

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ МАЗІ НА ОСНОВІ РЕТИНОЇДІВ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТИТІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи
226Фм20(5,5з)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійної програми Фармація
Єлизавета МАЖУГО

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, д.фарм.н., професор
Катерина СЕМЧЕНКО

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри промислової технології ліків та
косметичних засобів, д. фарм. н., професор
Віта ГРИЦЕНКО

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженням з розроблення комплексного складу мазі на основі ретиноїдів для лікування дерматитів різної етіології.

Кваліфікаційна робота викладена на 52 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і 3^х додатків. Список літератури містить 29 джерел. Робота ілюстрована 16^{ма} рисунками та 3^{ма} таблицями.

Ключові слова: мазь, технологія, екстемпоральний, ретиноїди, дерматит.

ANNOTATION

Qualification work is devoted research on the development of complex composition of ointment based on retinoids for the treatment of dermatitis of different origin.

The qualification work is set out on 52 pages of typewritten text, consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references and 3 appendixes. The bibliography contains 29 sources. The work is illustrated with 16 figures and 3 tables.

Key words: ointment, technology, extemporaneous, retinoids, dermatitis.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАМІНІВ У ЛІКУВАННІ ДЕРМАТИТУ.....	8
1.1 Етіопатогенез дерматиту та частота його виявлення.....	8
1.2 Особливості лікування дерматиту алергічного та атопічного походження.....	11
1.3 Перспективи використання ретиноїдів для лікування дерматитів різної етіології.....	15
Висновок до розділу 1.....	23
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
2.1 Об'єкти дослідження.....	24
2.2 Методи дослідження.....	27
Висновки до розділу 2.....	29
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ МАЗІ НА ОСНОВІ РЕТИНОЇДІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТИТІВ.....	30
3.1 Аналіз вітчизняного ринку мазей на основі ретиноїдів.....	30
3.2 Обґрунтування складу мазі на основі ретиноїдів	32
3.3 Обґрунтування екстемпоральної технології мазі на основі ретиноїдів.....	40
Висновок до розділу 3.....	41
ВИСНОВКИ.....	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	44
ДОДАТКИ.....	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД – атопічний дерматит

АКД – алергічний контактний дерматит

ТГКС – Топічні глюкокортикостероїди

ТІК – Топічні інгібітори кальциневрину

ВСТУП

Актуальність. У медицині виділяють більше десятка видів дерматиту. Наприклад, за даними офіційної статистики, поширеність atopічного дерматиту в Україні становить близько 20 % населення, причому цей показник зростає серед дітей віком до 14 років.

Дедалі частіше реєструються дебюти atopічного дерматиту серед дорослих. Під впливом пандемії COVID-19 та війни частка тяжких і середньотяжких форм збільшилася з приблизно 20–25 % (2020 р.) до 30–35 % (2024 р.).

На частку алергічного контактного дерматиту серед усіх контактних дерматитів зараз припадає 20-30 %. Під час війни змінився спектр алергенів: зросла частота професійного алергічного контактного дерматиту у військовослужбовців (реакції на метали, паливо, синтетичні тканини) та на неякісні гуманітарні засоби.

Хоча існують дослідження, спрямовані на розробку та вивчення біодоступності супозиторіїв загалом, дані щодо дитячих лікарських форм залишаються обмеженими. Це підкреслює потребу в створенні дитячих супозиторіїв із максимально оптимізованими фармацевтичними характеристиками.

Екстемпоральні мазі дозволяють індивідуалізувати терапію, адаптуючи склад до потреб конкретного пацієнта, ступеня ураження та чутливості шкіри, що особливо важливо при хронічних дерматозах. Ретиноїди, як активні регулятори процесів регенерації та диференціації клітин, є перспективними компонентами для місцевого лікування, але їх застосування потребує делікатного підбору концентрацій та допоміжних речовин, чого часто не забезпечують промислові форми. Екстемпоральне виготовлення дає змогу створювати безпечніші, м'якші композиції з використанням натуральних олій та вітамінів, мінімізуючи подразнення та підвищуючи переносимість. У

сукупності це робить розробку таких мазей актуальною як з клінічної, так і з фармацевтичної точки зору, сприяючи розширенню доступних терапевтичних опцій для пацієнтів із дерматитами різної етіології.

Тому дане дослідження, яке спрямоване на розроблення складу полікомпонентної мазі для лікування різних типів дерматиту, що містить ретиноїди, є актуальним для фармації та медицини, в тому числі, практичної галузі.

Метою нашої роботи є розроблення складу полікомпонентної мазі для екстемпорального виготовлення на основі ретиноїдів для лікування дерматитів різної етіології.

Завдання дослідження

Для успішного досягнення поставленої мети дослідження були сформульовані та визначені наступні основні **завдання**:

- Проаналізувати сучасні наукові публікації щодо використання вітамінних засобів у лікуванні дерматитів різної етіології.
- Визначити перспективи використання та можливі обмеження ретиноїдів при лікуванні дерматитів різної етіології.
- Провести аналіз асортименту м'яких лікарських засобів на основі ретиноїдів групи АТС D10A D Ретиноїди для місцевого лікування акне.
- Провести аналіз екстемпоральної рецептури, що використовується у дерматологічній практиці.
- Провести дослідження з визначення оптимального складу полікомпонентної мазі на основі ретиноїдів для лікування дерматитів.

Об'єкт дослідження. Лікарська форма (мазь) та компоненти, зокрема, мазеві основи (ланолін, вазелін), активні фармацевтичні інгредієнти (ретинолу пальмітат, альфа-токоферолу ацетат, олія обліпихова, олія персикова, олія пихти), зразки полікомпонентної мазі з ретиноїдами.

Предмет дослідження. Дослідження з розробки оптимального складу полікомпонентної мазі на основі ретиноїдів та вивчення органолептичних властивостей зразків мазі.

Методи дослідження. Комплексний підхід до вирішення поставлених задач передбачав органолептичний (візуальний огляд, колір, запах), організаційно-економічний та статистичний спектр методів спрямованих на розроблення складу полікомпонентної мазі на основі ретиноїдів для лікування дерматитів різних типів.

