гідроксиду визначено необхідну кількість лугу для отримання мила.

4. Досліджено показники якості модельних зразків мильних основ і з'ясовано, що за органолептичними, фізико-хімічними та споживчими властивостями найбільш оптимальним є зразок, до складу якого входять олії пальмоядра (30 %), кокосова (15 %), рицинова (10 %), мигдальна (10 %), маслинова (10 %), тверда олія авокадо (10 %) з водним розчином натрію гідроксиду (46,5 % від маси олій) (пережир – 10 %).

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Honcharov I., Vyshnevskaya L., Bodnar L. Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse.

ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. №5 (51). P. 47–54. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.313702. (Scopus, Q3)

2. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків, м. Харків : НФаУ, 2021. С. 96–99.

3. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Експериментальне обґрунтування використання коефіцієнта переходу при розробленні основи твердого мила. *Українська фармація – вчора, сьогодні, завтра* : матеріали V Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 7–8 жовтня 2024 р., м. Кропивницький : Вид-во ДНМУ, 2024. С. 28–31.

4. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Вплив хімічного складу рослинних олій на якісні показники твердих мил. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 14 квітня 2023 р., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 95–96.

5. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Дослідження споживчих властивостей твердих мил на основі рослинних олій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 260–263.

6. Honcharov I. V., Vyshnevskaya L. I. Development of the composition and technology of a medicinal product in the form of a solid soap. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали XXX Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, 17–19 квітня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 156.

7. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Перспективи упровадження миловаріння у роботу сучасних виробничих аптек. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали XI Міжнар. наук.-практ. конф., 27 листопада 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 300.

РОЗДІЛ 4

ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ПРЕПАРАТІВ У ФОРМІ ТВЕРДОГО МИЛА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕННЯ ПСОРІАЗУ

4.1 Обґрунтування складу препарату для профілактики загострення псоріазу

Основним компонентом у складі мила, який надає йому бажаних властивостей, є пережир. Тому для мила, яке призначене для застосування в разі псоріазу, на основі аналізу літературних джерел як пережир було обрано олію насіння граната. Вона має антиоксидантні, зволожувальні, протизапальні властивості. Завдяки своєму вмісту пунікова (гранатова, 9-цис11-транс13-цисоктадекатрієнова кислота) кислота є унікальним компонентом для введення до складу препаратів для місцевого застосування за псоріазу [76].

Хімічний склад олії насіння граната:

- вітамін Е (у формі γ -токоферолу);
- стероли;
- поліфеноли;
- рослинні естрогени (17- α -естрадіол).

Вміст жирних кислот олії насіння граната:

- пунікова (гранатова) кислота 60–85%;
- кон'юговані трієни 3–20%;
- пальмітинова 1–4%;
- стеаринова 1–3%;
- олеїнова 3–6%;
- лінолева 3–8%.

Велику роль також відіграє концентрація пережиру у складі мила. У результаті попередніх досліджень її було визначено на рівні 10 %, що характерно для мила, яке застосовують для чутливої, схильної до сухості шкіри. Тож до

складу препарату для профілактики загострення псоріазу вводили 10 % олії насіння граната від загальної кількості олій.

Щоб підтвердити відсутність негативного впливу введеного пережиру на якість твердого мила, дослідили органолептичні, фізико-хімічні та споживчі властивості одержаних зразків. Результати повторних досліджень засвідчили відсутність статистично значущої різниці в отриманих показниках проти попередніх ($p = 0,8517$, $p > 0,05$). Ймовірно, це пов'язано зі схожістю властивостей олії насіння граната та олії шипшини, яку було використано як пережир для модельних зразків мильних основ.

4.2 Обґрунтування складу препаратів для лікування псоріазу в період загострення

У період загострення псоріазу уражена шкіра потребує додаткового зволоження, а також ексfolіації. З метою надання таких властивостей препарату, окрім використання олії насіння граната як пережиру, як АФІ до складу мила обрали комбінацію саліцилової та лимонної кислот [2], а також кислоту нового покоління – лактобіонову, концентрацію яких визначали за аналізом і узагальненням даних літературних джерел [64, 73, 129, 135].

Саліцилова кислота – ВНА-кислота, має антисептичні, протизапальні, кератолітичні властивості. Її застосовують для лікування опіків, порізів, акне, екземи, псоріазу, іхтіозу, дискератозу, жиркової себореї. Завдяки своїй ліпофільності та невеликому розміру молекули саліцилова кислота проникає до глибоких шарів епідермісу й забезпечує ефективну кератолітичну та ексfolіативну дію [73].

Лимонна кислота – АНА-кислота, має антиоксидантні, відбілювальні властивості, сприяє протизапальному ефекту. Входить до складу засобів для сухої шкіри, яка лущиться. Використовують її для нормалізації рівня рН препаратів. У складі мила покращує його органолептичні властивості [129].

Лактобіонова кислота – РНА-кислота, має протизапальні, антиоксидантні, відлущувальні, регенерувальні властивості. Діє більш м'яко, якщо порівнювати з АНА- і ВНА-кислотами. Входить до складу засобів для чутливої шкіри. Здебільшого лактобіонову кислоту використовують з косметологічною метою у складі зволожувальних і відлущувальних кремів, масок, тоніків. Однак досліджують і можливість її введення до складу лікарських засобів [64, 135].

Після введення кислот до складу мила (лимонної – 4 % від загальної кількості олій, саліцилової – 2 % від загальної кількості олій) [35] вивчали його органолептичні, фізико-хімічні та споживчі властивості (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Властивості розроблених зразків з активними фармацевтичними інгредієнтами

Показники	Мило із саліциловою і лимонною кислотами	Мило із лактобіоновою кислотою
Органолептичні властивості	Є однорідним у розрізі, має рівномірне забарвлення, достатньо тверде, прямокутної форми без деформацій, тріщин та механічних вкраплень. Колір білий або ледь жовтуватий без запаху або зі своєрідним запахом	
Масова частка жирних кислот, %	77	77,5
Масова частка содопродуктів, %	0,18	0,19
Титр, °С	37 ± 1	37 ± 1
Початковий об'єм піни, см ³	$397,7 \pm 2,27$	$421,3 \pm 0,43$
Споживчі властивості	Мас задовільні очищувальні властивості та не чинить негативного впливу на шкіру, має гладку поверхню	

У результаті статистичної обробки даних виявили, що різниця між показниками, отриманими під час дослідження фізико-хімічних властивостей та попередніх дослідів, не є статистично значущою. Для зразка з саліциловою і лимонною кислотами $p = 0,1994$ ($p > 0,05$). Для зразка з лактобіоновою кислотою $p = 0,9951$ ($p > 0,05$).

Отримані результати досліджень після введення до складу мила АФІ свідчать про те, що лактобіонова кислота не впливає на органолептичні й споживчі властивості та фізико-хімічні показники досліджуваного зразка. Введення до складу мила комбінації лимонної і саліцилової кислот призвело до незначного зниження піноутворювальної здатності, що статистично не є значущим, і показник початкового об'єму піни перебуває в межах норми.

4.3 Розроблення методик контролю якості отриманих зразків твердого мила

Під час розроблення методик контролю якості зразків мила, окрім ДСТУ, використовували монографію Британської фармакопеї «Soft Soap». Тож до наявних методик контролю якості додали характеристики, які також впливають на якість мила, а саме рН, загальну кількість вільного лугу, домішки, кислотне та йодне число [6, 77].

Дослідження було проведено з мильною основою (зразок №1), милом, до складу якого входить олія насіння граната (зразок №2), милом, до складу якого входить олія насіння граната і суміш лимонної і саліцилової кислот (зразок №3), милом, до складу якого входить олія насіння граната і лактобіонова кислота (зразок №4).

Попередньо було визначено розчинність досліджуваних зразків. Виявлено, що мило є розчинним у воді та етанолі 96 %.

рН. Від 6,5 до 8,5. 2 г мила розчиняли в 100 мл води. рН визначали потенціометрично за методикою, наведеною в розділі 2. Отримані результати подано в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Результати визначення рН

Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3	Зразок №4
pH 8,0	pH 7,5	pH 7,0	pH 7,0

Хлориди та інші речовини, не розчинні в етанолі. Розчиняли 5,0 г у 100 мл гарячого етанолу (96 %) Р, попередньо нейтралізованого розчином фенолфталеїну Р1, фільтрували через висушений до постійної маси фільтр, залишок ретельно промивали гарячим нейтралізованим етанолом (96 %) і висушували до постійної маси за 105 °С. Маса залишку має бути не більше 0,15 г (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Результати визначення хлоридів та інших речовин, не розчинних в етанолі

Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3	Зразок №4
Залишок 0,056 г	Залишок 0,145 г	Залишок 0,072 г	Залишок 0,105 г

Гідроксиди вільних жирних кислот або лужних металів. Закип'ятили 250 мл етанолу (96 %) Р для видалення вуглекислого газу, додали 0,5 мл розчину фенолфталеїну Р1, охолодили до 70 °С і за необхідності проводили нейтралізацію 0,1 М розчином натрію гідроксиду або 0,05 М розчином сульфатної кислоти. До 15 мл нейтралізованого етанолу додали 1,0 г досліджуваної речовини і якомога швидше розчинили, нагріваючи зі зворотним холодильником. Охолодили до 70 °С і, якщо розчин не рожевий, титрували за температури 70 °С 0,1 М розчином натрію гідроксиду; потрібно не більше 0,8 мл.

Якщо розчин рожевий, тонкою цівкою додавали 5 мл гарячого розчину барію хлориду, попередньо нейтралізованого розчином фенолфталеїну Р1, ретельно перемішували і титрували 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до зникнення рожевого забарвлення; потрібно не більше 1 мл (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Результати визначення гідроксидів вільних жирних кислот або
лужних металів**

Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3	Зразок № 4
$m_H = 1,026$ г	$m_H = 1,091$ г	$m_H = 1,053$ г	$m_H = 1,078$ г
Розчин	Розчин	Розчин	Розчин
безбарвний,	безбарвний,	безбарвний,	забарвлений у
0,70 мл 0,1 М	0,45 мл 0,1 М	0,80 мл 0,1 М	рожевий колір, на
NaOH	NaOH	NaOH	нейтралізацію
			витрачено 0,2 мл
			0,1 М HCl

Вільний луг. До 10 мл нейтрального етанолу, виготовленого, як описано в тесті на гідроксиди вільних жирних кислот або лужних металів, додавали 1 г досліджуваної речовини та розчиняли її якомога швидше, нагріваючи під зворотним холодильником.

Одразу додавали 3 мл 0,5 М розчину сірчаної кислоти і кип'ятили зі зворотним холодильником на водяній бані не менше 10 хв. Якщо розчин не рожевий, охолоджували до 70 °С і титрували 1 М розчином натрію гідроксиду до появи рожевого забарвлення.

Об'єм 0,5 М розчину сірчаної кислоти, який нейтралізується досліджуваною речовиною, має бути не більше 1 мл (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Результати визначення вільного луку

Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3	Зразок № 4
1	2	3	4
$m_H = 1,092$ г	$m_H = 0,998$ г	$m_H = 1,096$ г	$m_H = 0,958$ г

Продовж. табл. 4.5

1	2	3	4
Розчин безбарвний, 2,45 мл 1 М NaOH 0,55 мл 0,5 М H ₂ SO ₄	Розчин безбарвний, 2,60 мл 1 М NaOH 0,40 мл 0,5 М H ₂ SO ₄	Розчин безбарвний, 2,90 мл 1 М NaOH 0,10 мл 0,5 М H ₂ SO ₄	Розчин безбарвний, 3,0 мл 1 М NaOH 0 мл 0,5 М H ₂ SO ₄

Кислотне число визначали за методикою, наведеною в розділі 2. Показник має бути не більше 205 (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Результати визначення кислотного числа

Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3	Зразок № 4
m = 1,012 г n = 22,18 мл I _A = 123	m = 1,094 г n = 23,45 мл I _A = 120	m = 1,042 г n = 24,55 мл I _A = 132	m = 0,973 г n = 24,70 мл I _A = 142

Йодне число визначали за методикою, наведеною в розділі 2. Показник має бути не менше 83 (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Результати визначення йодного числа

Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3	Зразок № 4
m = 0,207 г n ₁ = 7,20 мл n ₂ = 21,05 мл I _I = 84,91	m = 0,218 г n ₁ = 6,15 мл n ₂ = 21,05 мл I _I = 86,73	m = 0,213 г n ₁ = 5,90 мл n ₂ = 21,05 мл I _I = 90,26	m = 0,215 г n ₁ = 6,70 мл n ₂ = 21,05 мл I _I = 84,70

Доцільно було в зразку № 2 ідентифікувати саліцилову і лимонну кислоти, у зразку № 3 – лактобіонову кислоту.

Для проведення випробувань готували спиртовий розчин мила і для ідентифікації саліцилової кислоти використовували реакцію з розчином заліза(III) хлориду, лимонної кислоти – з розчином кальцію хлориду (рис. 4.1) [23].

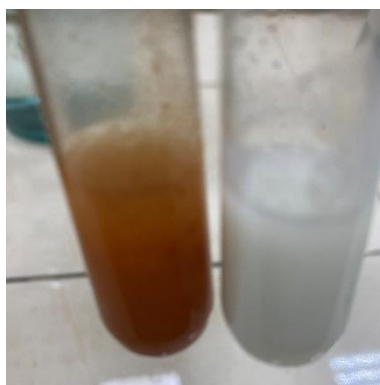


Рис. 4.1 Результати ідентифікації саліцилової та лимонної кислот

Методика проведення випробувань: 0,5 г зразка мила 2 розчиняють у 10 мл гарячого етанолу (96 %). До 2 мл отриманого розчину додають 2–3 краплі розчину заліза(III) хлориду – утворюється осад червоного кольору.

До 2 мл отриманого теплого розчину додають 1–2 краплі розчину кальцію хлориду – утворюється осад білого кольору.

Лактобіонова кислота належить до гідроксикислот і є дисахаридом, що складається з глюконової кислоти і галактози. Для ідентифікації лактобіонової кислоти доводили, що вона є багатоатомним спиртом, і використовували для підтвердження наявності її в милі реакцію з розчином міді(II) сульфату. Паралельно в тих самих умовах проводили реакцію зі спиртовим розчином лактобіонової кислоти (рис. 4.2).

Методика проведення випробувань: 0,5 г зразка мила розчиняють у 10 мл гарячого етанолу (96 %). До 2 мл отриманого розчину додають 2–3 краплі розчину міді(II) сульфату – утворюється осад блакитного кольору.



Рис. 4.2 Результат ідентифікації лактобіонової кислоти

4.4 Дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти розроблених препаратів

Чутливість штамів мікроорганізмів до досліджуваних зразків (мило, до складу якого входить олія насіння граната (зразок № 1), мило, до складу якого входить олія насіння граната і суміш лимонної і саліцилової кислот (зразок № 2), мило, до складу якого входить олія насіння граната і лактобіонова кислота (зразок № 3)) визначали відповідно до методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 р. № 167) методом колодязів на середовищі Мюллера-Хінтона (HimediaLaboratorles Pvt. Ltd., Індія), яке готували за інструкцією виробника [54].

Суспензію мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин (оптична щільність) готували за допомогою стандарту каламутності (0,5 од. за шкалою McFarland), використовуючи прилад Densi-La-Meter (виробництва PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі 540 нм), та згідно з інструкцією до приладу й інформаційним листом про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій». Синхронізували культури за допомогою низької температури (4 °C).

Чутливість грибів вивчали, використовуючи середовище Сабуро. Визначали чутливість до досліджуваних зразків на двох шарах поживного середовища, які розливали в чашки Петрі. Нижчий шар складався з агар-агару (10 мл). На нього

встановлювали 3-6 металеві стерильні циліндри діаметром 8 мм, заввишки 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар (14 мл поживного середовища + 1 мл мікробного розчину 0,5 од. за шкалою McFarland), який складався з поживного агаризованого середовища з відповідним стандартом добової культури мікроорганізму. Після застигання стерильним пінцетом виймали колодязі і в лунки вносили досліджувані зразки (0,3 мл).

Антибактеріальну активність досліджуваних зразків оцінювали за діаметром зон затримки зростання:

- 10 мм – мікроорганізм не чутливий до дослідної речовини;
- 10–15 мм – мікроорганізм слабочутливий до дослідної речовини;
- 15–25 мм – мікроорганізм чутливий до дослідної речовини;
- 25 мм та вище – мікроорганізм високочутливий до дослідної речовини (табл. 4.8, 4.9).

Таблиця 4.8

Антибактеріальна дія досліджуваних зразків на тестові мікроорганізми

Зразки	Діаметри зон затримки зростання мікроорганізмів, мм				
	<i>S. aureus</i> 124	<i>E. faecalis</i> 42	<i>P. aeruginosa</i> 18	<i>K. pneumoniae</i> 64	<i>C. albicans</i> 69
Зразок № 1	16±1,5	15±1,0	12±1,5	14±1,0	15±1,0
Зразок № 2	15±1,5	15±1,2	13±1,4	14±1,5	15±1,2
Зразок № 3	14±1,0	13±1,5	12±1,0	12±1,0	15±1,5
Мильна основа	15±1,0	13±1,2	12±1,0	15±1,0	14±1,5
Олія насіння граната	11±1,2	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено

Таблиця 4.9

Антибактеріальна дія досліджуваних зразків на клінічні мікроорганізми

Зразки	Діаметри зон затримки зростання мікроорганізмів, мм					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
Зразок № 1	18±1,0	20±1,2	15±1,8	15±1,5	19±1,5	16±1,0
Зразок № 2	17±1,2	20±1,0	15±1,5	16±1,4	20±1,0	21±1,2
Зразок № 3	15±1,2	16±1,5	14±1,5	14±1,0	18±1,5	14±1,2
Мильна основа	16±1,5	16±1,0	15±1,2	14±1,0	17±1,2	20±1,6
Олія насіння граната	14±1,2	13±1,4	13±1,5	12±1,2	14±1,0	13±1,5

Отримані результати демонструють, що антибактеріальні властивості щодо тестових мікроорганізмів та деяких клінічних ізолятів мають всі зразки, зокрема розроблена мильна основа. Чутливість мікроорганізмів підвищується за додавання до складу мила й олії насіння граната, і комбінації лимонної та саліцилової кислот. Але за додавання лактобіонової кислоти чутливість мікроорганізмів до дії мила дещо нижча.

Для дослідження мікробіологічної чистоти використовували соєво-казеїновий бульйон, соєво-казеїновий агар (HIMediaLaboratorles Pvt. Ltd., Індія). Для *C. albicans* використовували Сабуро-декстрозний агар (HIMedia Laboratorles Pvt. Ltd., Індія). Середовища готували відповідно до вимог виробника (кількість порошку на літр, рН середовища, умови автоклавування тощо). Кожну серію, яку використовували в експерименті, перевіряли на ростові якості відповідно до нормативних документів. Для проведення випробувань препаратів на

мікробіологічну чистоту використовували такі середовища: середовище Чистовича, кров'яний агар на основі соєво-казеїнового агару, середовище Ендо.

Перед дослідженням мікробіологічної чистоти проводили випробування на відповідність ростових якостей живильних середовищ. Живильні середовища інокулювали невеликою кількістю відповідного тест-штаму мікроорганізму ($10-10^2$ колонієутворювальних одиниць на мл середовища – КУО/мл). На Сабурос-декстрозний агар засівали дріжджеподібні гриби роду *Candida*. На соєво-казеїновий агар – *Pseudomonas aeruginosa* і *Bacillus subtilis*, на середовище Чистовича – *Staphylococcus aureus*, на середовище Ендо – *Escherichia coli*. Живильні бульйони (соєво-казеїновий та тіогліколевий) витримували в термостаті за температури 35°C три доби (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Ростові властивості живильних середовищ

Тест-штами	Живильні середовища	Умови культивування		Висновок
		Температура	Тривалість культивування	
1	2	3	4	5
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	Чистовича	35 °C	24–72 год	Морфологія колоній та клітин типова
<i>E. coli</i> ATCC 25922	Ендо	35 °C	24–72 год	Морфологія колоній та клітин типова
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	Соєво-казеїновий агар	35 °C	24–72 год	Морфологія колоній та клітин типова

Продовж. табл. 4.10

1	2	3	4	5
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	Соєво-казеїновий агар	35 °C	24–72 год	Морфологія колоній та клітин типова
<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	Сабуро-декстрозний агар	25 °C	24–120 год	Морфологія колоній та клітин типова
X	Тіогліколеве середовище для контролю стерильності	35 °C	24–72 год	Зростання мікроорганізмів відсутнє
X	Соєво-казеїновий бульйон	35 °C	24–72 год	Зростання мікроорганізмів відсутнє

Примітка. X – мікроорганізми не засівали.

Дані табл. 4.10 свідчать про відповідність усіх культур мікроорганізмів таксономічному позначенню штаму. Морфологія колоній за культивування на середовищах і морфологія клітин за мікроскопії була типовою. Живильні бульйони (соєво-казеїновий та тіогліколеве середовище) відповідали вимогам на стерильність – зростання мікроорганізмів було відсутнє, середовище прозоре.

Випробування на мікробіологічну чистоту проводили методом прямого посіву на рідкі живильні середовища. Розливали стерильно в пробірки соєво-казеїновий бульйон, тіогліколеве середовище та рідке середовище Сабуро по 10 мл. У кожен з пробірок вносили по 0,1 г та 0,001 г досліджуваного препарату. Посіви інкубували 14 днів на соєво-казеїновому бульйоні, тіогліколовому середовищі в термостаті за температури 35 °C, посіви на рідкому середовищі Сабуро – за температури 25 °C. Нейтралізували антибактеріальні властивості

досліджуваних зразків інактиватором, який містить полісорбат-80 (30 г/л) та лецитин (3 г/л) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Випробування препаратів на мікробіологічну чистоту (комбінації пробірок, які проросли 14 днів, 35 °С)

Зразки	Кількість препарату в пробірці, г	Умови культивування		
		Соєво-казеїновий бульйон	Тіогліколеве середовище	Рідке середовище Сабуро
Мильна основа	0,1	Зростання м/о відсутнє	Зростання м/о відсутнє	Зростання грибів відсутнє
	0,01	Зростання м/о відсутнє	Зростання м/о відсутнє	Зростання грибів відсутнє
Зразок №1	0,1	Зростання м/о відсутнє	Зростання м/о відсутнє	Зростання грибів відсутнє
	0,01	Зростання м/о відсутнє	Зростання м/о відсутнє	Зростання грибів відсутнє
Зразок №2	0,1	Зростання м/о відсутнє	Зростання м/о відсутнє	Зростання грибів відсутнє
	0,01	Зростання м/о відсутнє	Зростання м/о відсутнє	Зростання грибів відсутнє
Зразок №3	0,1	Зростання м/о відсутнє	Зростання м/о відсутнє	Зростання грибів відсутнє
	0,01	Зростання м/о	Зростання м/о	Зростання грибів відсутнє

Відповідно до даних табл. 4.11, після 14 днів інкубації за культивування на середовищі Сабуро зростання грибів було відсутнє. На соєво-казеїновому

бульйоні та тіогліколевому середовищі за випробування зразків препарату в кількості 0,1 г зростання мікроорганізмів було відсутнє, а за випробування зразка № 3 у кількості 0,01 г реєстрували зростання мікроорганізмів. Мікроскопія показала наявність грампозитивних коків у зразку № 3. Підтвердження було отримано шляхом розсіву на диференціальні поживні середовища (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Ідентифікація мікроорганізмів, які вирости на соєво-казеїновому бульйоні та тіогліколевому середовищі

Зразки	Кількість препарату, г	Зростання мікроорганізмів на живильних середовищах				
		Чисто-веча	Ендо	Кров'яний агар	Сабуро	Поживний агар
№3	0,01	X	X	Блискучі білі колонії, з рівними краями, слизькі, гемоліз відсутній	X	Блискучі білі колонії, з рівними краями, слизькі

Примітка. X – зростання мікроорганізмів відсутнє.

Наступним етапом мікробіологічних досліджень було вивчення антибактеріальної активності досліджуваних зразків після зберігання за підвищеної температури. Зразки досліджуваних препаратів завантажували в стерильний скляний контейнер та поміщали в термостат з температурою 50 °С. Протягом декількох діб визначали антибактеріальні властивості зразків (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Антибактеріальна дія досліджуваних зразків на тестові мікроорганізми за температури 50 °С

Зразки	Час	Діаметри зон затримки зростання мікроорганізмів, мм					
		<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
Мильна основа	Первинний	18±1,0	17±1,2	18±1,5	17±1,4	19±1,2	18±1,1
	24 год	18±1,5	16±1,5	16±1,2	17±1,0	18±1,2	18±1,2
	48 год	15±1,8	15±1,2	15±1,6	16±1,5	18±1,0	18±1,2
	72 год	12±1,3	13±1,3	13±1,5	13±1,2	16±1,4	18±1,1
Зразок №1	Первинний	13±1,1	13±1,0	12±1,0	13±1,5	14±1,5	13±1,0
	24 год	13±1,0	12±1,5	12±1,5	12±1,0	14±1,3	12±1,5
	48 год	13±1,5	12±1,2	11±1,2	11±1,6	13±1,5	12±1,3
	72 год	12±1,5	11±1,0	11±1,4	11±1,4	12±1,0	11±1,6
Зразок №2	Первинний	14±1,2	15±1,0	13±1,4	13±1,7	15±1,2	12±1,5
	24 год	14±1,0	14±1,5	12±1,0	12±1,2	14±1,2	12±1,5
	48 год	14±1,4	13±1,2	12±1,2	12±1,5	13±1,5	11±1,0
	72 год	12±1,2	12±1,8	11±1,5	11±1,0	12±1,3	11±1,2
Зразок №3	Первинний	14±1,5	15±1,4	13±1,8	13±1,2	14±1,2	12±1,0
	24 год	14±1,5	14±1,5	12±1,2	12±1,0	14±1,2	12±1,0
	48 год	14±1,0	13±1,0	12±1,0	12±1,0	13±1,4	Не виявлено
	72 год	12±1,5	12±1,0	Не виявлено	Не виявлено	12±1,2	Не виявлено

Отримані результати свідчать про відсутність мікробіологічної стабільності у зразка, до складу якого входить лактобіонова кислота.

Отже, у подальшій роботі використовували зразки, до складу яких входить олія насіння граната, а також лимонна та саліцилова кислоти.

4.5 Адаптація методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у складі твердого мила

Методики кількісного визначення обраних АФІ наведено в ДФУ [11, 24]. Для кількісного визначення кислот у складі твердого мила відважують 1,0 г (точна наважка) досліджуваного зразка, розчиняють у відповідному розчиннику за нагрівання, отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, проціджують до мірної колби, здійснюють кількісне визначення АФІ.

Лимонна кислота. Кількісне визначення лимонної кислоти відповідно до ДФУ проводять методом алкаліметрії (пряме титрування) в середовищі води очищеної. Як титрант використовують 1 М розчин натрію гідроксиду, як індикатор – фенолфталеїн. Кінцева точка титрування – поява блідо-рожевого забарвлення (рис. 4.3).



Рис. 4.3 Світлина кінцевої точки титрування лимонної кислоти

Вміст лимонної кислоти в грамах розраховують за формулою (4.1) (табл. 4.14).

$$X, \text{г} = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot T \cdot K}{m_{\text{H}}}, \quad (4.1)$$

де: V_{NaOH} – об'єм 1 М розчину натрію гідроксиду, витрачений на титрування, мл;

T – титр титранту за досліджуваною речовиною, г / мл;

K – коефіцієнт поправки 1 М розчину натрію гідроксиду;

$m_{\text{н}}$ – маса наважки мила, г.

Таблиця 4.14

Метрологічна характеристика титрування лимонної кислоти

($n = 3$, $P = 95 \%$)

№	$m_{\text{н}}$, г	V_{NaOH} , мл	$X_{\text{лим. к-ти}}$, г	Статистичні дані	
1	$0,6010 \pm 0,0005$	$0,40 \pm 0,05$	$0,042 \pm 0,001$	$\bar{x}$	$0,039 \pm 0,001$
2	$0,8005 \pm 0,0003$	$0,50 \pm 0,05$	$0,040 \pm 0,001$	S	0,002
3	$1,0021 \pm 0,0004$	$0,60 \pm 0,05$	$0,038 \pm 0,001$	$t_{\text{критичне}}$	2,77
4	$1,1999 \pm 0,0002$	$0,70 \pm 0,05$	$0,038 \pm 0,001$	$t_{\text{фактичне}}$	2,5
5	$1,4011 \pm 0,0001$	$0,80 \pm 0,05$	$0,037 \pm 0,001$	$\bar{e}, \%$	5,733

Саліцилова кислота. Кількісне визначення саліцилової кислоти відповідно до ДФУ проводили методом алкаліметрії (пряме титрування, до якого в рамках нашого дослідження доцільно провести контрольний дослід через наявність у складі мила лимонної кислоти) в середовищі води очищеної, попередньо розчинивши в етанолі 96 %. Як титрант використовують 0,1 М розчин натрію гідроксиду, як індикатор – феноловий червоний. Кінцева точка титрування – поява рожево-червоного забарвлення (рис. 4.4).



Рис. 4.4 Світлина кінцевої точки титрування саліцилової кислоти

Вміст саліцилової кислоти в грамах визначали за формулою (4.2) (табл. 4.15).

$$X, \text{ г} = \frac{(V_{\text{NaOH}_{0.д.}} - V_{\text{NaOH}_{к.д.}}) \cdot T \cdot K \cdot 100}{m_{\text{н}} \cdot (100 - \%_{\text{вол.}})}, \quad (4.2)$$

де: $V_{\text{NaOH}_{0.д.}}$ – об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, витрачений на титрування в основному досліді, мл;

$V_{\text{NaOH}_{к.д.}}$ – об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

T – титр титранту за досліджуваною речовиною, г / мл;

K – коефіцієнт поправки 0,1 М розчину натрію гідроксиду;

$m_{\text{н}}$ – маса наважки мила, г;

$\%_{\text{вол.}}$ – втрата маси під час висушування субстанції.

Таблиця 4.15

Метрологічна характеристика титрування саліцилової кислоти

($n = 3$, $P = 95 \%$)

№	$m_{\text{н}}$, г	V_{NaOH} , мл	$X_{\text{сал. к-ти}}$, г	Статистичні дані	
1	2	3	4	5	
1	$0,6009 \pm 0,0001$	$0,95 \pm 0,05$	$0,022 \pm 0,001$	$\bar{x}$	$0,021 \pm 0,001$

Продовж. табл. 4.15

1	2	3	4	5	
2	$0,8011 \pm 0,0003$	$1,20 \pm 0,05$	$0,021 \pm 0,001$	S	0,0008
3	$1,0004 \pm 0,0005$	$1,45 \pm 0,05$	$0,020 \pm 0,001$	$t_{\text{критичне}}$	2,77
4	$1,2012 \pm 0,0002$	$1,90 \pm 0,05$	$0,022 \pm 0,001$	$t_{\text{фактичне}}$	1,79
5	$1,4002 \pm 0,0001$	$2,10 \pm 0,05$	$0,021 \pm 0,001$	$\bar{\varepsilon}, \%$	3,164

Отримані результати свідчать про відтворюваність запропонованих методик та отримання достовірних даних кількісного визначення кислот у складі твердого мила в присутності одна одної.

4.6 Обґрунтування технології виготовлення препаратів у формі твердого мила

Технологічний процес отримання твердого мила було здійснено з використанням стандартного лабораторного технологічного обладнання, з огляду на фізико-хімічні властивості усіх складових [13, 14, 21, 49].

Відважували всі компоненти: олію пальмоядрову, олію кокосову, олію авокадо, олію рицини, олію мигдальну, олію маслинову, олію насіння граната, натрію гідроксид, кислоту лимонну, кислоту саліцилову, відмірювали воду очищену.

На водяній бані в термостійкому посуді готували сплав з олій, які складають безпосередню основу мила. Паралельно готували розчин натрію гідроксиду в охолодженій воді очищеній з використанням льодяної бані. Фіксували температуру сплаву та водного розчину, для їх об'єднання температура має бути рівна.

За постійного перемішування обережно додавали розчин натрію гідроксиду до сплаву олій. За допомогою гомогенізатора, на мінімальних обертах доводили до однорідності. Коли суміш змінювала колір на білий, це свідчило про початок

процесу омилення, додавали олію насіння граната із заздалегідь розчиненою в ній кислотою саліциловою та розчин кислоти лимонної у мінімальній кількості води очищеної.

Отриману суміш поміщали у форму із силіконізованими стінками та накривали її, залишали для стабілізації на добу за температури 23–25 °C і вологості повітря не більше 60 %. Далі, за кімнатної температури, залишали для стабілізації на 7 тижнів.

Вивчення процесу милоутворення за допомогою мікросвітлин дало змогу виявити зміни форми, розміру частинок та рівномірності їх розподілу в динаміці. Загалом, можна виокремити три основні етапи милоутворення [99]:

- перший – від 1 до 3 хв після об'єднання сплавів олій та водного розчину натрію гідроксиду, початок омилення, який характеризується нерівномірним розподілом частинок різної форми та розмірів (рис. 4.5);

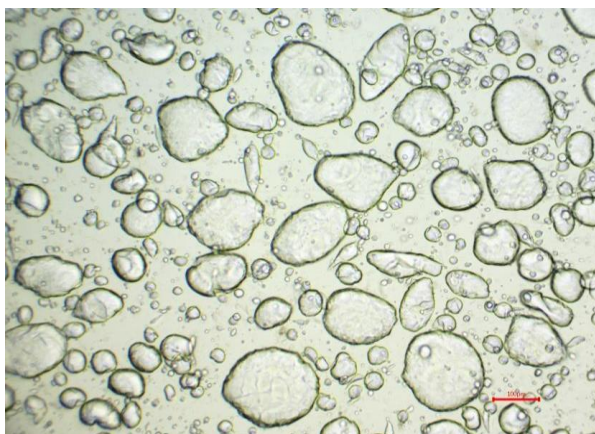


Рис. 4.5 Мікросвітлина першого етапу милоутворення

- другий – від 3 до 8 хв, перехід до активної фази омилення та додавання пережирів і діючих речовин, характеризується зменшенням розміру частинок, покращенням їх розподілу та відсутністю змін їхньої форми (рис. 4.6);

- третій – від 8 до 12 хв, завершення активного процесу омилення та перехід до тривалого стабілізаційного періоду, характеризується рівномірним розподілом, меншим, проти попередніх етапів, розміром частинок, значним переважанням частинок округлої форми, утворюється стабільна емульсійна система (рис. 4.7).