Практичне значення отриманих результатів. Результати цього дослідження мають велике практичне значення для різних сторін: фармацевтичної галузі, особливо сектору екстемпорального виробництва, та медичної практики. Вони можуть сприяти створенню більш ефективних і безпечних лікарських засобів для лікування дерматиту різної етіології.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати дослідження, представлені в кваліфікаційній роботі, були опубліковані 2 тез доповідей та були представлені у вигляді усної та постерної доповідей (див. Дод. А, Б, В).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.

Кваліфікаційна робота викладена на 52 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і 3^х додатків. Список літератури містить 29 джерел. Робота ілюстрована 16^{ма} рисунками та 3^{ма} таблицями.

РОЗДІЛ 1

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАМІНІВ У ЛІКУВАННІ ДЕРМАТИТУ

1.1 Етіопатогенез дерматиту та частота його виявлення

Дерматити, зокрема атопічний (АД) та алергічний контактний дерматит (АКД), є одними з найпоширеніших захворювань шкіри у всьому світі та в Україні. Їхній етіопатогенез є комплексним і багатофакторним, що обумовлює необхідність постійного моніторингу епідеміологічної ситуації та глибшого вивчення механізмів розвитку, особливо у дорослої популяції, де ці патології часто мають хронічний та рецидивуючий перебіг [9, 21].

Атопічний дерматит — це хронічне рецидивуюче запальне захворювання шкіри, в основі якого лежить складна взаємодія генетичних, імунологічних, епітеліальних та навколишніх факторів (рис. 1.1).



Рис. 1.1 Атопічний дерматит

Наголошується на мутаціях філагрину (FLG), який є ключовим білком для цілісності шкірного бар'єру. Це призводить до підвищеної

трансепідермальної втрати води та полегшеного проникнення алергенів і патогенів. Дослідження останніх років підтверджують значну частоту таких мутацій у пацієнтів з АД в Україні.

Характерний дисбаланс у напрямку Th2-іммунної відповіді з підвищеною продукцією інтерлейкінів (IL-4, IL-13, IL-31). Ці цитокіни відповідають за запалення, свербіж та пригнічення синтезу ліпідів шкіри. У дорослих часто спостерігається змішана Th1/Th2/Th22 відповідь, що обумовлює більш стійкі та лікорозпирні форми захворювання [9, 26].

Колонізація шкіри *Staphylococcus aureus* відіграє ключову роль у підтримці запалення через виробництво суперантигенів, що посилюють імунну відповідь та пошкоджують епітелій.

Забруднення повітря, харчові алергени, стресові ситуації та кліматичні фактори виступають тригерами для загострення АД у генетично схильних осіб.

АКД (рис. 1.2) є реакцією гіперчутливості уповільненого типу (тип IV), що розвивається у сенсibiliзованих осіб після контакту з алергеном.



Рис. 1.2 Алергічний контактний дерматит

Після проникнення через шкіру низькомолекулярних гаптенів, вони зв'язуються з білками шкіри, утворюючи повноцінні антигени. Антиген-презентуючі клітини (клітини Лангерганса) презентують їх наївним Т-лімфоцитам у регіонарних лімфовузлах, що призводить до їх диференціації в алерген-специфічні Т-клітини пам'яті. При повторному контакті ці клітини запускають каскад запальної відповіді.

Серед дорослого населення України найчастішими алергенами, згідно з даними патч-тестування, є: нікель, ароматизатори, консерванти (наприклад, метілізотіазолінон), компоненти косметичних засобів та лікарських препаратів для місцевого застосування.

Епідеміологічні дані по Україні є фрагментарними, однак аналіз публікацій та даних державної статистики дозволяє скласти певну картину. Дослідження вказують, що поширеність АД серед дорослого населення України коливається в межах 3-7 %. Важливо відзначити, що все частіше діагностуються дебюти АД у дорослому віці (adult-onset AD), які можуть мати атипичний перебіг (Євтушенко та ін, 2023).

Загострення АД та АКД значно посилилися в період повномасштабної війни, що пов'язують з хронічним стресовим навантаженням, погіршенням якості життя, обмеженим доступом до медичної допомоги та, ймовірно, погіршенням екологічної обстановки в окремих регіонах.

Дані з дерматологічних відділень та центрів алергології свідчать, що частка АКД серед усіх контактних дерматитів у дорослих становить 20-30 %. Найчастіше уражаються особи з професійними ризиками (медичні працівники, будівельники, перукарі) та жінки, що пов'язано з більш активним використанням косметики [9, 13, 21].

Підкреслюється висока коморбідність АД з іншими atopічними захворюваннями, такими як алергічний риніт та бронхіальна астма, що ускладнює ведення пацієнтів і вимагає мультидисциплінарного підходу.

Існує проблема гіпо- та гіпердіагностики АД у дорослих через відсутність уніфікованих критеріїв для цієї вікової групи та схожість клінічних проявів з іншими дерматозами (наприклад, себорейним дерматитом, нуммулярною екземою).

1.2 Особливості лікування дерматиту алергічного та атопічного походження

Лікування АД та АКД є комплексним та ступеневим процесом, що базується на сучасних міжнародних консенсусних документах і клінічних настановах. Незважаючи на різну етіологію, обидва захворювання вимагають індивідуального підходу, що поєднує немедикаментозні методи, базисну терапію, протизапальні ліки та, у важких випадках, імуномодулюючу терапію.

Основним принципом лікування як АД, так і АКД є усунення провокуючих факторів та відновлення шкірного бар'єру [6, 13, 14].

Постійне та масове використання емолієнтів є основою лікування АД. Вони не лише зменшують сухість шкіри та свербіж, але й відновлюють ліпідний шар, зменшують транс-епідермальну втрату вологи та запобігають проникненню алергенів і мікробів. Сучасні рекомендації підкреслюють важливість вибору емолієнтів, що містять фізіологічні ліпіди (цераміди, холестерол, вільні жирні кислоти), а також засобів з кислим рН, що сприяє відновленню мікрофлори шкіри. Для пацієнтів з АКД емолієнти створюють захисну плівку, що зменшує контакт з потенційними алергенами.

При АД, необхідно ідентифікувати та обмежити контакт з інгаляційними (пилок, кліщі домашнього пилу), харчовими (у разі підтвердженої алергії) та контактними алергенами. Важливу роль відіграє контроль за навколишнім середовищем: підтримання оптимальної вологості та температури, використання одягу з м'яких натуральних тканин, уникання різких перепадів температур.