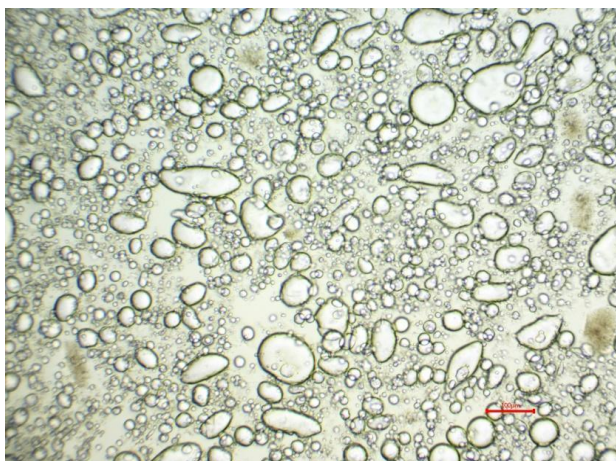


Рис. 4.6 Мікросвітлина другого етапу милоутворення

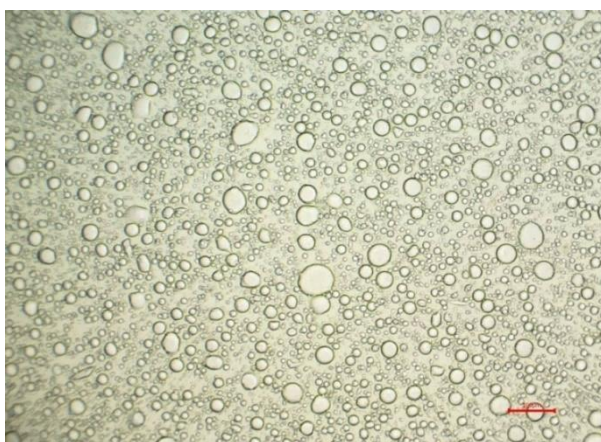


Рис. 4.7 Мікросвітлина третього етапу милоутворення

Після завершення стабілізаційного періоду (через 7 тижнів) мильна маса стає твердою, а її структура пористою, але гомогенною дисперсною системою (рис. 4.8).

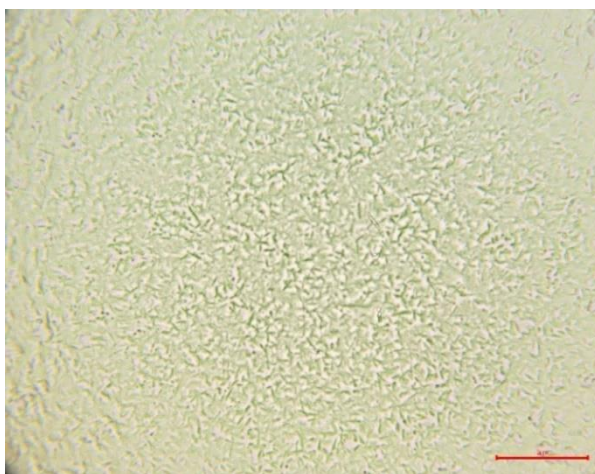
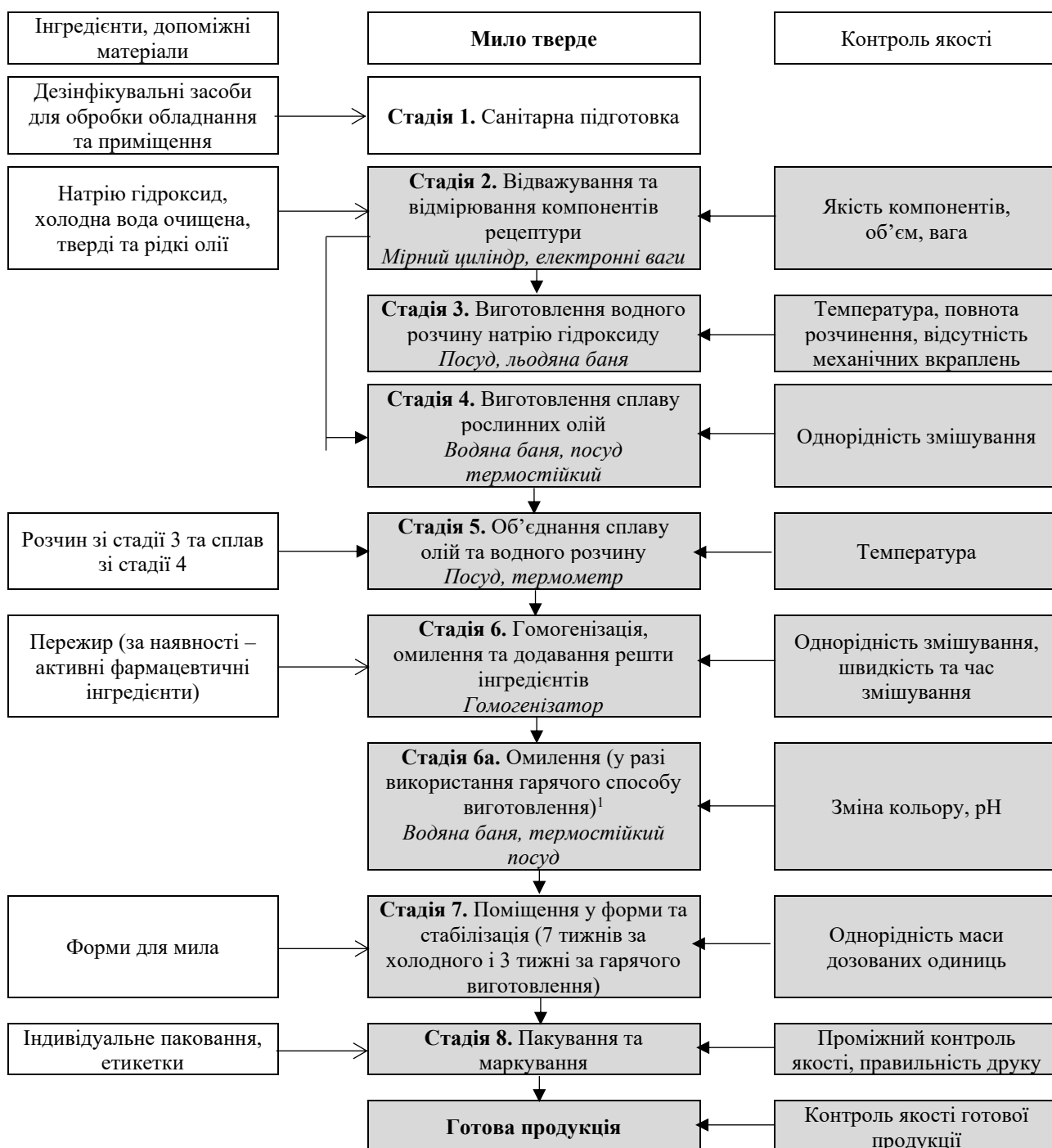


Рис. 4.8 Мікросвітлина мила після завершення стабілізаційного періоду

Також було опрацьовано гарячий спосіб виготовлення мила з використанням водяної бані для прискорення процесу омилення та зменшення стабілізаційного періоду. За отриманими результатами запропоновано технологічну схему виготовлення твердого мила холодним і гарячим способами в лабораторних умовах (рис. 4.9, 4.10).



Примітка. 1 – за гарячого способу виготовлення пережир та активні фармацевтичні інгредієнти додають після омилення на водяній бані

Рис. 4.9 Технологічна схема виготовлення твердого мила в лабораторних умовах



Рис. 4.10 Ілюстративний матеріал до технологічної схеми

Під час опрацювання технології було визначено критичні технологічні параметри для обох способів виготовлення мила (табл. 4.16)

Таблиця 4.16

Критичні параметри технологічного процесу

Стадії	Параметри	Значення
1	2	3
Стадія 3	Температура одержаного розчину	Не вище 80 °С

Продовж. табл. 4.16

1	2	3
Стадія 5	Температура компонентів, що об'єднують	Однакова, не вище 50 °С
Стадія 6	Тривалість гомогенізування	Не довше 15 хв
Стадія 6а	рН	Не вище 9
Стадія 6а	Температура	Не вище 50 °С
Стадія 7	Відхилення маси зразків від середньої (якщо зразок не один у партії)	Не більше 5 %
Стадія 7	Температура	Не вище 25 °С
Стадія 7	Вологість повітря	Не більше 60 %

Також було визначено критерії завершення стабілізаційного періоду за рН та вагою мила (стабілізацію вважали завершеною, коли вага двох послідовних зважувань не відрізнялась або майже не відрізнялась) (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Критерії завершення стабілізаційного періоду

Параметри	Холодний спосіб	Гарячий спосіб
1	2	3
Вага після виготовлення	64,35 г	61,70 г
рН після виготовлення	11,0 ± 0,5	8,5 ± 0,5
Вага через 1 тиждень	63,15 г	60,95 г
рН через 1 тиждень	10,5 ± 0,5	8,5 ± 0,5
Вага через 2 тижні	62,47 г	60,02 г
рН через 2 тижні	10,0 ± 0,5	8,0 ± 0,5
Вага через 3 тижні	61,38 г	60,01 г

Продовж. табл. 4.17

1	2	3
рН через 3 тижні	$9,5 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,5$
Вага через 6 тижнів	60,09 г	- ¹
рН через 6 тижнів	$8,0 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,5$
Вага через 7 тижнів	60,08 г	-
рН через 7 тижнів	$8,0 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,5$

Примітка. 1 – після завершення стабілізації зважування не проводили.

Підтверджено, що стабілізаційний період для мила, виготовленого холодним способом, завершується через 7 тижнів, для мила, виготовленого гарячим способом, – через 3 тижні.

З метою вивчення характеру взаємодії компонентів у складі мила, зокрема впливу розчину натрію гідроксиду на АФІ за різних способів виготовлення, було проведено кількісне визначення лимонної і саліцилової кислот за адаптованими методиками. З'ясовано, що виготовлення мила гарячим способом забезпечує збереження близько 99 % АФІ. За холодного способу виготовлення від 31 до 33 % АФІ втрачається, що пов'язано із взаємодією кислот з натрію гідроксидом і частковим їх переходом у форму натрієвих солей.

4.7 Дослідження стабільності розроблених препаратів у процесі зберігання

За результатами попередніх досліджень розроблено препарати у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу під умовними назвами «КерАктив» та «ПсоріПро» відповідно (табл. 4.18).

Стабільність отриманих препаратів вивчали відповідно до критеріїв, визначених у процесі розроблення методик контролю якості, тих, які схильні до змін під час зберігання та безпосередньо можуть впливати на якість мила, а також за мікробіологічною характеристикою [7, 41].

Компоненти	ПсоріПро, %	КерАктив, %
олія пальмоядра	30	30
олія кокосова	15	15
олія авокадо тверда	15	15
олія мигдальна	10	10
олія маслинова	10	10
олія рицинова	10	10
олія насіння граната	10	10
саліцилова кислота (натрію саліцилат)	-	2
лимонна кислота (натрію цитрат)	-	4
водний розчин натрію гідроксиду	q.s.	q.s.

Таблица 4.19

Стабільність препарату «ПсоріПро»													
Показ- ники якості	0 міс.	2 міс.	4 міс.	6 міс.	8 міс.	10 міс.	12 міс.	14 міс.	16 міс.	18 міс.	20 міс.	22 міс.	24 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Зов- нішній вигляд	Досліджуваний зразок твердий, без деформацій, тріщин та механічних краплень, має гладку поверхню, рівномірний у розрізі. Зовнішній вигляд не змінюється протягом усього терміну спостереження. Консистенція пом'якшується після 20 місяців зберігання												
Колір	Колір мила білий, з легким жовтуватим відтінком, забарвлення рівномірне. Колір не змінюється протягом усього терміну спостереження												

[illegible]

Продовж. табл. 4.19

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Вміст жирних к-т, %	75,0 ±0,4	75,0 ±0,5	75,0 ±0,6	75,0 ±0,4	75,0 ±0,2	75,0 ±0,5	75,0 ±0,4	75,0 ±0,5	74,9 ±0,6	74,9 ±0,4	74,8 ±0,5	74,8 ±0,4	74,8 ±0,4
Саліцилової к-ти	100 %	100 %	100 %	100 %	99%	99%	99%	99%	99%	99%	99%	99%	98%
Лимонної к-ти	100 %	100 %	100 %	100 %	99%	99%	99%	99%	99%	99%	98%	98%	98%

Як бачимо, препарати залишаються стабільними протягом 20 місяців спостереження. Далі з'являються ознаки розм'якшення мила («ПсоріПро» і «КерАктив») і неприємний запах через окиснення олій («ПсоріПро»).

Отже, за результатами проведених досліджень ми рекомендуємо зберігати розроблені препарати в пергаментному пакуванні за температури не вище 25 °С протягом 18 місяців.

На основі проведених органолептичних, фізико-хімічних, аналітичних та мікробіологічних досліджень розроблено специфікацію на лікарські препарати під умовними назвами «КерАктив» та «ПсоріПро» у формі твердого мила (табл. 4.20) [53].

Таблиця 4.20

Специфікація якості

Показники	Норми	Методи
1	2	3
Органолептичні властивості	У розрізі однорідне, на поверхні неможливі тріщини, смуги, випоти, плями. Можливе послаблення інтенсивності запаху під кінець терміну зберігання	За ДСТУ, ДФУ
pH	6,5–8,5	За PhEur

Продовж. табл. 4.20

1	2	3
Масова частка жирних кислот, г/100г	Не менше 74	За ДСТУ
Масова частка содопродуктів, %	Не менше 0,15	За ДСТУ
Титр, °С	35–41	За ДСТУ
Початковий об'єм піни, см ³	Не менше 380	За ДСТУ
Вільний луг	Об'єм 0,5 М розчину сірчаної кислоти, який нейтралізується досліджуваною речовиною, має бути не більше 1,0 мл	За PhEur
Кислотне число	Не більше 205	За ДФУ, PhEur
Йодне число	Не менше 83	За ДФУ, PhEur
Хлориди та інші речовини, не розчинні в етанолі, г	Не більше 0,15	За PhEur
Гідроксиди вільних жирних кислот або лужних металів	Не більше 0,8 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду або не більше 1 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти	За PhEur
Ідентифікація лимонної кислоти ¹	Утворення білого осаду з розчином кальцію хлориду	За ДФУ
Ідентифікація саліцилової кислоти ¹	Утворення червоного осаду з розчином заліза(III) хлориду	За ДФУ
Кількісне визначення лимонної кислоти ¹	Не менше 0,04 г / 1,0 г наважки	За ДФУ

Продовж. табл. 4.20

1	2	3
Кількісне визначення саліцилової кислоти ¹	Не менше 0,02 г / 1,0 г наважки	За ДФУ

Примітка. 1 – для препарату «КерАктив».

Висновки до розділу 4

1. На підставі аналізу та узагальнення даних літературних джерел запропоновано як пережир до складу препаратів вводити олію насіння граната, як активні фармацевтичні інгредієнти – суміш саліцилової та лимонної кислот, а також лактобіонову кислоту.

2. Для отриманих препаратів проведено дослідження органолептичних властивостей, розчинності, а також характеристик, які впливають на якість мила (рН, хлориди та інші речовини, не розчинні в етанолі, вміст вільного лугу, гідроксиди вільних жирних кислот або лужних металів, якісне число, йодне число). Виявлено, що розроблені препарати відповідають якісним та кількісним критеріям за зазначеними показниками.

3. Результати вивчення антимікробної активності засвідчили, що тестові і клінічні мікроорганізми чутливі до дії розробленої мильної основи. Чутливість мікроорганізмів підвищується за додавання до складу мила й олії насіння граната, і комбінації лимонної та саліцилової кислот. За додавання лактобіонової кислоти чутливість мікроорганізмів до дії мила дещо нижча, а також знижується здатність препарату до зберігання мікробної стійкості.

4. Адаптацію методик кількісного визначення АФІ у складі твердого мила було проведено для лимонної і саліцилової кислот. Із цим керувалися відповідними монографіями ДФУ. Адаптовано та апробовано методики їх кількісного визначення титриметричним методом у присутності одна одної.

5. На підставі проведених досліджень обґрунтовано технологію твердого мила холодним та гарячим способом виготовлення. Розроблено

технологічну схему виготовлення твердого мила в лабораторних умовах. Виявлено, що використання гарячого способу виготовлення сприяє збереженню більшої кількості активних фармацевтичних інгредієнтів у їх незміненому стані.

6. Результати вивчення стабільності препаратів у процесі зберігання за температури $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ засвідчили, що препарати залишаються стабільними протягом 18 місяців. Далі з'являються ознаки розм'якшення мила («ПсоріПро» і «КерАктив») і неприємний запах через окиснення олій («ПсоріПро»).

7. На основі проведених органолептичних, фізико-хімічних, аналітичних та мікробіологічних досліджень розроблено специфікацію на розроблені лікарські препарати.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Дослідження з розробки методик контролю якості твердого мила для терапії псоріазу. Вісник Фармації. 2025. №1 (109). С. 23–27.

2. Патент України № 153193 на корисну модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу у формі твердого мила для терапії псоріазу в період загострення» /Л. І. Вишневська, І. В. Гончаров, Л. А. Боднар, В. К. Яковенко, К. П. Ромась; № у 202204583 ; заявл. 05.12.2022 ; опубл. 31.05.2023, бюл. № 22.

3. Патент України № 127943 на винахід «Комбінований лікарський засіб у формі твердого мила для терапії псоріазу в період загострення» / Л. І. Вишневська, І. В. Гончаров, Л. А. Боднар, В. К. Яковенко, К. П. Ромась; № у 202204582 ; заявл. 05.12.2022 ; опубл. 14.02.2024, бюл. № 7.

4. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Вплив хімічного складу рослинних олій на якісні показники твердих мил. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 14 квітня 2023 р., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 95–96.

5. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Технологічні аспекти розробки лікарського засобу у формі твердого мила. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали Х Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармацевт. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, 10–11 травня 2023 р., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 263–264.

6. Honcharov I. V., Vyshnevskya L. I. Development of the composition and technology of a medicinal product in the form of a solid soap. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали XXX Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, 17–19 квітня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 156.

7. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Адаптація методик ідентифікації і кількісного визначення саліцилової та лимонної кислот у складі твердого мила. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнар. Internet-конф., 25 вересня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 69.

8. Гончаров І. В., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Вплив змінних технологічних чинників на основні показники якості лікарського засобу у формі твердого мила. Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції. «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика : матеріали III Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. уч., присв. 40-річчю заснування каф. організації, економіки та управління фармацією, 23–24 жовтня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 151.

9. Гончаров І. В., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Вплив технології твердого мила на кількісне вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів IV Міжнар. наук.-практ. конф., 25 жовтня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 320.

10. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Дослідження стабільності у процесі зберігання лікувально-профілактичного засобу у формі твердого мила. Запорізький Фармацевтичний Форум – 2024 : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 21-22 листопада 2024 р., м. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 21–22.

РОЗДІЛ 5

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

5.1 Результати біофармацевтичних досліджень препарату «КерАктив»

Сучасні експериментальні дослідження з розробки фармацевтичних препаратів ґрунтуються на вивченні чинників, які потенційно можуть мати вплив на терапевтичну ефективність лікарського препарату. Виявлення та визначення ступеня впливу таких чинників є завданням біофармацевтичних досліджень [4].

У процесі біофармацевтичних досліджень як критерії якості ліків застосовують різноманітні тести, зокрема тест на швидкість вивільнення АФІ з лікарської форми та тест на швидкість розчинення, в основі яких лежать методи *in vitro*.

У рамках розроблення препарату у формі твердого мила для лікування загострення псоріазу проведено біофармацевтичне дослідження для зразків мила «КерАктив», виготовлених за допомогою холодного (зразок № 1) та гарячого (зразок № 2) способів.

Для визначення швидкості розчинення відважували 1,0 г досліджуваного зразка, поміщали до скляного допоміжного контейнера, додавали 10 мл води очищеної кімнатної температури ($20 \pm 0,5$ °C), збовтували, спостерігали розчинення, фіксували час за допомогою секундоміра. Повторювали дослід з використанням підігрітої до $40 \pm 0,5$ °C води очищеної. Тверде мило у воді кімнатної температури повинно розчинятися не довше 2 хв, у підігрітій до $40 \pm 0,5$ °C воді – не довше 1 хв, на поверхні води не повинні утворюватися жирні плями чи краплі.

Отримані результати свідчать про відповідність вимогам щодо розчинення досліджуваних зразків, виготовлених обома способами, із чим введення до складу АФІ не має статистично значущого впливу на швидкість розчинення мила (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Результати дослідження швидкості розчинення, $n = 3$

Зразки	$t_{\text{води}}=20\pm0,5^{\circ}\text{C}$		$t_{\text{води}}=40\pm0,5^{\circ}\text{C}$	
	Час, с	Спостереження	Час, с	Спостереження
КерАктив №1	75 ± 3	Краплі олії на поверхні води відсутні	27 ± 2	Краплі олії на поверхні води відсутні
КерАктив №2	74 ± 2		28 ± 3	
Мильна основа	76 ± 2		27 ± 3	

Одним з основних критеріїв ефективності препарату є здатність лікарської форми вивільняти АФІ в кількості, достатній для забезпечення прогнозованої терапевтичної активності. Тож актуальним є вивчення динаміки вивільнення АФІ методом *in vitro*.

Швидкість та повноту вивільнення АФІ з досліджуваних зразків вивчали за допомогою методу діалізу крізь напівпроникну мембрану з використанням приладу, який складається із зовнішнього скляного контейнера і внутрішньої діалізної трубки, закріпленої за допомогою штатива, з напівпроникною мембраною (плівка, виготовлена з похідних целюлози, має розмір пор 45 мкм). Дослідження виконували за температури $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$. Зважаючи на розчинність досліджуваних субстанцій, як діалізне середовище для лимонної кислоти використовували воду очищену, для саліцилової кислоти – етанол 96 %. Відбір проб з подальшим поновленням відібраного об'єму здійснювали кожні 10 хв протягом 2 год [55].

Кількісне визначення АФІ у відібраному діалізаті проводили за адаптованими алкаліметричними методиками (пряме титрування – для лимонної кислоти, пряме титрування з контрольним дослідом – для саліцилової кислоти), розраховували вміст досліджуваних речовин в мг у 1 мл діалізату.

За результатами дослідження побудовано графіки залежності кількості АФІ в діалізаті від часу перебування наважки мила в дослідному середовищі (рис. 5.1–5.4).

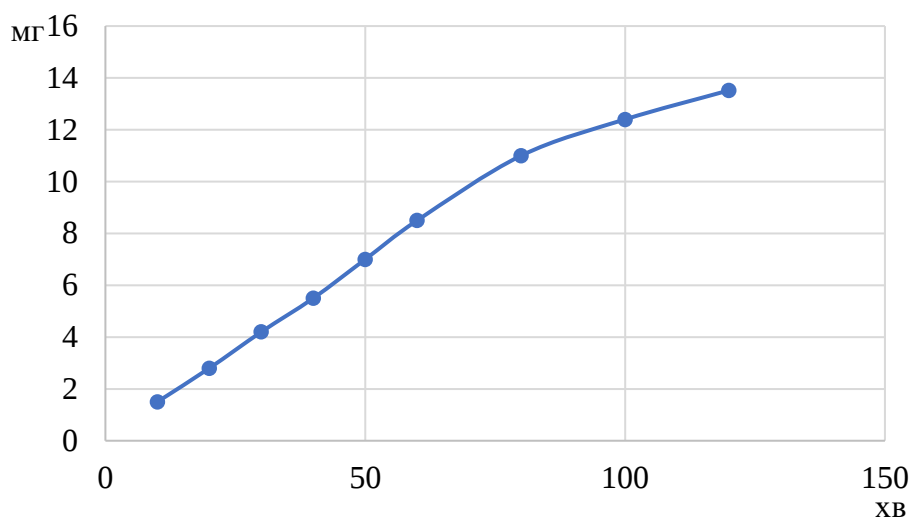


Рис. 5.1 Динаміка вивільнення лимонної кислоти в середовище води очищеної із мила, виготовленого холодним способом

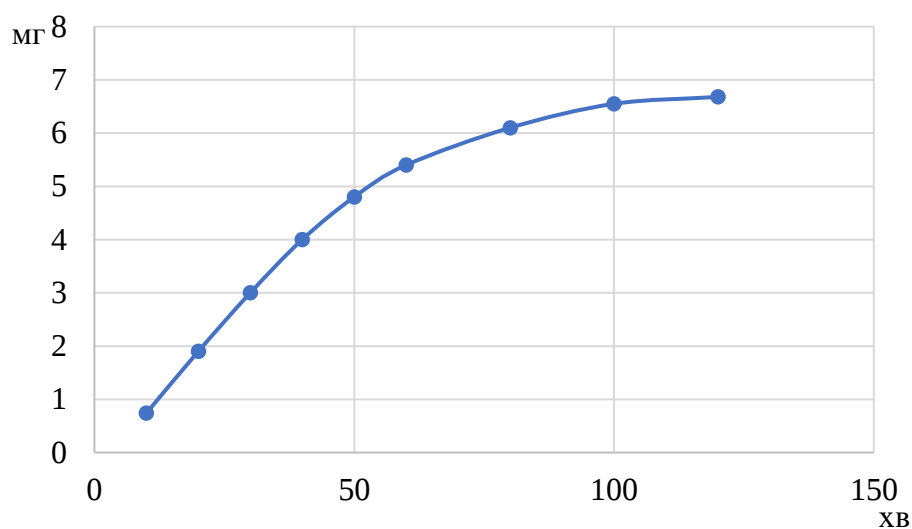


Рис. 5.2 Динаміка вивільнення саліцилової кислоти в середовище етанолу 96 % із мила, виготовленого холодним способом

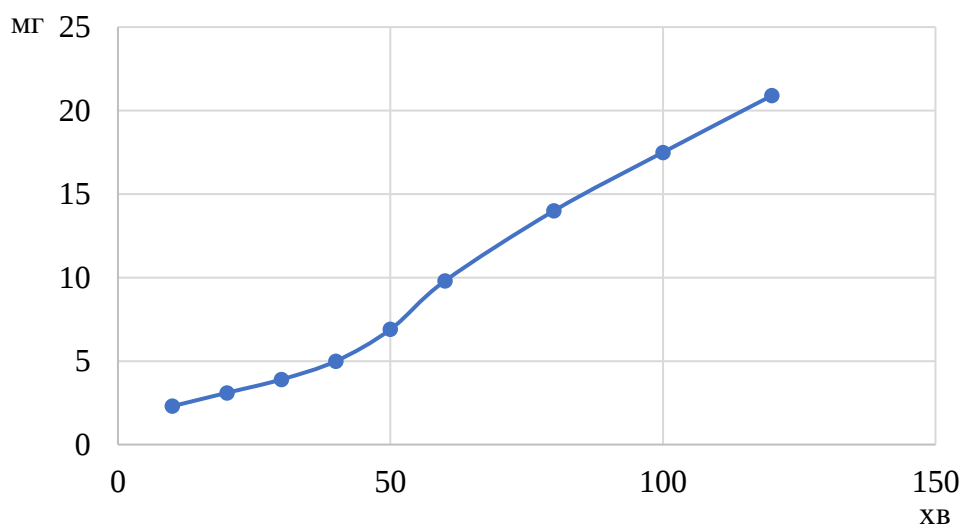


Рис. 5.3 Динаміка вивільнення лимонної кислоти в середовищі води очищеної із мила, виготовленого гарячим способом

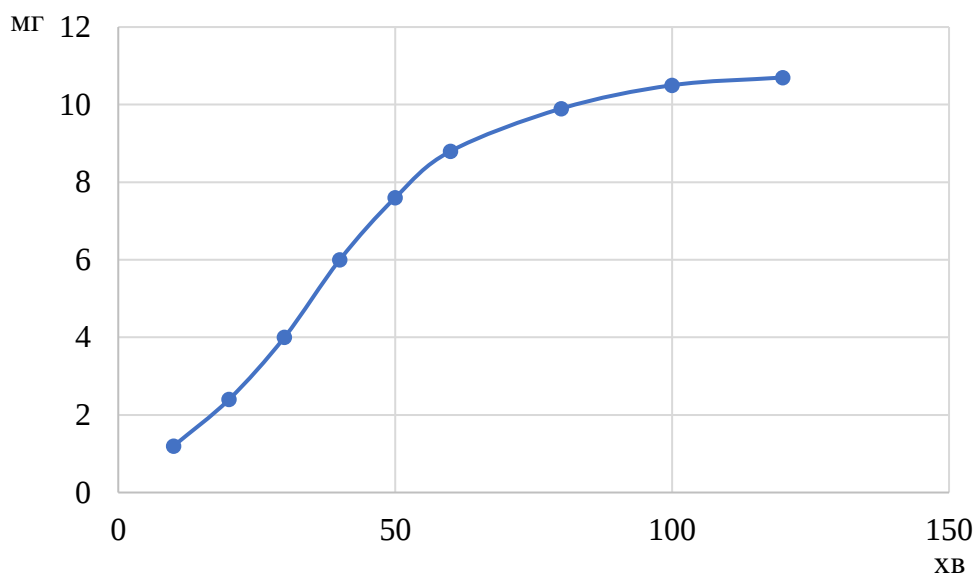


Рис. 5.4 Динаміка вивільнення саліцилової кислоти в середовищі етанолу 96 % із мила, виготовленого гарячим способом

З метою інтерпретації результатів дослідження визначали відсоткове співвідношення між номінальним вмістом АФІ у зразках та в діалізаті (табл. 5.2). У розрахунках за 100 % приймали отримані в результаті кількісного визначення АФІ показники вмісту кислот у зразках у чистому вигляді (розділ 4).

Таблиця 5.2

Вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, %

АФІ/Зразки	КерАктив №1	КерАктив №2
Лимонна кислота	96,92	95,22
Саліцилова кислота	94,08	96,40

Отримані результати свідчать про достатній рівень вивільнення АФІ з мила, виготовленого як холодним, так і гарячим способом, за досить короткий термін (2 години).

5.2 Результати фармакологічних досліджень розроблених препаратів

Дослідження проведено відповідно до Директиви 2010/63/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, які використовуються в наукових цілях» [81] (протокол № 10 від 03.10.2023 р.). Перед проведенням експерименту тварини пройшли акліматизацію протягом 7 діб. Впродовж усього періоду акліматизації щоденно оглядали кожну тварину (оцінювали поведінку та загальний стан) [44].

В експериментальні групи було відібрано здорових тварин, які відповідали критерію залучення до дослідження. Групи сформували методом випадкового відбору з використанням маси тіла як основної ознаки розподілу (відхилення за вихідною масою між групами не перевищувало 10 %).

Тварин утримували в окремій кімнаті з контрольованими параметрами мікроклімату: температура повітря +18-20 °С, вологість 45–65 %, світловий режим «12 год день/ніч». Щурів утримували в поліпропіленових клітках, по 3 у кожній. Провітрювали кімнату та стерилізували повітря за допомогою кварцової лампи щоденно. Тварини мали вільний доступ до води. Доглядали за тваринами відповідно до стандартних операційних процедур Навчально-наукового центру

медико-біологічних досліджень Національного фармацевтичного університету [34].

5.2.1 Вивчення аналгетичної активності

Аналгетичну активність зразків мила вивчали на моделі термopодразнення хвоста білих щурів масою 260–280 г. Аналгетичну дію оцінювали за здатністю зразків мила, що наносили на хвіст піддослідним тваринам у дозі 25 мг/см², змінювати поріг больової чутливості (тривалість латентного періоду в секундах) у тварин досліджуваної групи проти контрольної групи.

Статевозрілих щурів-самців масою 260–280 г об'єднали в чотири групи по 7 тварин у кожній. Перша група – це контроль (тварини, яким не наносили досліджуваних зразків мила), три інші групи – дослідні, яким наносили зразки мила (зразок №1 – «ПсоріПро», зразок №2 – «КерАктив», зразок №3 – мило з лактобіоновою кислотою).

Через 30 хв після нанесення зразків мила хвости занурювали в гарячу воду за $t=60^{\circ}\text{C}$, визначали латентний період відповідної реакції в секундах (час з моменту занурення до моменту витягування хвоста з гарячої води). Динаміку порогу больової чутливості реєстрували протягом 3 годин.

Аналгетичну активність визначали за здатністю досліджуваних препаратів змінювати поріг больової чутливості піддослідних тварин проти контрольних, виражали це значення у відсотках, розраховуючи за формулою (5.1).

$$AA = ((T_o - T_k) / T_k) 100\% , \quad (5.1)$$

де: AA – аналгетична активність, %;

T_o – час відповідної реакції в групах піддослідних тварин;

T_k – час відповідної реакції в групі контролю.

Результати дослідження аналгетичної дії трьох зразків мила наведено в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Результати вивчення аналгетичної дії мила на щурах-самцях $n = 7$, $M \pm m$

Групи	Динаміка аналгетичної дії, с								АА _{сер.} , %
	Через 30 хв	АА, %	Через 1 год	АА, %	Через 2 год	АА, %	Через 3 год	АА, %	
Контроль	2,53 $\pm 0,44$	—	2,50 $\pm 0,41$	—	2,49 $\pm 0,29$	—	2,64 $\pm 0,15$	—	—
Зразок №1	3,13 $\pm 0,49$	23,9	3,33 $\pm 0,34$	33,0	3,39 $\pm 0,36$	36,4	4,53 $\pm 0,40^1$	72,0	41,3
Зразок №2	3,14 $\pm 0,42$	24,2	3,49 $\pm 0,46$	39,4	2,75 $\pm 0,43$	10,6	3,74 $\pm 0,56$	41,8	29,0
Зразок №3	2,77 $\pm 0,33$	9,6	2,67 $\pm 0,37$	6,7	3,18 $\pm 0,49$	27,8	2,34 $\pm 0,45$	11,2	8,2

Примітка. 1 – рівень статистичної значущості щодо контрольної групи (критерій Манна-Вітні).

Аналіз отриманих результатів свідчить про знеболювальну дію зразків мила № 1 та № 2, найбільший вияв якої спостерігали через 3 години після нанесення і ефективність якої складала 72 та 41,8 % відповідно. Зразок № 3 виявляє дуже помірну знеболювальну дію в перші дві години спостереження.

Зважаючи на результати досліджень, можемо виснувати, що зразки № 1 та № 2 чинять виражену знеболювальну дію.

5.2.2 Вивчення протизапальної активності

Дослідження фармакологічної активності мила для застосування в період ремісії та загострення псоріазу здійснювали на моделі псоріатичного запалення шкіри щурів, викликаного кремом Imiquimod (IMQ) (Glenmark Pharmaceuticals, Індія) [10]. Модель псоріазу (рис. 5.5) відтворювали нанесенням на

продепільовану задню частину спини тварин 5 % крему ІМQ в добовій дозі 100 мг протягом 10 днів [113].

Протизапальну активність оцінювали впродовж усього експерименту за товщиною шкірної складки, яку вимірювали за допомогою штангенциркуля. Ступінь інтенсивності запалення шкіри оцінювали в балах:

- 0 – відсутність запалення;
- 1 – слабе запалення;
- 2 – помірне запалення;
- 3 – виражене запалення;
- 4 – різко виражене запалення.