При АКД, ключовим елементом лікування та профілактики рецидивів є ідентифікація причинного алергену за допомогою патч-тестування та повне

його усунення з оточення пацієнта. Пацієнт повинен бути детально проінформований про альтернативні засоби без компонента, що викликає сенсibiliзацію, та про необхідність уважно вивчати склад косметики, побутової хімії та професійних матеріалів.

Місцеві засоби є препаратами першої лінії для купування гострих проявів обох дерматитів.

Топічні глюкокортикостероїди (ТГКС) залишаються «золотим стандартом» для лікування гострих загострень АД та АКД завдяки потужній протизапальній, протисвербіжній та імуносупресивній дії. Вибір потужності ТГКС залежить від віку пацієнта, локалізації та тяжкості ураження. Для обличчя, шиї та зон з тонкою шкірою рекомендують слабкі ТГКС (гідрокортизон), для тулуба та кінцівок – середньої потужності (мометазон, метилпреднізолон), а для товстої шкіри (долоні, підошви) та при стійких захворюваннях – потужні (бетаметазон, клобетазол). Для запобігання атрофії шкіри та інших побічних ефектів рекомендують курси лікування обмеженої тривалості та подальший перехід на проактивну терапію [3, 6, 9, 13, 14].

Таблиця 1. Потужність і основні показання до застосування ТКС			
Активність	Приклади	Основні показання	Ділянки, на яких слід уникати нанесення засобу
Надзвичайно висока	• Клобетазолу пропіонат, крем 0,05% • Дифлоразону діацетат, мазь 0,05%	• Полегшення тяжких запальних проявів і свербіння при запальних захворюваннях шкіри • Помірно тяжкі й тяжкі форми псоріазу (волосиста частина голови, бляшки)	Обличчя, пахви, пах, будь-які ділянки шкіри з атрофічними змінами або інфекційним процесом
Висока	• Бетаметазону дипропіонат, мазь 0,05% • Бетаметазону дипропіонат, крем 0,05% • Бетаметазону валерат, мазь 0,1% • Дифлоразону діацетат, крем 0,05% • Тріамцинолону ацетонід, мазь 0,1%	• Полегшення стероїдо-залежних дерматозів • Бляшковий псоріаз незначної та помірної тяжкості	Обличчя, пахви, пах, будь-які ділянки шкіри з інфекційним процесом
Помірна	• Гідрокортизону валерат, мазь 0,2% • Тріамцинолону ацетонід, крем 0,1% • Бетаметазону дипропіонат, лосьйон 0,02% • Бетаметазону валерат, крем 0,1% • Флуоциноніду ацетонід, крем 0,025% (Флуцинар®, ТОВ «Бауш Хелс») • Гідрокортизону бутират, крем 0,1% • Гідрокортизону валерат, крем 0,2%	• Полегшення стероїдо-залежних дерматозів	Уникати тривалого застосування на обличчі, пахвах, у паху, на будь-яких ділянках шкіри з інфекційним процесом
Низька	• Бетаметазону валерат, лосьйон 0,05% • Гідрокортизону ацетат, крем 1%	• Полегшення стероїдо-залежних дерматозів • Атопічний дерматит у дітей • Бляшковий псоріаз незначної та помірної тяжкості	Будь-які ділянки шкіри з інфекційним процесом. Безпечний для використання в дітей

Рис. 1.3 Потужність і основні показання до застосування ТКС

Топічні інгібітори кальциневрину (ТІК) (такролімус, пімекролімус) є альтернативою ТГКС, особливо для лікування чутливих ділянок шкіри та для проактивної терапії. Вони не викликають атрофії шкіри, що робить їх особливо цінними для тривалого застосування. Механізм їх дії полягає у вибіркового пригніченні активації Т-лімфоцитів та вивільненні цитокінів. ТІК ефективні для лікування як АД, так і АКД, зокрема, при резистентності до ТГКС. Найпоширенішим побічним ефектом є почервоніння та печіння в місці нанесення після початку застосування.



Рис. 1.4 Рекомендації щодо побудови схеми лікування АД

При недостатній ефективності місцевої терапії або при тяжкому перебігу захворювання застосовують системні препарати (рис. 1.4).

Хоча роль гістаміну в патогенезі АД є суперечливою, антигістамінні препарати (переважно II покоління – цетиризин, лоратадин, фексофенадин) широко використовуються для зменшення свербіжу, особливо в нічний час, що покращує сон пацієнта. При АКД їх ефективність обмежена, оскільки основний механізм розвитку не є гістамін-залежним [21].

Короткі курси системних ГКС (преднізолон) можуть бути призначені для швидкого контролю над тяжким загостренням АД або обширного АКД. Однак через ризик серйозних побічних ефектів при тривалому застосуванні їх

використання має бути обмеженим, і вони не рекомендовані для підтримуючої терапії.

При тяжкому, рефрактерному до стандартної терапії АД, застосовують системні імуносупресанти, такі як циклоспорін А, метотрексат, азатіоприн та мікофенолату мофетил. Циклоспорін А має найшвидший початок дії і часто використовується для індукції ремісії, тоді як метотрексат та азатіоприн можуть застосовуватися для тривалої підтримуючої терапії. Їх застосування вимагає ретельного моніторингу з боку лікаря через потенційну гепато- та нефротоксичність.

Останнє десятиліття стало ерою таргетної терапії для АД [6, 13].

Дупілумаб. Це моноклональна антитіло, що зв'язує субодиницю α рецептора інтерлейкіну-4 (IL-4), блокує сигнальні шляхи IL-4 та IL-13 – ключових цитокінів у патогенезі АД. Дупілумаб продемонстрував високу ефективність і безпеку у клінічних дослідженнях і затверджений для лікування середньотяжкого та тяжкого АД у дорослих та дітей. Він значно зменшує свербіж, тяжкість захворювання та покращує якість життя.