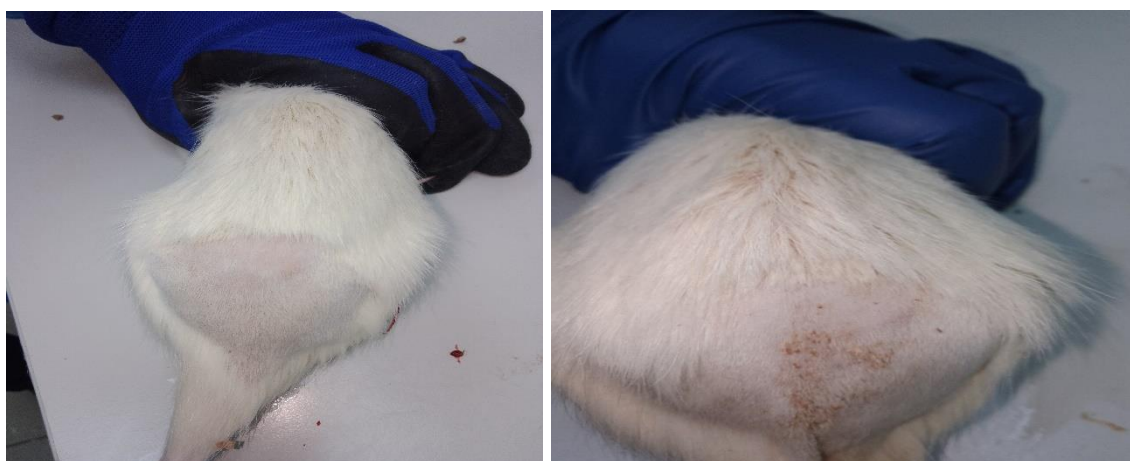


Рис.5.5 Модель псоріатичного запалення шкіри в щурів

На 11 добу експерименту наносили тваринам досліджувані зразки в дозі 25 мг/кг.

У тварин усіх експериментальних груп спостерігали розвиток запальної реакції шкіри, викликані 5 % кремом ІМQ, що супроводжувалося утворенням геморагічних кірок, лущенням шкіри та потовщенням шкірної складки. Товщина шкірної складки, проти вихідних даних, збільшилась удвічі, інтенсивність запалення шкіри пересічно відповідала 4,0 балам (табл. 5.4, 5.5).

Унаслідок застосування досліджуваних зразків прояви локального запалення знизились, спостерігали також поступове зменшення як набряку прилеглих тканин, так і інтенсивності ураження шкіри. Аналіз отриманих даних

дозволяє констатувати, що завдяки застосуванню досліджуваних зразків товщина шкірної складки та вираженість запалення шкіри зменшувалися проти показників контрольної групи на 3 добу лікування (13 доба експерименту).

Загалом, видні ознаки запалення під дією досліджуваних зразків зникали на 5 добу лікування (15 доба експерименту).

Таблиця 5.4

Товщина шкірної складки в щурів з модельним псоріазом, мм

Термін спостереження	Контроль	Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3
Вихідні дані	2,2 ±0,1	2,3 ±0,1	2,3 ±0,1	2,2 ±0,1
9-а доба експерименту	4,2 ±0,1	3,8 ±0,1	3,7 ±0,1	3,8 ±0,1
13-а доба експерименту	4,0 ±0,1	3,5 ±0,1	3,4 ±0,1	3,6 ±0,1
15-а доба експерименту	3,5 ±0,1	2,6 ±0,1	2,4 ±0,1	2,7 ±0,1

Таблиця 5.5

Інтенсивність запалення шкіри в щурів з модельним псоріазом, бали

Термін спостереження	Контроль	Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3
9-а доба експерименту	4,0	4,0	4,0	4,0
13-а доба експерименту	4,0	3,5	3,0	3,5
15-а доба експерименту	3,0	1,0	0	1,0

Унаслідок запалення в шкірі порушується секреція ліпідів, необхідних для утворення гідроліпідної мантії, що призводить до порушення шкірного бар'єра. Досліджувані зразки зменшували запалення, відновлювали бар'єрну функцію шкіри за рахунок відновлення товщини шкірної складки.

Одержані результати свідчать про те, що лактобіонова кислота поступається своєю активністю саліциловій і лимонній (за товщиною шкірної складки в 3,7 мм проти 3,4 мм; за інтенсивністю запалення в 1,0 бала проти 0 балів), більш м'яка дія супроводжується помірною активністю. Однак лактобіонова кислота залишається перспективною діючою речовиною для використання в дерматологічних і косметичних засобах для чутливої шкіри. Зразок, до складу якого додаткових кислот не вводили, так само має помірну активність, його можна рекомендувати для профілактики загострення псоріазу.

Статистична обробка результатів підтверджує описані вище дані ($P = 95\%$). Попарне порівняння (t-тест) вибірок результатів контрольної групи та груп, які отримували зразки мила, за товщиною шкірної складки й інтенсивністю запалення продемонструвало статистично значущу відмінність одержаних результатів ($p < 0,05$), так само й порівняння результатів для груп, які отримували зразки № 2 і № 3 (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Статистична обробка результатів дослідження протизапальної активності

За товщиною шкірної складки				
1	2	3	4	5
Вибірки	Контроль/ Зразок №1	Контроль/ Зразок №2	Контроль/ Зразок №3	Зразок №2/ Зразок №3
p-value	0,04302	0,03904	0,04910	0,04852
За інтенсивністю запалення				

Продовж. табл. 5.6

1	2	3	4	5
Вибірки	Контроль/ Зразок №1	Контроль/ Зразок №2	Контроль/ Зразок №3	Зразок №2/ Зразок №3
p-value	0,04806	0,03451	0,04008	0,04783

5.2.3 Дослідження гострої токсичності препаратів

Гостру токсичність зразків мила для застосування в період ремісії та загострення псоріазу вивчали за нашкірного нанесення щурам.

Визначення гострої токсичності – це етап, метою якого є одержання інформації про безпечність/небезпечність фармакологічного засобу для здоров'я в умовах однократного введення надвисоких доз. Дослідження дозволяє отримати необхідну інформацію для визначення рівня токсичності фармакологічного засобу та виявлення органів і систем, що постають мішенями потенційної токсичної дії засобу. Параметри гострої токсичності зразків мила та їх основи визначали відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України [33].

Гостру токсичність зразків вивчали за нашкірного нанесення з використанням стандартних загальноприйнятих методів на статевозрілих щурах обох статей віком 3–4 місяці, отриманих з віварію ННПФ НФаУ, який обладнано відповідно до сучасних санітарно-гігієнічних норм.

За добу до тестування досліджуваного засобу тваринам підстригали волосяний покрив на задній частині спини. Відповідно до методичних рекомендацій площа аплікації засобів для нашкірного нанесення повинна складати не менше 10 % від загальної площі тіла піддослідної тварини. Зразки мила № 1, № 2, № 3 наносили в дозі 2820 мг/кг (V клас токсичності). Щоб унеможливити вплив мильної основи на результати дослідження, її вивчали окремо, як негативний контроль, в аналогічній дозі (2820 мг/кг) [26, 109]. Доступ тварин до води та їжі був вільний. Масу зразків для застосування розраховували

щодо маси тіла тварини та наносили, ретельно втираючи в шкіру. Дизайн дослідження наведено в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Дизайн експерименту з вивчення гострої токсичності досліджуваних зразків мила та мильної основи за нашкірного нанесення щурам самцям/самкам

Експериментальні групи	Шлях введення	Стать тварин	Кількість тварин	Доза, г/кг
Інтактний контроль	—	самці/самки	7/7	—
Негативний контроль (мильна основа)	нашкірний	самці/самки	7/7	2,82
Зразок №1			7/7	2,82
Зразок №2			7/7	2,82
Зразок №3			7/7	2,82

Згідно з методичними рекомендаціями за тваринами спостерігали протягом 14 діб після нанесення досліджуваних зразків. Щоденно оцінювали загальний фізіологічний стан тварин та стан шерстного покриву і слизових оболонок. Спостерігали за поведінкою тварин, споживанням корму та води. Реєстрували виживання тварин. Динаміку маси тіла досліджували на 3, 7 та 14 добу експерименту.

Після закінчення терміну спостереження щурів виводили з експерименту передозуванням інгаляційного наркозу. Проводили розтин та макроскопічну оцінку стану внутрішніх органів щурів.

Після нашкірного нанесення зразків у дозі (2,82 г/кг) ознак інтоксикації у тварин не спостерігали: тварини були охайні, активні, мали звичайний апетит, нормально реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушень дихання та судом не було. Рефлекторна

збудливість у тварин була збережена. Загибелі тварин за весь період не спостерігали.

Результати дослідження гострої токсичності зразків мила після нашкірного нанесення наведено в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Виживання білих безпородних статевозрілих щурів самців/самок після нашкірного нанесення трьох зразків мила

Групи тварин	Шлях введення	Доза, г/кг	Загиблих тварин / загальна кількість тварин у групі
Самці			
Інтактний контроль	—	—	0/7
Негативний контроль (мильна основа)	нашкірний	2,82	0/7
Зразок №1	нашкірний	2,82	0/7
Зразок №2	нашкірний	2,82	0/7
Зразок №3	нашкірний	2,82	0/7
самки			
Інтактний контроль	—	—	0/7
Негативний контроль (мильна основа)	нашкірний	2,82	0/7
Зразок №1	нашкірний	2,82	0/7
Зразок №2	нашкірний	2,82	0/7
Зразок №3	нашкірний	2,82	0/7

Відповідно до методичних рекомендацій з вивчення гострої токсичності оцінювали приріст маси тіла тварин, результати якого наведено в табл. 5.9. Отримані дані доводять, що нанесення досліджуваних зразків та основи в дозі 2,82 г/кг не впливало на приріст маси тіла, що свідчить про відсутність токсичних

властивостей у зразків, які б могли порушити загальнотрофічні процеси організму тварин.

Таблиця 5.9

Динаміка маси тварин під час вивчення гострої токсичності зразків мила за нашкірного нанесення щурам самцям/самкам, n=7, $M \pm m$

Групи тварин	Маса тіла тварин, г			
	Вихідна	3 доба	7 доба	14 доба
Самці				
Інтактний контроль	258,67±3,05	260,00±3,24	265,17±3,20	271,50±3,13 ¹
Негативний контроль	259,50±3,77	263,50±3,25	271,50±4,33	278,83±5,50 ¹
Зразок № 1	256,67±2,63	258,67±2,83	265,33±3,08	271,00±2,65 ¹
Зразок № 2	259,33±3,08	255,17±3,24	262,50±2,71	272,83±3,72 ¹
Зразок № 3	258,33±3,01	256,67±3,23	263,17±3,18	273,17±4,03 ¹
Самки				
Інтактний контроль	249,50±3,49	250,33±3,47	255,83±3,03	262,83±2,95 ¹
Негативний контроль	248,33±3,06	248,17±3,38	255,33±3,66	263,17±3,31 ¹
Зразок № 1	250,17±3,31	251,00±2,86	258,33±2,73	264,17±3,01 ¹
Зразок № 2	248,00±3,07	248,67±3,01	256,17±3,32	264,67±3,51 ¹
Зразок № 3	247,50±2,87	247,17±2,54	254,67±2,86	262,83±2,77 ¹

Примітка. 1 – відмінності статистично значущі щодо вихідних даних, $p < 0,05$, дисперсійний аналіз (*ANOVA*) та критерій Ньюмена-Кейлса.

Після закінчення терміну спостереження (14 діб) тварин знеживлювали, проводили розтин, досліджували макроскопічні зміни внутрішніх органів, зважували їх та розраховували відносні коефіцієнти мас внутрішніх органів (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

**Вплив трьох зразків мила на масові коефіцієнти внутрішніх органів
щурів самців/самок ($n=7$ ($\bar{X}(X_{\min} \div X_{\max})$))**

Внутрішні органи	Групи тварин				
	Інтактний контроль	Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3	Негативний контроль (основа)
1	2	3	4	5	6
Самці					
Печінка	3,46 (3,28÷3,63)	3,47 (3,33÷3,64)	3,50 (3,06÷4,04)	3,44 (3,34÷3,70)	3,51 (3,27÷3,74)
Нирки	0,66 (0,54÷0,84)	0,65 (0,59÷0,82)	0,67 (0,60÷0,72)	0,66 (0,57÷0,72)	0,70 (0,65÷0,75)
Серце	0,36 (0,30÷0,49)	0,35 (0,32÷0,40)	0,35 (0,33÷0,39)	0,34 (0,29÷0,39)	0,34 (0,32÷0,37)
Легені	0,68 (0,50÷1,09)	0,69 (0,56÷0,79)	0,66 (0,59÷0,81)	0,69 (0,42÷0,82)	0,67 (0,51÷0,80)
Селезінка	0,38 (0,34÷0,44)	0,39 (0,30÷0,46)	0,38 (0,35÷0,44)	0,35 (0,31÷0,42)	0,37 (0,30÷0,41)
Наднирники	0,022 (0,018÷0,026)	0,021 (0,016÷0,027)	0,022 (0,015÷0,029)	0,021 (0,017÷0,027)	0,024 (0,016÷0,042)
Тимус	0,100 (0,070÷0,136)	0,095 (0,072÷0,127)	0,099 (0,079÷0,119)	0,093 (0,046÷0,144)	0,103 (0,071÷0,128)
Сім'яники	1,29 (1,15÷1,44)	1,27 (1,05÷1,46)	1,31 (1,22÷1,47)	1,26 (1,04÷1,54)	1,32 (1,19÷1,45)
Самки					
Печінка	2,99 (2,73÷3,20)	2,86 (2,59÷3,35)	2,96 (2,51÷3,54)	3,01 (2,42÷3,48)	2,94 (2,73÷3,22)
Нирки	0,58 (0,46÷0,68)	0,57 (0,49÷0,63)	0,56 (0,50÷0,63)	0,59 (0,51÷0,76)	0,59 (0,53÷0,66)

Продовж. табл. 5.10

1	2	3	4	5	6
Серце	0,35 (0,28÷0,44)	0,33 (0,29÷0,36)	0,34 (0,29÷0,42)	0,34 (0,28÷0,41)	0,34 (0,29÷0,41)
Легені	0,63 (0,49÷0,98)	0,61 (0,53÷0,69)	0,64 (0,53÷0,76)	0,60 (0,48÷0,76)	0,64 (0,56÷0,69)
Селезінка	0,40 (0,35÷0,46)	0,40 (0,36÷0,48)	0,39 (0,35÷0,46)	0,37 (0,34÷0,44)	0,39 (0,35÷0,44)
Надпирники	0,026 (0,024÷0,029)	0,024 (0,020÷0,028)	0,027 (0,014÷0,033)	0,026 (0,020÷0,036)	0,027 (0,018÷0,037)
Тимус	0,123 (0,077÷0,173)	0,120 (0,048÷0,202)	0,120 (0,100÷0,139)	0,114 (0,074÷0,014)	0,120 (0,053÷0,016)

Внутрішні органи грудної порожнини: серце звичайної конфігурації та нормального розміру, легені блідо-рожеві, заповнювали всю плевральну порожнину, без спайок між листками плеври. Загрудинні лімфовузли не збільшені. В очеревинній порожнині розміщення органів анатомічно правильне, стороннього вмісту не знайдено. Печінка рівномірно червоно-коричневого кольору, капсула не напружена, бічний край часток не заокруглений. Підшлункова залоза блідо-рожево-жовтого кольору, схожа на жирову тканину, без ознак склерозу, жирових некрозів. Селезінка пружна, повнокровна, червоно-вишневого кольору. Капсула нирок легко знімається, на розрізі органа простежуються щільні, зі збереженням рисунку шари. Надпирники без особливостей. Заочеревинні лімфовузли не збільшені. Слизова оболонка залозистого відділу шлунка з характерним рельєфом складок, нормального кольору, без геморагій, набряку та ерозивних ушкоджень.

Отже, результати макроскопічного дослідження внутрішніх органів щурів, яким на шкіру наносили досліджувані зразки та мильну основу, свідчать про відсутність їх токсичного впливу на загальнотрофічні процеси щурів. Середньолетальна доза досліджуваних зразків за нашкірного нанесення перевищує 2,82 г/кг ($LD_{50} > 2,82$ г/кг) (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

**Середньолетальні дози трьох зразків мила та їх основи за нашкірного
нанесення білим безпородним щурам**

Дослідна група	LD ₅₀ , г/кг
Негативний контроль (мильна основа)	>2,82
T31	>2,82
T32	>2,82
T33	>2,82

Отже, одержані результати доводять, що нашкірне нанесення досліджуваних зразків не призводить до загибелі тварин та макроскопічно видних патологічних змін внутрішніх органів щурів. Відповідно до класифікації речовин за токсичністю три зразки мила для застосування в період ремісії та загострення псоріазу належать до V класу токсичності – практично не токсичні речовини.

Висновки до розділу 5

1. У результаті біофармацевтичних досліджень підтверджено відповідність досліджуваних зразків мильної основи та розроблених препаратів вимогам щодо швидкості розчинення твердого мила у воді за температури 20 та 40 °С.
2. Виявлено, що вивільнення АФІ з лікарської форми протягом 2 год становить понад 90 % від визначеного вмісту лимонної та саліцилової кислот у зразках, виготовлених як холодним, так і гарячим способом.
3. У результаті фармакологічних досліджень на моделі запалення шкіри в щурів з модельним псоріазом підтверджено специфічну активність розроблених препаратів «КерАктив» та «ПсоріПро».

4. На моделі запалення шкіри в щурів з модельним псоріазом, спричиненим нанесенням 5%-го крему ІМQ, виявлено виражену фармакологічну активність щодо псоріазу зразка № 2, який відновлював бар'єрну функцію шкіри за рахунок відновлення товщини шкірної складки.

5. Визначено, що зразок, до складу якого як активні фармацевтичні інгредієнти входять саліцилова та лимонна кислоти, має перевагу у фармакологічній активності над іншими досліджуваними зразками (за товщиною шкірної складки 3,4 мм (вихідні дані 4,0 мм), за інтенсивністю запалення 0 балів (вихідні дані 4,0 бали)).