Інгібітори Янус-кіназ (JAK-інгібітори). Ці малі молекули (наприклад, упадацитиніб, аброцитиніб, тофацитиніб) перорального та місцевого застосування блокують внутрішньоклітинні шляхи передачі сигналу від численних цитокінів, залучених у патогенез АД. Вони пропонують швидкий початок дії та ефективність, порівнянну з дупілумабом. Однак їх довгострокова безпека, особливо щодо ризику інфекцій, тромбоемболічних ускладнень та злоякісних новоутворень, потребує подальшого вивчення. Місцеві форми JAK-інгібіторів (наприклад, руксолітиніб) є перспективними для лікування обмежених уражень при АД та АКД.

Ультрафіолетове опромінення (UVB-311 нм, UVA1, PUVA-терапія) є ефективним методом лікування середньотяжкого та тяжкого АД. Фототерапія має протизапальну, імуномодуючу та протисвербіжну дію. Вона особливо корисна для дорослих пацієнтів, у яких неможливо досягти контролю за

допомогою місцевих засобів. Фототерапія також може бути корисною при хронічному АКД.

Пацієнти з АД мають підвищений ризик розвитку бактеріальних (частіше *S. aureus*), вірусних (герпетична екзема) та грибкових інфекцій. При ознаках бактеріальної суперінфекції застосовують місцеві (мупіроцин, фузидієва кислота) або системні антибіотики, обрані з урахуванням чутливості збудника. Протівірусні препарати (ацикловір) призначають при розвитку герпетичної екземи.

Сучасне лікування АД базується на ступеневому підході, рекомендованому міжнародними керівними принципами:

1. Ступінь 1 (легкий перебіг): Емолієнти + «за потребою» ТГКС слабкої/середньої потужності або ТІК.

2. Ступінь 2 (середньотяжкий перебіг): Емолієнти + регулярне застосування ТГКС середньої потужності + ТІК для чутливих ділянок. Може розглядатися фототерапія.

3. Ступінь 3 (тяжкий перебіг): Емолієнти + потужні ТГКС + системна терапія (дупілумаб, імуносупресанти, JAK-інгібітори) + фототерапія.

Для АКД алгоритм лікування включає:

1. Усунення алергену – обов'язкова умова.
2. Гостра фаза: Потужні ТГКС на 2-3 тижні для швидкого зняття запалення. При везикуляції – холодні примочки.

3. Підтримуюча терапія: Відновлення бар'єру за допомогою емолієнтів. При частій реекспозиції алергену може розглядатися проактивна терапія ТІК [6, 13, 14].

1.3 Перспективи використання ретиноїдів для лікування дерматитів різної етіології

Ретиноїди – це природні та синтетичні аналоги вітаміну А (ретинолу), які відіграють фундаментальну роль у регуляції проліферації, диференціації кератиноцитів, імунних процесів у шкірі та апоптозу. Своєю назвою вони

зобов'язані специфічній присутності в сітківці ока (retina), де беруть участь у процесах фототрансдукції. З середини XX століття, коли була встановлена роль вітаміну А в нормованому дозріванні епітелію, ретиноїди стали інтенсивно досліджуватися та застосовуватися в дерматології. Нині вони є золотим стандартом у лікуванні таких захворювань, як вульгарні вугри, псоріаз, ихтіози, а також у практиці омолодження шкіри. Однак їхній потенціал у лікуванні дерматитів різної етіології, зокрема АД та АКД, залишається недостатньо вивченим і є предметом активних наукових дискусій [3, 14].



Рис. 1.5 Приклади професійних косметичних засобів на основі ретиноїдів

Ретиноїди класифікують за походженням та хімічною структурою на три покоління:

1. Перше покоління (неароматичні ретиноїди): До них належать природні ретиноїди, такі як ретинол, ретиналь, ретиноева кислота (третиноїн), а також його ізомер – ізотретиноїн. Останній є основним представником, який широко використовується системно для лікування тяжких форм вугрів.

2. Друге покоління (моноароматичні ретиноїди): Це синтетичні сполуки, створені шляхом заміни циклічної ланки молекули. Класичним представником є етретинат (та його активний метаболіт ацитретин), який застосовується переважно для лікування псоріазу та ихтіозу.

3. Третє покоління (поліароматичні ретиноїди): До них відносяться речовини, отримані шляхом подальшої модифікації структури, такі як тазаротен, адапален та бексаротен. Вони характеризуються вищою селективністю до певних підтипів ретиноїдних рецепторів, що дозволяє мінімізувати побічні ефекти [4, 6, 9].

Біологічна активність ретиноїдів реалізується через їхню взаємодію з ядерними рецепторами, які належать до надродини рецепторів, що зв'язуються з гормонами, вітамінами та стероїдами. Розрізняють два основних типи ретиноїдних рецепторів (RXR – ретиноїдні X-рецептори; RAR – рецептори ретиноевої кислоти), кожен з яких має три підтипи (α , β , γ). RXR утворюють гетеродимери з RAR, а також з рецепторами інших гормонів (наприклад, вітаміну D), що пояснює широкий спектр біологічних ефектів ретиноїдів.

Ключові механізми дії, актуальні для патогенезу дерматитів включають такі:

- Нормалізація диференціації кератиноцитів: Ретиноїди пригнічують надмірну проліферацію та сприяють нормальному дозріванню кератиноцитів, що особливо важливо при дерматитах, що супроводжуються гіперпроліферацією епідермісу та порушенням його бар'єрної функції.

- Імуномодуюча дія: Вони модулюють функцію Т-лімфоцитів, пригнічують продукцію провоспальних цитокінів (таких як IL-6, TNF- α) та хемокинів, а також впливають на функцію дендритних клітин. Це може мати терапевтичний ефект при запальних дерматозах, таких як АД.
- Пригнічення активності сальних залоз: Ця властивість є ключовою для лікування вугрів, але також може бути корисною при себорейному дерматиті.
- Стимуляція синтезу компонентів екстрацелюлярного матриксу: Ретиноїди підвищують синтез колагену та глікозаміногліканів, що сприяє відновленню структури шкіри.

Застосування ретиноїдів при АД є найбільш вивченим для системних форм, призначених для лікування тяжких, рефрактерних випадків [4, 6, 9].

Алітретиноїн (9-цис-ретиноева кислота): Цей системний ретиноїд, агоніст RXR і RAR рецепторів, був схвалений в Європі для лікування тяжкого хронічного АД у дорослих, резистентного до стандартної терапії. Клінічні дослідження продемонстрували значне зменшення індексів тяжкості захворювання (наприклад, SCORAD) у пацієнтів, які отримували алітретиноїн. Його ефективність пов'язують з потужною імуномодуючою дією, здатністю пригнічувати активацію Т-клітин та вироблення IgE.