6. Вивчення гострої токсичності досліджуваних зразків продемонструвало їхню безпечність за нашкірного застосування.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Литкін Д. В., Вишневська Л. І. Експериментальне дослідження фармакологічної активності розробленого твердого мила для лікування псоріазу. Фармацевтичний журнал. 2024. Т. 79, № 6. С. 52–60. DOI: 10.32352/0367-3057.6.24.04.

2. Honcharov I., Vyshnevskaya L., Bodnar L. Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. №5 (51). P. 47-54. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.313702. (Scopus, Q3).

ВИСНОВКИ

1. Уперше на підставі комплексу фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень розроблено, науково й експериментально обґрунтовано склад і технологію та запропоновано для практичної медицини оригінальні лікарські препарати у формі твердого мила під умовними назвами «КерАктив» та «ПсоріПро» для лікування і профілактики загострення псоріазу.

2. Маркетинговим аналізом визначено, що на фармацевтичному ринку України асортимент препаратів для місцевої терапії псоріазу представлений 12 найменуваннями, з них 50 % – українських виробників. Піномийні засоби, які можна використовувати в разі псоріазу (19 найменувань), переважно представлені засобами для atopічної шкіри (67 %). Асортимент засобів у формі мила, які можна застосовувати в комплексній терапії дерматологічних захворювань, представлені 22 найменуваннями. Здебільшого вони мають антибактеріальний, регенерувальний і зволожувальний ефекти, їх використовують за наявності акне, демодекозу та чутливої шкіри.

3. На підставі аналізу даних літературних джерел та досвіду власних експериментальних досліджень запропоновано методологічний підхід до розроблення лікарських засобів у формі мила, який складається з двох основних етапів (теоретичний та практичний). Проведене математичне планування експерименту дозволило спрогнозувати хід експерименту та визначити кількість факторів, які впливають на якість кінцевого продукту.

4. Комплексними органолептичними, фізико-хімічними, мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано склад мильної основи (олії пальмоядра (30 %), кокосова (15 %), рицинова (10 %), мигдальна (10 %), маслинова (10 %), тверда олія авокадо (10 %) з водним розчином натрію гідроксиду (46,5 % від маси олій) (пережир – 10 %)). Запропоновано склад препаратів у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу під умовними назвами «КерАктив» (мильна основа, пережир – олія

насіння граната (10 %); АФІ – саліцилова кислота (2 %), лимонна кислота (4 %) і «ПсоріПро» (мильна основа, пережир – олія насіння граната (10 %)).

5. Хімічними реакціями з розчином заліза(III) хлориду доведено наявність саліцилової кислоти, з розчином кальцію хлориду – лимонної кислоти.

6. Розроблено методики визначення кількісного вмісту саліцилової та лимонної кислот у складі твердого мила в присутності одна одної методом прямого алкаліметричного титрування.

7. На підставі проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних та аналітичних досліджень розроблено й обґрунтовано раціональну технологію виробництва твердого мила холодним та гарячим способами в лабораторних умовах, а також розроблено блок-схему його одержання. Обґрунтовано спосіб уведення діючих речовин в основу, визначено критичні параметри процесу виробництва та критерії завершення стабілізаційного періоду. Розроблено технологічну інструкцію виготовлення в умовах аптеки мила для лікування і профілактики загострення псоріазу.

8. Експериментально доведено стабільність препаратів «КерАктив» та «ПсоріПро» протягом 18 місяців зберігання в індивідуальному пакуванні з пергаментного паперу за температури не вище 25 °С за критеріями, які впливають на якість препаратів: опис, рН, початковий об'єм піни, вміст вільного лугу, вміст жирних кислот, кількісний вміст активних фармацевтичних інгредієнтів, мікробіологічна чистота. На підставі отриманих результатів обрано оптимальну температуру зберігання препарату – не вище 25 °С протягом 18 місяців.

9. Результати біофармацевтичних випробувань препарату «КерАктив» свідчать, що вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із мила в умовах експерименту є поступовим протягом 2 год і становить понад 90 % від вмісту, визначеного під час проведення досліджень кількісного вмісту в милі, виготовленому як холодним, так і гарячим способом.

10. Під час проведення фармакологічних досліджень на моделі запалення шкіри в щурів з модельним псоріазом підтверджено специфічну

активність розроблених препаратів «КерАктив» та «ПсоріПро». Вивчення гострої токсичності досліджуваних зразків довело їхню безпечність за нашкірного застосування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрашко Ю. В., Шаркань І. Й. Сучасний погляд на місце кератолітика в комплексному лікуванні псоріазу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2010. № 3. С. 42–46.
2. Бахмач В. Дослідження показників косметичної маски для обличчя. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021. № 63. С. 58–61. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-63-1-58-61.
3. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу та технології виготовлення / наукова стаття : Свідectvo про авторське право на твір. Україна. №118016 / І. В. Гончаров, Л. І. Вишневська (дата реєстрації: 11.04.2023)
4. Біофармація : підруч. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. і фармацев. ф-тів вищ. медич. навч. закл. IV рівня акредитації / О. І. Тихонов та ін. ; За ред. О. І. Тихонова ; НФаУ. Харків : Золоті сторінки, 2010. 240 с.
5. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Використання рослинних олій як основних компонентів при виготовленні мила. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків : НФаУ, 2022. С. 322–324.
6. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Дослідження з розробки методик контролю якості твердого мила для терапії псоріазу. *Вісник Фармації*. 2025. №1 (109). С. 23–27. DOI: 10.24959/nphj.25.164.
7. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Дослідження стабільності у процесі зберігання лікувально-профілактичного засобу у формі твердого мила. *Запорізький Фармацевтичний Форум – 2024* : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 21–22 листопада 2024 р., м. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 21–22.
8. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Експериментальне обґрунтування використання коефіцієнта переходу при розробленні основи

твердого мила. *Українська фармація – вчора, сьогодні, завтра* : матеріали V Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 7–8 жовтня 2024 р., м. Кропивницький : ДНМУ, 2024. С. 28–31.

9. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Перспективи упровадження миловаріння у роботу сучасних виробничих аптек. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали XI Міжнар. наук.-практ. конф., 27 листопада 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 300.

10. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Литкін Д. В., Вишневська Л. І. Експериментальне дослідження фармакологічної активності розробленого твердого мила для лікування псоріазу. *Фармацевтичний журнал*. 2024. Т. 79, № 6. С. 52–60. DOI: 10.32352/0367-3057.6.24.04.

11. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Адаптація методик ідентифікації і кількісного визначення саліцилової та лимонної кислот у складі твердого мила. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнар. Internet-конф., 25 вересня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 69.

12. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення. *Вісник Фармації*. 2023. №1 (105). С. 23–31. DOI: 10.24959/nphj.23.103.

13. Гончаров І. В., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Вплив змінних технологічних чинників на основні показники якості лікарського засобу у формі твердого мила. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції. «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»*: наука, освіта, практика : матеріали III Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. уч., присв. 40-річчю заснування каф. організації, економіки та управління фармацією, 23–24 жовтня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 151.

14. Гончаров І. В., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Вплив технології твердого мила на кількісне вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*:

Збірник наукових матеріалів IV Міжнар. наук.-практ. конф., 25 жовтня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 320.

15. Гончаров І. В., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Методологія розробки лікарського препарату у формі мила. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали X Наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присв. пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Грошового, 17–18 жовтня 2024 р., м. Тернопіль : ТНМУ, 2024. С. 164–165.

16. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Методологія розробки лікарського засобу у формі твердого мила. *Індустрія 4.0 : сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : збірник наукових матеріалів I Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І.М. Перцева, 16 травня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 235–238.

17. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Вплив хімічного складу рослинних олій на якісні показники твердих мил. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 14 квітня 2023 р., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 95–96.

18. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Дослідження споживчих властивостей твердих мил на основі рослинних олій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 260–263.

19. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Перспектива розробки лікарського засобу у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків : НФаУ, 2021. С. 275–277.

20. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* :

матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків, м. Харків : НФаУ, 2021. С. 96–99.

21. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Технологічні аспекти розробки лікарського засобу у формі твердого мила. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали Х Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармацевт. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, 10–11 травня 2023 р., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 263–264.

22. Демківський А. В., Безус П. І. Основи методології наукових досліджень : навч. посіб. Київ : Акад. муніцип. упр., 2012. 276 с.

23. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Т. 1. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1126 с.

24. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Т. 2. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. 723 с.

25. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua>. (дата звернення: 10.03.2023).

26. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за редакцією О. В. Стефанова. Київ, 2001. 528 с.

27. ДСТУ 2423–94 Олії рослинні. Виробництво. Терміни та визначення. Офіц. вид. ; чинний від 01.01.1995. Київ : Держспоживстандарт України, 1994.

28. ДСТУ 2575–94 Олії рослинні. Сировина та продукти переробки. Показники якості. Терміни та визначення. Офіц. вид. ; чинний від 01.01.1995. Київ : Держспоживстандарт України, 1994.

29. ДСТУ 4537:2006 Мило туалетне тверде. Загальні технічні умови. (2006). Затверджено Наказом Держспоживстандарту України № 99 від 29.03.2006.

30. Ємченко Я. О. Роль локального запалення в імунопатогенезі псоріазу. *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2019. Т. 19. № 1 (65). С. 109–114. DOI:10.31718/2077-1096.19.1.109.
31. Єфімова В. Г., Пилипенко Т. М. Розробка складу косметичного емульсійного крему із застосуванням масла з кісточок гранату та вивчення його емульсійних властивостей. *Вісник Хмельницького національного університету*. 2019. № 6 (279). С. 80–83. DOI: 10.31891/2307-5732-2019-279-6-80-83.
32. Єфімова В. Г., Пилипенко Т. М. Вдосконалення рецептурних складів нових видів туалетного мила. *Вчені записки ТНУ імені В. І. Вернадського. Серія: Технічні науки*. 2022. Т. 33. №4 (72). С. 225–229.
33. Коваленко В. М., Стефанов О. В., Максимов Ю. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації: За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ, Державний фармакологічний центр МОЗ України . 2001. С. 74–97.
34. Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ, Державний фармакологічний центр МОЗ України. 2002. 155 с.
35. Комбінований лікарський засіб у формі твердого мила для терапії псоріазу в період загострення : 127943 Україна. № u 202204582 / І. В. Гончаров та ін. ; заявл. 05.12.2022 ; опубл. 14.02.2024, Бюл. № 7.
36. Колесник Т. Є., Крючкова Т. М., Сліпченко Г. Д. Розробка складу і технології м'якої лікарської форми для лікування псоріазу. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. І Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 7–8 листопада 2014 р.). Харків. НФаУ. 2014. С. 233.
37. Компендіум. Довідник лікарських препаратів. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.03.2023).

38. Котвіцька А. А., Карло В. В. Підходи щодо оптимізації фармацевтичного та медичного забезпечення хворих на псоріаз. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 6. С. 18–22. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/268>
39. Кравченко В. Г. Медичні мила: невинувато забуто. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. № 2 (45). 2012. С. 138–141.
40. Кульчицька О. М., Куник О. М., Сарібекова Д. Г. Дослідження впливу концентрації пережирів на фізико-хімічні показники твердого мила. *Матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених і студентів «Науково-практичні розробки молодих учених в хімічній, харчовій та парфумерно-косметичній галузях промисловості»*. Херсон: ХНТУ, 2018. С. 74–75.
41. Лікарські засоби. Випробування стабільності : Настанова 42-3.3:2004 / Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2013. 30 с.
42. Мендрік О. А., Заліська О. М. Аналіз даних доказової медицини про інноваційні лікарські засоби для лікування псоріазу // *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 5. С. 22-25. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/908>
43. Мороз Т. Ю., Мороз С. Е., Калашник О. В., Стан та тенденції розвитку виробництва мила в Україні. *Матеріали VIII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції*. Полтава : ПУЕТ, 2018. С. 157–163.
44. Новосад Н. В. Лабораторні тварини і техніка біологічного експерименту : навчально-методичний посібник для студентів біологічного факультету денного та заочного відділень (напрямок підготовки: «Біологія»; галузь знань: «Природничі науки»). Запоріжжя : ЗНУ, 2011. 85 с.
45. Паска М. З., Ромашко І. С. Розрахунок показників жирової сировини при складанні рецептури туалетного мила. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. 2012. Т. 14, № 3 (3). С. 348–353.
46. Паска М. З., Ромашко І. С. Саломаси у виробництві туалетного мила. *Хімія, біо- і нанотехнології, екологія і економіка в харчовій і косметичній*

промисловості : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 10–13 червня 2013 р. Харків, 2013. С. 231–236.

47. Самборський О. С. Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 102–114.

48. Сарібекова Д. Г., Куник О. М., Кульчицька О. М. Розробка рецептури твердого туалетного мила. *Матеріали Всеукраїнської конференції «Стан і перспективи розвитку хімічної, харчової та парфумерно-косметичної галузей промисловості»*. Херсон : ХНТУ, 2017. С. 96–97.

49. Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу у формі твердого мила для терапії псоріазу в період загострення : 153193 Україна. № u 202204583 / І. В. Гончаров та ін. ; заявл. 05.12.2022 ; опубл. 31.05.2023, Бюл. № 22.

50. Степаненко Р. Л., Алкаммаз А. М., Степаненко В. І. Раціональна ступінчаста гормональна та негормональна місцева терапія псоріазу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 3. С. 31–38. DOI: 10.30978/UJDVK2018-3-31.

51. Степаненко Р. Л. Патогенетична роль імунних факторів у формуванні запального процесу при псоріазі. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 4. С. 84–92.

52. Технологія косметичних засобів : підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура та ін. ; за ред. О. Г. Башури, О. І. Тихонова ; НФаУ. Харків : Оригінал, 2017. 552 с.

53. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках : Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812. *Офіційний портал ВРУ*.

54. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : Наказ МОЗ України від 05.04.2007 № 167. *Офіційний портал ВРУ*.

55. Пуляєв Д. С., Грудько В. О., Чуєшов В. І. Біофармацевтичні дослідження з вибору основи-носія гелю «Альгозан». *Вісник фармації*. 2012. №1 (69). С. 36–38.
56. Українська національна асоціація псоріазу. URL: <https://psoriaz.org.ua> (Дата звернення: 18.08.2022).
57. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Псоріаз, включаючи псоріатичні артропатії. Затв. Наказ МОЗУ від 20.11.2015 № 762. Київ : МОЗ України, 2015. 54 с.
58. Abdulsalam B., Lamuntani D. H., Lawal M. M. Effect of Oil – Type in Soap Production with Its Implication on Quality and Cost of Production. *International Journal of Scientific Research in Science and Technology*. 2024. Vol. 11, № 4. P. 165–168. DOI: 10.32628/IJSRST24114114.
59. Achaw O.-W., Danso-Boateng E. Soaps and Detergents. *Chemical and Process Industries*. Springer: Berlin/Heidelberg. 2021. P. 1–37. DOI: 10.1007/978-3-030-79139-1_1.
60. Action Soap Misca-Mates in the Treatment of Psoriasis / T. P. M. Soumahoro et al. *The Experiment*. 2014. Vol. 24, № 3. P. 1668–1672.
61. A complete sojourn on nanotechnological advancements and nanocarrier applications in psoriasis management / Thakur et al. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2025. P. 1–19. DOI: 10.1007/s00210-025-03804-w.
62. Adeyemi A., Blessing A., Jude E. Assessment of the Quality of Bar Soaps Produced from Blends of Palm-Oil and African Walnut Seed-Oil. *Indonesian Journal of Innovation and Applied Sciences (IJIAS)*. 2023. VIII. P. 183–195. DOI: 10.51584/IJRIAS.2023.8815.
63. Ainiyah R., Riniutami C., Massadeh M. I. Inhibition of Carica Solid Soap to the Growth of Staphylococcus epidermidis Bacteria. *E3S Web of Conferences*. 2023. Vol. 374. DOI: 10.1051/e3sconf/202337400029.

64. Algiert-Zielinska B., Mucha P., Rotsztein H. Comparative evaluation of skin moisture after topical application of 10% and 30% lactobionic acid. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2018. Vol. 17. DOI: 10.1111/jocd.12485.
65. Andriani R., Ambari Y., Nurrosyidah I. H. Solid Soap Formulation with Ethanol Extract of Ginger Rhizome (*Zingiber officinale* Rosc.) Combination of Virgin Coconut Oil (Vco) and Palm Oil. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*. 2021. Vol. 8, №2. P. 62–68.
66. Antibacterial Properties and Chemical Parameters Determination of Medicinal Soap Produced with *Acalypha wilkesiana* Plant Extracts / A. Fawehinmi et al. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*. 2023. Vol. 24. P. 64–70. DOI: 10.9734/irjpac/2023/v24i5826.
67. Arasaretnam S., Venujah K. Preparation of Soap Using Different Types of Oils and Analyze their Properties. *Natural Products Chemistry & Research*. 2019. Vol. 7. Is. 1. 357 p. DOI: 10.4172/2329-6836.1000357.
68. Armstrong A. W., Read Ch. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020. Vol. 323 (19). P. 1945–1960. DOI: 10.1001/jama.2020.4006.
69. Biological treatments for paediatric psoriasis (BiPe): A retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis / C. Phan et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 33. DOI: 10.1111/jdv.15579.
70. Blonski M. Soap. *The Encyclopedia of Ancient History*. 2013. DOI: 10.1002/9781444338386.wbeah30056.
71. Chirani M. R., Kowsari E., Teymourian T. Environmental impact of increased soap consumption during COVID-19 pandemic: Biodegradable soap production and sustainable packaging. *Sci. Total Environ.* 2021. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.149013.
72. Clifford J. London's soap industry and the development of global ghost acres in the nineteenth century. *Environment and History*. 2021. Vol. 27 №3. P. 471–497.