Ізотретиноїн: Історично використовувався off-label при тяжкому АД. Дослідження показують змішані результати: частина пацієнтів демонструє значне покращення, тоді як у інших може спостерігатися загострення захворювання, особливо на початку терапії. Це пов'язують з його здатністю спочатку викликати сухість шкіри [2].

Топічні ретиноїди (адапален, тазаротен): Їхнє застосування при АД обмежене через потенційно дратівливу дію, що може погіршити стан при порушеному шкірному бар'єрі. Однак дослідження на тваринних моделях та окремі клінічні спостереження вказують на те, що низькоконцентровані форми або нові ліпідні носії можуть покращити бар'єрну функцію та мати

протизапальний ефект, що відкриває перспективи для подальших досліджень (рис. 1.6) [4, 12, 15, 16].

Ретиноїди використовуються в косметичних і дерматологічних процедурах догляду за шкірою			
	Функції/механізм дії	Застосування в косметології та дерматології	Покоління
Retinol (all-trans retinol)	Пригнічує експресію колагенази та MMP; стимулює синтез колагену 1 типу і ГАГ	Процедури проти зморшок, покращення текстури, диспигментації, сухості та тонких зморшок	Перше покоління, слабший ретиноїд
Retinoic acid (all-trans retinoic acid, tretinoin)	Стимулює процес розмноження клітин епідермісу, прискорює виведення шкірного сала, що залишилися в протоках, тим самим зменшуючи запалення в сальних залозах; послаблює зв'язки між клітинами рогового шару і пригнічує кератоз	Акне, псоріаз, хронічне запалення волоссяних фолікулів і сальних залоз, фотостаріння, пілінги для відновлення поверхні, актинічний кератоз/передраки та актинічний лентигін, мелазма, бородавки, чорний акантоз	Перше покоління
Retinyl esters (retinyl acetate and palmitate)	Спочатку перетворюється на ретинол шляхом розщеплення складногофірного зв'язку, а потім перетворюється на ретиноеву кислоту, стимулює проліферацію епідермальних клітин, регулює шкірне сало.	Антиоксидант, зморшки, стабілізуючі властивості	RAR β/γ селективний
Retinaldehyde	Спочатку окислюється до ретиноевої кислоти ретинальдегіддегідрогеназою (наприклад, RALDH2) або деякими ферментами сімейства CYP, а потім стимулює проліферацію клітин епідермісу.	Стабілізуючі властивості, зморшки, текстура	Перше покоління
Adapalene (naphthalenecarboxylic acid)	Змінює експресію генів і синтез мРНК; є сильним модулятором кератинізації клітин волоссяного фолікула, модифікує метаболізм кератиноцитів, посилює їх проліферацію, таким чином, має кератолітичну дію	Acne vulgaris, фотопшкодження та старіння шкіри, актинічний кератоз/передракові захворювання та актинічний лентигін	Третє покоління RAR β/γ селективний, потужний. Більш хімічно стабільний, менш фотолабільний і більш ліпофільний
Tazarotene	Рецептор-специфічний ретиноїд регулює маркери диференціації кератиноцитів, проліферації кератиноцитів і запалення. Блокує активність орнітиндекарбоксилази та зменшує проліферацію та гіперплазію клітин.	Acne vulgaris, псоріаз, хронічне фотопшкодження шкіри, фотозахист від сонячного світла	Проліки тазаротенової кислоти. Третє покоління. Селективний до RAR- α і RAR- γ , але не до RXR. Більш потужна комедолітична активність
Trifarotene	Зменшує епідермальну диференціацію/проліферацію, кератинізацію та апоптоз	Комедоліз збільшує товщину епідермісу, покращує текстуру шкіри, депігментуючий ефект, протизапальні ліки, Пластинчастий іхтіоз, Acne vulgaris	Чистий і потужний агоніст RAR- γ . Жодної активності на RXR

Рис. 1.6 Використання ретиноїдів у косметичних та дерматологічних процерупах догляду за шкірою

Дані щодо ефективності ретиноїдів при АКД є обмеженими і, головним чином, базуються на експериментальних моделях.

Дослідження *in vitro* та на тваринах продемонстрували, що ретиноїди можуть пригнічувати фазу сенсibiliзації при АКД, модулюючи функцію антиген-презентуючих клітин Лангерганса та зменшуючи експресію молекул головного комплексу гістосумісності II класу.

Однак у клінічній практиці системні ретиноїди рідко використовуються для лікування АКД. Топічні форми можуть викликати подразнення, що ускладнює їх застосування в гострій фазі. Перспективи можуть бути пов'язані з розробкою нових, менш дратівливих форм або з комбінованою терапією.

Себорейний дерматит: Топічні ретиноїди, зокрема адапален, демонструють ефективність завдяки здатності нормалізувати процес кератинізації в області сальних залоз та мати протизапальну дію. Дослідження порівнювали ефективність гелю адапалену 0.1% із плацебо та продемонстрували значне зменшення лущення, еритеми та свербіжу [12].

Пероральний дерматит: Лікування перорального дерматиту є складним завданням. Системний ізотретиноїн у низьких дозах продемонстрував високу ефективність у пацієнтів з рецидивуючим або стійким до інших методів лікування пероральним дерматитом [15-17].

Переваги ретиноїдів.

Висока ефективність при тяжких формах. Системні ретиноїди (алітретиноїн, ізотретиноїн) часто є препаратами останньої лінії для пацієнтів з тяжким АД, які не відповідають на стандартну імуносупресивну терапію.

Неімуносупресивна дія. На відміну від циклоспорину або метотрексату, ретиноїди не викликають генералізованої імуносупресії, що знижує ризик серйозних інфекцій.

Тривалий ефект після відміни. Для деяких пацієнтів характерна тривала ремісія після завершення курсу лікування.

Недоліки та побічні ефекти ретиноїдів (рис. 1.7).