73. Campos V., Pitassi L., Kalil C. Clinical evaluation of the efficacy of a facial serum containing dioic acid, glycolic acid, salicylic acid, LHA, citric acid, and HEPES in treating post-inflammatory hyperchromia and controlling oily skin in patients with acne vulgaris. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021. Vol. 20, № 6. P. 1766–1773. DOI: 10.1111/jocd.14016.
74. CD44 Assists the Topical Anti-Psoriatic Efficacy of Curcumin-Loaded Hyaluronan-Modified Ethosomes: A New Strategy for Clustering Drug in Inflammatory Skin / Y. Zhang et al. *Theranostics*. 2019. Vol. 9. P. 48–64. DOI: 10.7150/thno.29715.
75. Choong C., Rehmel J., Datta-Mannan A. Real-World Evidence Application in Translational Medicine: Making Use of Prescription Claims to Inform Drug-Drug Interactions of a New Psoriasis Treatment. *Journal of clinical pharmacology*. 2024. Vol. 65. DOI: 10.1002/jcph.6118.
76. Cold-Pressed Pomegranate Seed Oil: Study of Punicic Acid Properties by Coupling of GC/FID and FTIR / A. Zielinska et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27. DOI: 10.3390/molecules27185863.
77. Council of Experts, United States Pharmacopeial Convention. *Food Chemicals Codex*. 8th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeia (USP), 2012.
78. Detholia K. Innovative Approaches in Psoriasis Management: Integration of Novel Drug Delivery Systems, Herbal Medicine, and Lifestyle Modifications. *Interantional Journal Of Scientific Research In Engineering And Management*. 2024. Vol. 8. P. 1–13. DOI: 10.55041/IJSREM36650.
79. Development of an Herbal Soap by Palm Oil / M. N. Chathuraka et al. *Annual Research Symposium*. Sri Lanka. 2017. 5 p.
80. Development of toilet soap production technology. For therapeutic and prophylactic purposes / A. N. Ostrikov et al. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* 2021. DOI: 10.1088/1755-1315/640/4/042010.
81. Directive (EU) 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010. (276). P. 33–79.

82. Efficacy and safety of various drug combinations in treating plaque Psoriasis: A meta-analysis / S. Nayak et al. *F1000Research*. 2024. Vol. 13. DOI: 10.12688/f1000research.149172.1.
83. Empathy Life in Psoriasis: Embracing Patients' Well-Being in Their Journey of Moderate-to-Severe Psoriasis / F. Prignano et al. *J. Clin. Med.* 2024. Vol. 13. e4469. DOI: 10.3390/jcm13154469.
84. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines. 2013. 3655 p.
85. Fajar I. Formulation Of Liquid Soap Based on Sea Grass (*Eucheuma Cottonii*) Used Olive Oil as An Oil Phase. *SANITAS: Jurnal Teknologi Dan Seni Kesehatan*. 2022. Vol. 13, № 2. P. 210–225. DOI: 10.36525/sanitas.2022.18.
86. Febrina W., Noviani D. Characterization of Palm Kernel Oil as Raw Material for Transparent Soap. *Proceedings of the 1st Adpebi International Conference on Management*. 2022. Vol. 1, № 1.
87. Flohr C., Hay R. Putting the burden of skin diseases on the global map. *Br. J. Dermatol.* 2021. Vol. 184. P. 189–190.
88. Formulation and evaluation of herbal scrub soap / R. Goukonde et al. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2024. Vol. 18, № 3. P. 354–370. DOI: 10.30574/wjbphs.2024.18.3.0351.
89. Formulation and evaluation of herbal soap / D. Siddhartha et al. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2024. Vol. 13, № 4. P. 14–19. DOI: 10.22271/phyto.2024.v13.i4a.14990.
90. Formulation and Physical Quality Testing of Solid Soap From a Combination of Citronella Oil with Patchouli Leaf Oil Againsts *Staphylococcus aureus* Bacteria / A. R. Pradana et al. *Journal of Islamic Pharmacy*. 2024. Vol. 9, № 1. P. 36–39. DOI: 10.18860/jip.v9i1.26885.
91. Gichuki W. M. Saponification Reaction: Preparation of Soaps. 2022. DOI: 10.13140/RG.2.2.10865.35684.
92. Golbari N. M., Porter M. L., Kimball A. B. Current Guidelines for Psoriasis Treatment: A Work in Progress. *CUTIS*. 2018. Vol. 101, № 3S. P. 10–12.

93. Gonzalez-Minero F. J., Bravo-Diaz L. The Use of Plants in Skin-Care Products, Cosmetics and Fragrances: Past and Present. *Cosmetics*. 2018. Vol. 5, № 3. 50. DOI: 10.3390/cosmetics5030050.
94. Gümüş Z., Ustun A. Z., Çelenk V. Cold pressed pomegranate (*Punica granatum*) seed oil // Academic Press: Cold Pressed Oils. 2020. P. 597–609. DOI: 10.1016/B978-0-12-818188-1.00053-0.
95. Hadiyanto H., Aniek Sri H., Miftah A. I. Formulation and Characteristics Analysis of Soap with The Addition of *Spirulina Platensis*. *Journal of Bioresources and Environmental Sciences*. 2023. Vol. 2, № 1. P. 9–13. DOI: 10.14710/jbes.2023.17086.
96. Hafizah I., Aisyah Y., Hasni D. Effect of betel type (*Piper sp*) and concentration of betel leaf extract on quality and antibacterial activities of glycerine bar soap. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. IOP Publishing. 2021. Vol. 667. DOI: 10.1088/1755-1315/667/1/012016.
97. Hawa L. C., Bahari A. N., Lastriyanto A. Characterization of Physicochemical Properties of Solid Laundry Soap Based on Lerak (*Sapindus rarak* DC). *Jurnal Teknologi Pertanian*. 2022. Vol. 23, № 2. P. 139–150.
98. Honcharov I.V., Vyshnevskaya L.I. Development of the composition and technology of a medicinal product in the form of a solid soap. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали XXX Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, 17–19 квітня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 156.*
99. Honcharov I., Vyshnevskaya L., Bodnar L. Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 5 (51). P. 47–54. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.313702.
100. Hyaluronic acid/silk fibroin nanoparticles loaded with methotrexate for topical treatment of psoriasis / C. Lan et al. *International Journal of Pharmaceutics*: X. 9. 2024. e100312. DOI: 10.1016/j.ijpx.2024.100312.
101. Indrayan A., Malhotra K. R. Medical biostatistics. 4th ed. Boca Raton : CRC Pres. 2018. 685 p.

102. Jabr F. Why soap works. *New York Times, Health section*. 2020. №13.
103. Jurel P. Formulation and Evaluation of *Wrightia tinctoria* Emulgel for the Treatment of Psoriasis. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2024. Vol. 18. DOI: 10.22377/ajp.v18i04.5867.
104. Konkol K. L., Rasmussen S. C. An Ancient Cleanser: Soap Production and Use In Antiquity. *ACS Symposium Series*. 2015. Vol. 1211. DOI: 10.1021/bk-2015-1211.ch009.
105. Maduelosi N. J., Okwechime U. J., Suannu-Nna L. Evaluation of *allanblackia floribunda* seed oil for potential use in soap making. *Journal of chemical society of Nigeria*. 2021. Vol. 46, № 4. P. 745–749. DOI: 10.46602/jcsn.v46i4.651.
106. Madzinga M., Kritzinger Q., Lall N. Medicinal plants used in the treatment of superficial skin infections: from traditional medicine to herbal soap formulations. *Medicinal plants for holistic health and well-being*. Academic Press. 2018. P. 255–275. DOI: 10.1016/B978-0-12-812475-8.00008-1.
107. Mhlongo M. Addition of Citric Acid to Lower pH of Toilet Soap. 2023. DOI: 10.13140/RG.2.2.17223.5776.
108. Mittal S., Pawar S. Herbal excipients: An overview. *International Journal of Pharmacognosy and Pharmaceutical Sciences*. 2023. Vol. 1. P. 05–09. DOI: 10.33545/27067009.2019.v1.i1a.8.
109. Nair A. B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*. 2016. Vol. 7, № 2. P. 27–31. DOI: 10.4103/0976-0105.177703.
110. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab*. 2015. Vol. 66 (suppl. 1). P. 8–16.
111. Optimization of Propolis and Vegetable Oils-based Soap Formulation to Enhance Product Quality and Antioxidant Properties / R. Aisy et al. *Indonesian Journal of Pharmaceutics*. 2022. Vol. 4, № 2. P. 219–231. DOI: 10.24198/idjp.v4i2.41229.
112. Paputungan F., Momuat L., Suryanto E. Quality and Antioxidant Activity of Scrub Bath Soap with Addition of *Eucheuma spinosum* Algae Powder. *Jurnal Ilmiah Sains*. 2023. DOI: 10.35799/jis.v23i1.48540.

113. Parmar K. M., Jagtap C. S., Katare N. T. Development of a psoriatic-like skin inflammation rat model using imiquimod as an inducing agent. *Indian journal of pharmacology*. 2021. Vol. 53, № 2. P. 125–131. DOI: 10.4103/ijp.IJP_506_19.
114. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment / E. Ogawa et al. *J Dermatol*. 2018. Vol. 45, № 3. P. 264–272.
115. Pathophysiology and Treatment of Psoriasis: From Clinical Practice to Basic Research / Y. Gao et al. *Pharmaceutics*. 2025. Vol. 17. e56. DOI: 10.3390/pharmaceutics17010056.
116. Perifanova-Nemska M., Delinska N., Dimitrova E. Chemical characteristics of soap with using plum kernel oil (*Prunus domestica* L.). *8th International Conference on Energy Efficiency and Agricultural Engineering*. 2022. 5 p. DOI: 10.1109/EEAE53789.2022.9831262.
117. Pranata C., Irwanto R., Aminah S. D. Transparent Soap Formulation with Various Levels of Concentration of Teak Leaf Extract (*Tectona Grandis* L.F.) as Antibacterial Soap. *Jurnal Farmasi*. 2023. Vol. 5, №2. P. 192–197.
118. Prasetyo A., Hutagaol L., Luziana L. Formulation of Transparent Solid Soap from Palm Kernel Oil. *Jurnal Jamu Indonesia*. 2020. Vol. 5. P. 39–44. DOI: 10.29244/jji.v5i2.159.
119. Pockle R., Masareddy R., Patil A. comprehensive review on pharmaceutical excipients. *Therapeutic delivery*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.4155/tde-2023-0026.
120. Pomegranate (*Punica granatum*) Seed Oil / S. Mahesar et al. *Fruit Oils: Chemistry and Functionality*. 2019. P. 691–709. DOI: 10.1007/978-3-030-12473-1_37.
121. Psoriasis / C.E. M. Griffiths et al. *Lancet*. 2021. Vol. 397. P. 1301–1315.
122. Rahman K., Ahmad N., Mukhtar N. Antimicrobial soap development from leaf extract of *Rhinacanthus nasutus*. *BIO Web of Conferences*. 2024. Vol. 131. DOI: 10.1051/bioconf/202413102004.

123. Recent Advancements and Trends of Topical Drug Delivery Systems in Psoriasis: A Review and Bibliometric Analysis / P. An et al. *Int. J. Nanomed.* 2024. Vol. 19. P. 7631–7671.
124. Rehman F. U., Akram S. Saponification: lab manufacturing of handmade coconut liquid soap and coconut solid soap. *Discovery Chemistry.* 2018. Vol. 2. P. 1–4.
125. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019, Vol. 20, №6. P. 1475. DOI: 10.3390/ijms20061475.
126. Roles for Exosomes in the Pathogenesis, Drug Delivery and Therapy of Psoriasis / Y. Chen et al. *Pharmaceutics.* 2025. Vol. 17, № 51. DOI: 10.3390/pharmaceutics17010051.
127. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version) / Nast A. et al. Update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012. Vol. 10, №2. P. 1–95.
128. Sabaani N. J., Peñaredondo M. A. E., Sepe M. C. Antibacterial activity of liquid soap with combined Sargassum sp. and Eucheuma sp. seaweed extracts. *Aquaculture, Aquarium, Conservation & Legislation.* 2019. Vol. 12 Is. 5. P. 1514–1523.
129. Saxena V., Yadav K. Glycolic Acid, Lactic Acid, Mandelic Acid, Salicylic Acid, Citric Acid, Gluconolactone: Skin Exfoliators in Combination Therapy of Acne Vulgaris/ *International Journal of Research in Engineering, Science and Management.* 2020. Vol. 3, № 10. P. 54–55.
130. Schleicher S. M. Psoriasis: Pathogenesis, Assessment, and Therapeutic Update. *Clin Podiatr Med Surg.* 2016. Vol. 33, № 3. P. 355–366.
131. Soap-Making Process Improvement: Including Social, Cultural and Resource Constraints in the Engineering Design Process / G. Burleson et al. *International Journal for Service Learning in Engineering, Humanitarian Engineering and Social Entrepreneurship.* 2017. Vol. 12, № 2. P. 81–102. DOI: 10.24908/ijlsle.v12i2.7572.
132. Soap production: A green prospective / S. Felix et al. *Waste Management.* 2017. Vol. 66. P. 190–195. DOI: 10.1016/j.wasman. 2017.04.036.

133. Strus O. Y., Polovko N. P., Filipiska A. M. Development of the composition and technology of a soap with sapropel. *News of Pharmacy*. 2017. Vol. 4, № 92. P. 35–40. DOI: 10.24959/nphj.17.2175.
134. Suci W., Ayu Renta N. S., Siti W. Formulation of Solid Bath Soap Preparations of Purple Sweet Potato Ethanol Extract (*Ipomea Batatas* L) as a Skin Moisturizer. *Jurnal Farmasi*. 2022. Vol. 4, № 2. P. 80–84.
135. Tasic M., Lukic M., Savic S. A 10% Lactobionic acid-containing moisturizer reduces skin surface pH without irritation – An in vivo/in vitro study // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019. Vol. 18, № 6. P. 1705–1710. DOI: 10.1111/jocd.12908.
136. The Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. The MHLW Ministerial Notification № 220. 2021. 2587 p.
137. The Role of Extracellular Vesicles in the Development and Treatment of Psoriasis: Narrative Review / B. Tang et al. *Pharmaceutics*. 2024. Vol. 16. e1586. DOI: 10.3390/pharmaceutics16121586.
138. The United States Pharmacopeia. The National formulary. Rockville, Md.: United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2012.
139. Topical Therapy in Psoriasis: Clinical Benefits, Advances in Novel Drug Delivery Strategies, and Gene Therapy Regimen / Y. Zhu et al. *Pharmaceutics*. 2025. Vol. 17. e283. DOI: 10.3390/pharmaceutics17030283.
140. Treatment burden and the perspectives of patients with psoriasis using topical treatments: results from a national survey of adults with psoriasis in the United States / A. Armstrong et al. *Journal of Dermatological Treatment*. 2024. Vol. 35, № 1. e2389174. DOI: 10.1080/09546634.2024.2389174.
141. USP Compounding Compendium. The United States Pharmacopeial Convention. 2021. 643 p.
142. Vaishnavi A. H., Swati P. D. Research on: Formulation and evaluation of polyherbal soap. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2024. Vol. 27, №2. P. 68–79. DOI: 10.30574/gscbps.2024.27.2.0151.

143. Williams D. M. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir. Care*. 2018. Vol. 63. P. 655–670.
144. Wu J., Yan X. Update Research in Psoriasis. *Journal of Contemporary Medical Practice*. 2024. V. 6, № 67. P. 86–89. DOI: 10.53469/jcmp.2024.06(07).18.
145. Wulandari R., Nugraheni I. K., Kiptiah M. Betel Leaf Extract as an Anti-Bacterial Agent in Solid Soap Formulation and Characterisation. *J. Pijar MIPA*. 2023. Vol. 18, № 3. P. 436–441. DOI: 10.29303/jpm.v18i3.4940.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Honcharov I., Vyshnevskaya L., Bodnar L. Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. №5 (51). P. 47–54. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.313702. (Scopus, Q3) (Особистий внесок: Honcharov I. – виготовлення експериментальних зразків, експериментальні дослідження, узагальнення одержаних даних, написання статті; Vyshnevskaya L. – формулювання цілей та завдань дослідження; Bodnar L. – участь у виконанні деяких експериментальних досліджень, формулюванні висновків).
2. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення. *Вісник Фармації*. 2023. №1 (105). С. 23–31. DOI: 10.24959/nphj.23.103. (Особистий внесок: Гончаров І. В. – бібліосемантичний аналіз джерел літератури, експериментальні дослідження, узагальнення одержаних даних, написання статті; Вишневська Л. І. – формулювання деяких завдань та узагальнення низки результатів).
3. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Литкін Д. В., Вишневська Л. І. Експериментальне дослідження фармакологічної активності розробленого твердого мила для лікування псоріазу. *Фармацевтичний журнал*. 2024. Т. 79, № 6. С. 52–60. DOI: 10.32352/0367-3057.6.24.04. (Особистий внесок: Гончаров І. В. – виготовлення експериментальних зразків, участь в експериментальних дослідженнях, участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних, написання статті; Боднар Л. А. – участь в обговоренні та узагальненні одержаних даних, написанні статті; Литкін Д. В. – виконання експериментальних досліджень; Вишневська Л. І. – формулювання цілей та завдань дослідження).
4. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Дослідження з розробки методик контролю якості твердого мила для терапії псоріазу. *Вісник*

Фармації. 2025. №1 (109). С. 23–27. DOI: 10.24959/nphj.25.164. (Особистий внесок: Гончаров І. В. – виготовлення експериментальних зразків, експериментальні дослідження, узагальнення одержаних даних, написання статті; Боднар Л. А. – участь в експериментальних дослідженнях, формулюванні висновків; Вишневська Л. І. – формулювання цілей та завдань дослідження).