Рис. 1.7 Косметичні побічні ефекти ретиноїдів

Тератогенність: Це найсерйозніше обмеження для системних ретиноїдів. Всі вони мають категорію X для вагітності. Прийом під час вагітності з високою ймовірністю призводить до важких вроджених вад розвитку плода (порушення ЦНС, серця, вушних раковин та ін.) [10]. Це вимагає обов'язкового використання надійної контрацепції до, під час та протягом місяця (для ізотретиноїну) або навіть 3 років (для ацитретинолу) після закінчення лікування.

Муко-кутанні побічні ефекти: Найпоширеніші ефекти, що зустрічаються практично у всіх пацієнтів. До них належать хейліт, сухість шкіри та слизових, епістаксис, кон'юнктивіт, підвищена чутливість до сонячного світла.

Вплив на опорно-руховий апарат: Можливі міалгії, артралгії, больові відчуття в спині. При тривалому застосуванні високих доз може розвиватися дифузний ідіопатичний гіперостоз скелета (DISH).

Гіперліпідемія: Збільшення рівня тригліцеридів та холестерину в крові потребує регулярного моніторингу ліпідного профілю.

Гепатотоксичність: Можливе підвищення рівня печінкових ферментів, що вимагає контролю функції печінки.

Психіатричні побічні ефекти: Існують суперечливі дані щодо зв'язку між ізотретиноїном та депресією, однак пацієнтів необхідно попереджати про таку можливість і проводити моніторинг психічного стану [1, 8, 20].

Через високий ризик тератогенності застосування системних ретиноїдів у жінок, здатних до зачаття, супроводжується строгими протоколами безпеки, які включають:

1. Обов'язкове використання двох методів контрацепції (часто гормональної + бар'єрної) за місяць до, протягом усього курсу та протягом обов'язкового періоду після його закінчення (від 1 до 36 місяців залежно від препарату).

2. Реєстрація в обов'язковій програмі відстеження вагітності (наприклад, iPLEDGE для ізотретиноїну в США та аналогічні програми в інших країнах).

3. Щомісячне тестування на вагітність перед отриманням рецепта на чергову упаковку препарату.

Для пацієнток, які планують вагітність, або для тих, хто не може дотримуватися строгих правил контрацепції, системні ретиноїди не є варіантом лікування. В цьому випадку розглядаються альтернативні методи:

Циклоспорін А: Швидкий початок дії, але обмежений термін застосування через нефротоксичність.

Метотрексат: Ефективний, але вимагає ретельного моніторингу та також є тератогенним.

Мікофенолату мофетил: Може бути варіантом, але також має тератогенний потенціал.

Дупілумаб: Біологічний препарат, який не має тератогенного ефекту (категорія В) і є безпечнішим вибором для жінок репродуктивного віку.

Фототерапія: Безпечний метод, який може бути використаний під час вагітності [1, 8, 17, 20].

Висновки до розділу 1

1. Останні 5 років характеризуються стабільно високою поширеністю atopічного та алергічного дерматиту серед дорослого населення України. Етіопатогенез цих захворювань залишається складним, із залученням генетичних, імунних та екологічних чинників. Сучасна ситуація в країні (військові дії, міграція) суттєво впливає на перебіг та частоту виявлення дерматитів, збільшуючи навантаження на систему охорони здоров'я та обумовлюючи потребу в розробці нових ефективних і безпечних засобів лікування, зокрема місцевих препаратів на основі ретиноїдів.

2. Сучасне лікування atopічного та алергічного контактного дерматиту є комплексним і динамічним процесом. Воно базується на поєднанні немедикаментозних заходів (емолієнти, усунення тригерів) з активною протизапальною терапією, яка варіюється від місцевих засобів (ТГКС, ТІК) до системних препаратів, включаючи найсучасніші біологічні та маломолекулярні агенти. Ключ до успіху полягає в індивідуалізації лікування згідно з тяжкістю перебігу, локалізацією уражень, коморбідністю та способом життя пацієнта, що дозволяє досягти стійкого контролю над захворюванням та значно покращити якість життя хворих.

3. Ретиноїди залишаються потужним інструментом в арсеналі дерматолога для лікування тяжких і рефрактерних форм дерматитів, зокрема atopічного. Алітретиноїн є єдиним схваленим системним ретиноїдом для цієї патології, що підтверджує його клінічну цінність. Основні перспективи пов'язані з розробкою нових, більш селективних ретиноїдів третього та майбутніх поколінь, які матимуть менший профіль побічних ефектів; вдосконаленням систем доставки для топічних ретиноїдів (наноемульсії, ліпосоми), що дозволить зменшити подразнення та підвищити ефективність при збереженні бар'єрної функції шкіри; проведенням масштабних клінічних досліджень** для визначення місця ретиноїдів в терапії різних підтипів дерматитів у порівнянні з сучасними біологічними препаратами.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

При дослідженні фармацевтичного ринку м'яких лікарських препаратів на основі ретиноїдів об'єктом виступив існуючий асортимент, наведений у Державному реєстрі лікарських засобів України [24].

Ретинолу пальмітат (USP29–NF24, Vitamin A Palmitate, рис. 2.1) – жовта або жовтогаряча в'язка рідина чи напівтверда маса, чутлива до світла та кисню. Нерозчинний у воді, добре розчинний у жирах та органічних розчинниках. Використовується як жиророзчинний вітамін А у дерматологічних та косметичних засобах.



Рис. 2.1 Ретинолу пальмітат

Альфа-токоферолу ацетат (ЄФ 7.0, α -Tocopheryl acetate, рис. 2.2) – прозора, безбарвна або жовтувато-коричнева в'язка олійна рідина. Практично нерозчинний у воді, добре розчинний у жирах, ацетоні, етанолі. Стійкіша форма вітаміну Е, застосовується як антиоксидант і дерматопротектор.

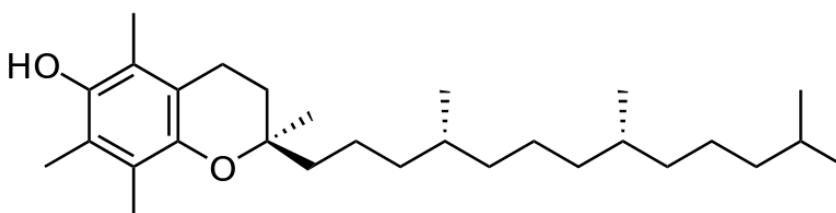


Рис. 2.2 Альфа-токоферолу ацетат

Олія обліпихова (рис. 2.3) – оранжево-червона олія з характерним запахом, багата на каротиноїди, токофероли, поліненасичені жирні кислоти. Має виражені регенеративні, протизапальні та антиоксидантні властивості.



Рис. 2.3 Олія обліпихова

Олія пихти (ЄФ, загальна монографія “Essential oils”, рис. 2.4) – прозора, безбарвна або злегка жовтувата летка олія з характерним хвойним запахом. Містить монотерпени (α -пінен, β -пінен, лімонен). Використовується як антисептичний та ароматизувальний компонент.



Рис. 2.4 Олія пихти

Олія персикова (рис. 2.5) – світло-жовта рідина зі слабким запахом, отримана з ядра кісточок персика. Містить олеїнову та лінолеву кислоти. Легка, добре всмоктується, використовується як пом'якшувальна та основа для дерматологічних засобів.



Рис. 2.5 Олія персикова

Ланолін безводний (USP, Lanolin; ЄФ, Lanolinum anhydricum, рис. 2.6) – густа, в'язка маса від світло-жовтого до коричнювато-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом. Нерозчинний у воді, здатний поглинати до 150% води, утворюючи м'які емульсії. Використовується як емомент і емульгатор у мазевих основах.



Рис. 2.6 Ланолін безводний

Вазелін (ДФУ 2.2, стор. 101, рис. 2.7) – очищена суміш напівтвердих вуглеводнів з нафти. Білий або жовтуватий, жирний на дотик, без запаху. Нерозчинний у воді, плавиться при 38–60 °С. Використовується як гідрофобна мазева основа та оклюзивний захисний компонент.



Рис. 2.7 Вазелін

Усі АФІ, екціпієнти та реактиви, що використовувались, відповідали вимогам відповідної нормативної документації та мали належний термін придатності [5, 7, 18, 19, 22, 23].

2.2 Методи дослідження

Зовнішній вигляд

Оцінку мазевих зразків проводили відповідно до їх органолептичних показників: кольору, запаху, поверхні тощо.

Зовнішній вигляд отриманих мазевих зразків оцінювали згідно загальної статті на лікарську форму «М'які лікарські засоби для наскірного застосування» (ДФУ, вид. 2, Т. 1, с. 1098).

Однорідність

Визначення однорідності мазевих зразків контролювали візуально відповідно до загальноприйнятої статті «М'які лікарські засоби для

нашкірного застосування» (ДФУ, вид. 2, Т. 1, с. 1098). У всій масі не повинно бути видимих часточок, грудочок, кристалів чи розшарування. Консистенція має бути рівномірною, без зернистості, а при нанесенні — гладкою та без відчутних включень.

Економічний аналіз

При проведенні аналізу ринку користувались загальновідомими методами математичного та статистичного аналізу [27-29].

Статистичний аналіз результатів дослідження (ДФУ 2.1., розділ 5.3).

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили відповідно до вимог ДФУ 2.1, розділ 5.3.

Висновки до розділу 2

1. Описано об'єкти дослідження, що використовувалися в експериментальній частині роботи з розроблення складу полікомпонентної мазі на основі ретиноїдів, зокрема властивості активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин.

2. Вибрані і описані методики та вимоги фармакотехнологічних, економічних та статистичних методів, що використовуються в експериментальній частині.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ МАЗІ НА ОСНОВІ РЕТИНОЇДІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТИТІВ

3.1 Аналіз вітчизняного ринку мазей на основі ретиноїдів

Аналіз асортименту м'яких лікарських засобів на основі ретиноїдів групи АТС D10A D Ретиноїди для місцевого лікування акне показав, що до цієї групи відносять 8 засобів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Лікарські препарати групи АТС D10A D Ретиноїди для місцевого лікування акне

Назва	Виробник	Лікарська форма
1	2	3
АЛЬТРЕНО™	Бауш Хелс Компаніс Інк. (заявник ТОВ "БАУШ ХЕЛС", Україна)	лосьйон, 0,05 %; по 45 г у тубі; по 1 тубі в картонній коробці
ДЕРИВА ВОДНИЙ ГЕЛЬ	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Індія	гель, 1 мг/г по 15 г у тубі; по 1 тубі в картонній коробці
АКЛІФ	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА, Франція (заявник Галдерма СА, Швейцарія)	крем 0,005 %; по 30 г крему у контейнері; по 1 контейнеру в картонній коробці
ДЕРИВА С МС	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Індія (заявник Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Індія)	гель по 15 г у тубі; по 1 тубі в картонній коробці

Завершення табл .3.1

1	2	3
ЕФФЕЗЕЛ	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА, Франція (заявник Галдерма СА, Швейцарія)	гель по 5 г, 15 г, 30 г гелю у тубі; по 1 тубі в картонній коробці; по 15 г, 30 г гелю у контейнері; по 1 контейнеру в картонній коробці
ЕФФЕЗЕЛ ФОРТЕ	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА, Франція (заявник Галдерма СА, Швейцарія)	гель, по 30 г гелю у контейнері, по 1 контейнеру в картонній коробці
БЕЛАКНЕ® ДУО	Белупо, ліки та косметика, д.д., Хорватія	гель, 1 мг/г + 25 мг/г; по 30 г у тубі та картонній пачці; по 30 г у флаконі з безповітряною помпою та картонній пачці
ДЕРИВА С ГЕЛЬ	Гленмарк Фармасьютікалз Лтд., Індія	гель по 15 г у тубі; по 1 тубі в картонній коробці

Як видно з табл. 3.1, лише у одного засобу (АЛЬТРЕНО™) заявником виступає компанія з України, тоді як інші 7 засобів мають закордонне походження як за місцем виробництва, так і за заявником. Це відповідає 87,5 %.