5. Патент України № 153193 на корисну модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу у формі твердого мила для терапії псоріазу в період загострення» /Л. І. Вишневська, І. В. Гончаров, Л. А. Боднар, В. К. Яковенко, К. П. Ромась; № и 202204583 ; заявл. 05.12.2022 ; опубл. 31.05.2023, бюл. № 22. (Особистий внесок: Гончаров І. В. – проведення досліджень, участь в узагальненні одержаних даних, участь у написанні патенту; Вишневська Л. І. – формулювання цілей, завдань; Боднар Л. А. – підготовка патенту до друку; Яковенко В. К. – участь у проведенні аналізу результатів досліджень; Ромась К. П. – підготовка патенту до друку).

6. Патент України № 127943 на винахід «Комбінований лікарський засіб у формі твердого мила для терапії псоріазу в період загострення» / Л. І. Вишневська, І. В. Гончаров, Л. А. Боднар, В. К. Яковенко, К. П. Ромась; № и 202204582 ; заявл. 05.12.2022 ; опубл. 14.02.2024, бюл. № 7. (Особистий внесок: Гончаров І. В. – проведення досліджень, участь в узагальненні одержаних даних, участь у написанні патенту; Вишневська Л. І. – формулювання цілей, завдань; Боднар Л. А. – підготовка патенту до друку; Яковенко В. К. – участь у проведенні аналізу результатів досліджень; Ромась К. П. – підготовка патенту до друку).

7. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу та технології виготовлення / наукова стаття : Свідectво про авторське право на твір. Україна. №118016 / І. В. Гончаров, Л. І. Вишневська (дата реєстрації: 11.04.2023).

8. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків, м. Харків : НФаУ, 2021. С. 96–99. (Особистий внесок: Гончаров І. В. – аналіз наукових джерел літератури, узагальнення одержаних даних, написання статті; Вишневська Л. І. – формулювання цілей, завдань та висновків дослідження).

9. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Методологія розробки лікарського засобу у формі твердого мила. *Індустрія 4.0 : сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : збірник наукових матеріалів І Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева, 16 травня 2024 р., м. Харків : Вид-во НФаУ, 2024. С. 235–238. (Особистий внесок: Гончаров І. В. – аналіз наукових джерел літератури, узагальнення одержаних даних, написання статті; Вишневська Л. І. формулювання цілей, завдань та висновків дослідження).

10. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Експериментальне обґрунтування використання коефіцієнта переходу при розробленні основи твердого мила. *Українська фармація – вчора, сьогодні, завтра* : матеріали V Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 7–8 жовтня 2024 р., м. Кропивницький : Вид-во ДНМУ, 2024. С. 28–31. (Особистий внесок: Гончаров І. В. – експериментальні дослідження, узагальнення одержаних даних, написання статті; Боднар Л. А. – узагальнення одержаних даних, участь у написанні статті; Вишневська Л. І. – формулювання цілей, завдань та висновків дослідження).

11. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Перспектива розробки лікарського засобу у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків : НФаУ, 2021. С. 275–277.

12. Гончаров І. В., Вишне夫ська Л. І. Використання рослинних олій як основних компонентів при виготовленні мила. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків : НФаУ, 2022. С. 322–324.

13. Гончаров І. В., Вишне夫ська Л. І. Вплив хімічного складу рослинних олій на якісні показники твердих мил. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 14 квітня 2023 р., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 95–96.

14. Гончаров І. В., Вишне夫ська Л. І. Технологічні аспекти розробки лікарського засобу у формі твердого мила. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармацевт. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, 10–11 травня 2023 р., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 263–264.

15. Гончаров І. В., Вишне夫ська Л. І. Дослідження споживчих властивостей твердих мил на основі рослинних олій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків : НФаУ, 2023. С. 260–263.

16. Honcharov I. V., Vyshnevskaya L. I. Development of the composition and technology of a medicinal product in the form of a solid soap. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів*: матеріали XXX Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, 17–19 квітня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 156.

17. Гончаров І. В., Вишне夫ська Л. І. Адаптація методик ідентифікації і кількісного визначення саліцилової та лимонної кислот у складі твердого мила. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнар. Internet-конф., 25 вересня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 69.

18. Гончаров І. В., Вишне夫ська Л. І., Боднар Л. А. Методологія розробки лікарського препарату у формі мила. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали X Наук.-

практ. конф. з міжнар. уч., присв. пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Грошового, 17–18 жовтня 2024 р., м. Тернопіль : ТНМУ, 2024. С. 164–165.

19. Гончаров І. В., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Вплив змінних технологічних чинників на основні показники якості лікарського засобу у формі твердого мила. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції. «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика* : матеріали III Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. уч., присв. 40-річчю заснування каф. організації, економіки та управління фармацією, 23–24 жовтня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 151.

20. Гончаров І. В., Вишневська Л. І., Боднар Л. А. Вплив технології твердого мила на кількісне вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів IV Міжнар. наук.-практ. конф.*, 25 жовтня 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 320.

21. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Перспективи упровадження миловаріння у роботу сучасних виробничих аптек. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали XI Міжнар. наук.-практ. конф., 27 листопада 2024 р., м. Харків : НФаУ, 2024. С. 300.

22. Гончаров І. В., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Дослідження стабільності у процесі зберігання лікувально-профілактичного засобу у формі твердого мила. *Запорізький Фармацевтичний Форум – 2024* : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 21–22 листопада 2024 р., м. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 21–22.

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основний зміст роботи викладено та обговорено на науково-практичних заходах різного рівня:

1. IX Міжнародна науково-практична інтернет-конференція, присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 5 листопада 2021 р., форма участі – постерна доповідь);
2. VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 11–12 листопада 2021 р., форма участі – публікація тез).
3. VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 24–25 листопада 2022 р., форма участі – публікація тез).
4. V Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 14 квітня 2023 р., форма участі – публікація тез).
5. X Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 60-річчю з дня народження д-ра фармацевтичних наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 10–11 травня 2023 р., форма участі – публікація тез).
6. III Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 24 листопада 2023 р., форма участі – постерна доповідь);

7. I Міжнародна науково-практична конференція з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» (Харків, 16 травня 2024 р., форма участі – усна доповідь, постерна доповідь);
8. XXX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 17–19 квітня 2024 р., форма участі – публікація тез).
9. I Міжнародна Internet-конференція «Modern chemistry of medicines» (Харків, 25 вересня 2024 р., форма участі – публікація тез).
10. X Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т. А. Грошового «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 17–18 жовтня 2024 р., форма участі – постерна доповідь).
11. IV Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 25 жовтня 2024 р., форма участі – постерна доповідь);
12. XI Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 27 листопада 2024 р., форма участі – постерна доповідь).
13. V Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Українська фармація – вчора, сьогодні, завтра» (Кропивницький, 7–8 жовтня 2024 р., форма участі – публікація статті).
14. III Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю, присвячена 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією «Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції. «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика» (Харків, 23–24 жовтня 2024 р., форма участі – публікація тез).
15. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький Фармацевтичний Форум – 2024» (Запоріжжя, 21–22 листопада 2024 р., форма участі – публікація тез).

16. V Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (Харків, 10–11 грудня 2024 р., форма участі – усна доповідь).



Продовж. дод. Б



Продовж. дод. Б



Додаток В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ПП «Гармонія-2000»

Завідувачка аптеки № 5,

м. Чернівці

О. М. Голубнича

« 17 » грудня 2024 р.



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

на виготовлення твердого мила

для лікування та профілактики загострення псоріазу

Термін дії до 17 грудня 2028 р.

Розроблено / змінено	Узгоджено
Аспірант кафедри аптечної технології ліків	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор
Гончаров І. В.	Вишневська Л. І.
Підпис:	Підпис:
Дата: 03.12.24 р.	Дата: 03.12.24 р.
Асистентка кафедри аптечної технології ліків, д. філософії	
Боднар Л. А.	
Підпис:	
Дата: 03.12.24 р.	



Завідувачка аптеки № 80,
м. Слов'янськ

Штучна Н. І.

«19» лютого 2024 р.

Термін дії до 19 лютого 2028 р.

Розроблено / змінено	Узгоджено
Аспірант кафедри аптечної технології ліків	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор
Гончаров І. В.	Вишневська Л. І.
Підпис:	Підпис:
Дата: 14.02.24 р.	Дата: 15.02.24 р.
Асистентка кафедри аптечної технології ліків, д. філософії	
Боднар Л. А.	
Підпис:	
Дата: 14.02.24 р.	

Додаток Г



ЗАТВЕРДЖЕНО

Заводувачка аптеки № 80

Н. І. Штучна

вересня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу і технології лікарського препарату у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Г. Сковороди, 53; асп. І. В. Гончаров, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерело інформації:

3.1. Honcharov, I., Vyshnevskaya, L., & Bodnar, L. (2024). Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (5 (51), 47–54. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313702>

3.2. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення. *Вісник Фармації*. 2023. 1(105). <https://doi.org/10.24959/nphj.23.103>

3.3. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків. Харків : НФаУ, 2021. С. 96-99.

3.4. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Використання рослинних олій як основних компонентів при виготовленні мила. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VII Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р.). Х. : НФаУ. 2022. С. 322-324.

4. Ефективність впровадження: Наведена інформація може бути використана виробничими аптеками з метою надбання і розширення практичного досвіду щодо розроблення лікарського препарату у формі твердого мила, зокрема і для лікування та профілактики загострення псоріазу.

Продовж. дод. Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ПП «Гармонія-2000»

Завідувачка аптеки № 5, м. Чернівці

О.М. Голубнича

«19» грудня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу і технології лікарського препарату у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Г. Сковороди, 53; асп. І. В. Гончаров, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерело інформації:

3.1. Honcharov, I., Vyshnevskaya, L., & Bodnar, L. (2024). Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (5 (51), 47–54. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313702>

3.2. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення. *Вісник Фармації*. 2023. 1(105). <https://doi.org/10.24959/nphj.23.103>

3.3. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків. Харків : НФаУ, 2021. С. 96-99.

3.4. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Використання рослинних олій як основних компонентів при виготовленні мила. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VII Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р.). Х. : НФаУ. 2022. С. 322-324.

4. Ефективність впровадження: Наведена інформація може бути використана виробничими аптеками з метою надбання і розширення практичного досвіду щодо розроблення лікарського препарату у формі твердого мила, зокрема і для лікування та профілактики загострення псоріазу.

Продовж. дод. Г



УЗГОДЖЕНО

Проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

01 квітня 2024 р.

АКТ-ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу і технології лікарського препарату у формі мила для лікування та профілактики загострення псоріазу.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Г. Сковороди, 53; асп. І. В. Гончаров, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерело інформації:

3.1. Honcharov, I., Vyshnevskaya, L., & Bodnar, L. (2024). Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (5 (51), 47–54. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313702>

3.2. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення. *Вісник Фармації*. 2023. 1(105). <https://doi.org/10.24959/nphj.23.103>

3.3. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків. Харків : НФаУ, 2021. С. 96-99.

3.4. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Використання рослинних олій як основних компонентів при виготовленні мила. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VII Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р.). X. : НФаУ. 2022. С. 322-324.

4. Впроваджено: в освітній процес кафедри аптечної технології ліків НФаУ.

5. Ефективність впровадження: Запропонована технологія розроблення мила дозволить розширити асортимент лікарських засобів.

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами вищої освіти на кафедрі аптечної технології ліків.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків,
професор

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Продовж. дод. Г



УЗГОДЖЕНО

Проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

02 вересня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Г. Сковороди, 53; асп. І. В. Гончаров, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерело інформації:

3.1. Honcharov, I., Vyshnevskaya, L., & Bodnar, L. (2024). Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (5 (51), 47–54. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313702>

3.2. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення. *Вісник Фармації*. 2023. 1 (105). <https://doi.org/10.24959/nphj.23.103>

3.3. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків. Харків : НФаУ, 2021. С. 96-99.

3.4. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Використання рослинних олій як основних компонентів при виготовленні мила. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VII Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р.). Х. : НФаУ, 2022. С. 322-324.

4. Впроваджено: в освітній процес кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів НФаУ.

5. Ефективність впровадження: Запропонована технологія отримання мила дозволить розширити асортимент лікарських засобів.

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами вищої освіти на кафедрі промислової технології ліків та косметичних засобів.

Завідувачка кафедри
промислової технології ліків
та косметичних засобів НФаУ,
професор

 Олена РУБАН

Продовж. дод. Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботи та інновацій
Національного медичного
Університету імені О.О. Богомольця
д.мед.н., проф. Земсков С.В.

« 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу і технології лікарського препарату у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Г. Сковороди, 53; Виконавець: асп. І. В. Гончаров, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації:

3.1. Honcharov, I., Vyshnevskaya, L., & Bodnar, L. (2024). Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (5 (51), 47–54. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313702>

3.2. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення. *Вісник Фармації*. 2023. 1(105). <https://doi.org/10.24959/nphj.23.103>

3.3. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків. Харків : НФаУ, 2021. С. 96-99.

3.4. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Використання рослинних олій як основних компонентів при виготовленні мила. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VII Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р.). Х. : НФаУ, 2022. С. 322-324.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на заняття з технології лікарських косметичних засобів (лекційний курс, практичні заняття), згідно протоколу №12 засідання кафедри від 5.12.2024р.

5. Ефективність впровадження: Запропонована технологія розроблення мила дозволить розширити асортимент лікарських засобів.

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами вищої освіти на кафедрі аптечної та промислової технології ліків.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри аптечної
та промислової технології ліків
професор, доктор фармацевтичних наук



Жанна Полова

Продовж. дод. Г

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Проректор закладу вищої освіти з
наукової роботи Тернопільського
національного медичного
університету імені
І.Я.Горбачевського МОЗ України

Іван КЛІЩ
« 12 » 12 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу і технології лікарського препарату у формі мила для лікування та профілактики загострення псоріазу.
2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Г. Сковороди, 53; асп. І. В. Гончаров, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневецька.
3. Джерело інформації:
 - 3.1. Honcharov, I., Vyshnevskaya, L., & Bodnar, L. (2024). Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (5 (51), 47–54. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313702>
 - 3.2. Гончаров І. В., Вишневецька Л. І. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення. *Вісник Фармації*. 2023. 1(105). <https://doi.org/10.24959/nphj.23.103>
 - 3.3. Гончаров І. В., Вишневецька Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків. Харків : НФаУ, 2021. С. 96-99.
 - 3.4. Гончаров І. В., Вишневецька Л. І. Використання рослинних олій як основних компонентів при виготовленні мила. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VII Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р.). Х. : НФаУ. 2022. С. 322-324.
4. Впроваджено: в освітній процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків.
5. Ефективність впровадження: Запропонована технологія виготовлення мила дозволить розширити асортимент лікарських засобів. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами вищої освіти на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків.

Завідувачка кафедри
управління та економіки фармації
з технологією ліків



Наталія БЕЛЕЙ

Продовж. дод. Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького

доц. Ірина СОЛОНИНКО

« 19 » 12 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу і технології лікарського препарату у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Г. Сковороди, 53; асп. І. В. Гончаров, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1. Honcharov, I., Vyshnevskaya, L., & Bodnar, L. (2024). Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (51), 47–54. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313702>
 - 3.2. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення. *Вісник Фармації*. 2023. 1(105). <https://doi.org/10.24959/nphj.23.103>
 - 3.3. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків. Харків : НФаУ, 2021. С. 96-99.
 - 3.4. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Використання рослинних олій як основних компонентів при виготовленні мила. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VII Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р.). Х. : НФаУ, 2022. С. 322-324.
4. **Впроваджено:** В освітній процес кафедри технології ліків і біофармації при вивченні дисципліни «Технологія лікарських косметичних засобів» та вибіркової дисципліни «Методологія наукових досліджень за темою магістерської роботи (технологія ліків)».
5. **Термін впровадження:** 2024/2025 н.р.
6. **Ефективність впровадження:** Запропонована технологія розроблення мила дозволить розширити асортимент лікарських засобів. Результати наукових досліджень впроваджено з метою вдосконалення та оптимізації навчального процесу, зокрема розширення інформації про розробку нових лікарських та лікарських косметичних засобів.

Завідувач кафедри
технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького,
д. фарм. н., професор

Світлана БІЛОУС

Продовж. дод. Г

УЗГОДЖЕНО
Проректор науково-педагогічної
роботи та науки, проф.
Микола І. ЛИМЕНКО
«02» листопада 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу і технології лікарського препарату у формі твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Г. Сковороди, 53; асп. І. В. Гончаров, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1. Honcharov, I., Vyshnevskaya, L., & Bodnar, L. (2024). Research on the development of solid soap composition for the prevention and treatment of psoriasis relapse. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (5 (51), 47–54. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313702>
 - 3.2. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення. *Вісник Фармації*. 2023. 1(105). <https://doi.org/10.24959/nphj.23.103>
 - 3.3. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків. Харків : НФаУ, 2021. С. 96-99.
 - 3.4. Гончаров І. В., Вишневська Л. І. Використання рослинних олій як основних компонентів при виготовленні мила. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VII Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р.). Х. : НФаУ. 2022. С. 322-324.
4. **Впроваджено:** в освітній процес кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії.
5. **Ефективність впровадження:** Запропонована технологія розроблення мила дозволить розширити асортимент лікарських засобів.
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами вищої освіти на кафедрі фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії.

В. о. завідувачки кафедри
фармації, фармакології, медичної,
біоорганічної та біологічної хімії,
доцент



Олена ЛАРИЧЕВА