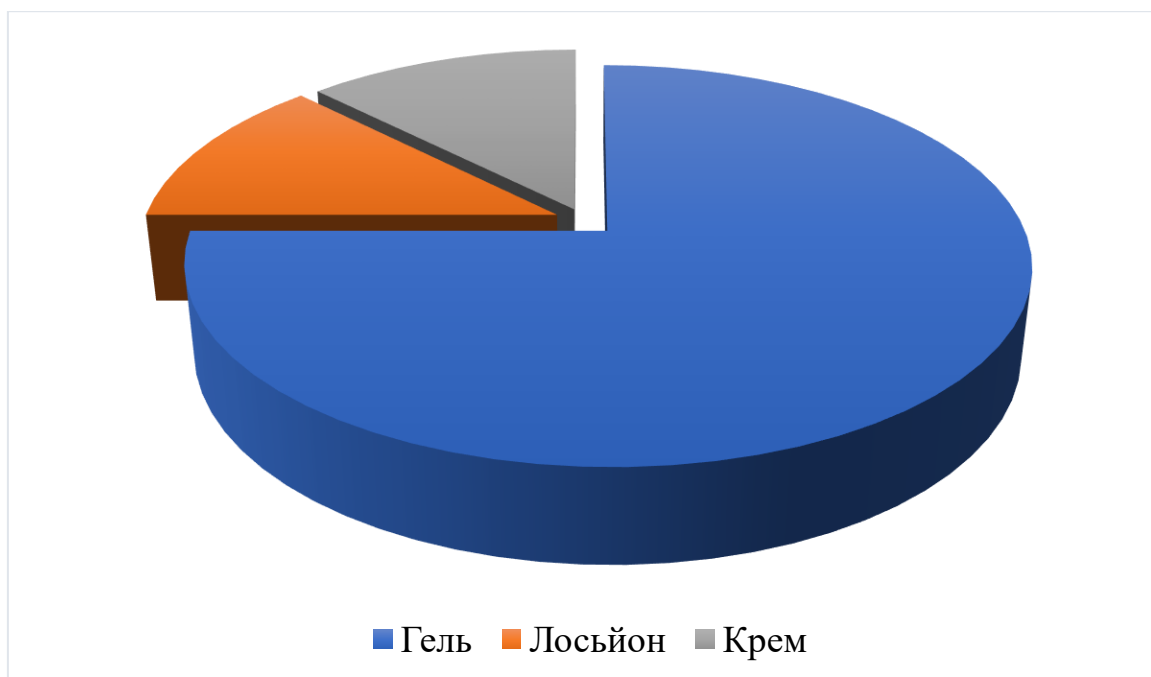


Рис. 3.1 Розподіл асортименту препаратів групи АТС D10A D Ретиноїди для місцевого лікування акне за лікарськими формами

Як вид з рис. 3.1, за лікарськими формами досліджуваний асортимент поділяється на гелі (75,0 %), лосьйон та крем (по 12,5 %). Отже, виходячи з отриманих результатів можна зробити висновок, що розроблення нових м'яких лікарських засобів на основі ретиноїдів для лікування акне та інших дерматитів є актуальним завданням фармації, адже існуючий асортимент саме лікарських засобів досить вузький та представлений засобами закордонного виробництва.

3.2 Обґрунтування складу мазі на основі ретиноїдів

При розробці складу мазі для лікування дерматитів різної етіології на основі ретиноїдів першим етапом дослідження провели аналіз екстемпоральної рецептури. За основу взяли дані з сайту «Аптеки медичної академії» <https://ama.dp.ua/services/production/extemporal/p1/>. Аналізували рецепти м'яких лікарських форм, які за своїми показаннями до застосування відповідають темі, що досліджується. Всього було проаналізовано 6 рецептів (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вибірковий аналіз рецептури МЛФ «Аптеки медичної академії»

№	Склад пропису		Активність АФІ
1	2		3
1	R p :	Benzylpenicillini natrii 150 000 ED Laevomycetini 2,5 Sol. Pyridoxini h/chl. 5% - 0.2 ml Riboflavini 0.01 Thiamini chloridi 0.05 Susp. hydrocortisoni 2.5% - 2.5ml Basis unguenti 47,3	Бензилпеніциліну натрієва сіль – протимікробна Хлорамфенікол – антисептична Рибофлавін – репаративна Тіаміну хлорид – антиоксидантна Гідрокортизон – протизапальна (ГКС)
	D . S . :	Наносити на уражену ділянку __ раз в день.	
	M f :	unguentum	
2	R p :	Olei Hippophaeae 1,5 Tincturae Calendulae 3,0 Tincturae Schizandrae 3,0 Olei Abiesis 1,0 Mentholi 0,2 Lanolini 6,0 Cerae flavae 5,5 Olei Olivi 30.0	Олія обліпихова – протизапальна Настоянка календули – антисептична Настоянка лимонника – зменшує жирність шкіри Олія пихти – антисептична Ментол – охолоджуюча, антисептична
	D . S . :	Наносити на уражену ділянку __ раз в день.	
	M f :	unguentum	

Продовження табл. 3.2

1	2		3
3	Rp:	Olei Hippophaeae 10ml Laevomycetini 0.3 Methyluracili 2.0 Glycerini 3.0 Basis unguenti 35.0	Олія обліпихова – протизапальна Хлорамфенікол – антисептична Метилурацил – протимікробна
	D.S.:	Наносити на уражену ділянку ___ раз в день.	
	Mf:	unguentum	
4	Rp:	Sol. Retinoli acetatis ol. 3.44% - 2.5 Sol. Tocopheroli acetatis ol. 5% - 2.5 Olei Persicorum 7.5 Aquae purificatae 7.5 Lanolini 15.0	Розчин ретинолу ацетату – репаративна Розчин токоферолу ацетату – репаративна, антиоксидантна
	D.S.:	Наносити на уражену ділянку ___ раз в день.	
	Mf:	unguentum	
5	Rp:	Ichthyoli 10.0 Acidi salicylici 0.2 Boli albae 5.0 Zinci oxydi 4.0 Amyli 2.5 Vaselini 38.3	Іхтіол – антисептична Кислота саліцилова – кератолітична Глина біла – підсушуюча Цинку оксид – антисептична, протизапальна
	D.S.:	Наносити на уражену ділянку ___ раз в день.	
	Mf:	unguentum	

1	2		3
6	Rp:	Olei Persicorum 10.0 Lanolini 10.0 Aquae purificatae 10.0 Olei Rosae gutt. II	Олія персикова – пом'якшувальна Олія розова – пом'якшувальна, захисна
	D.S.:	Наносити на уражену ділянку __ раз в день.	
	Mf:	crem	

Як видно з табл. 3.2, у складі багатьох засобів присутні речовини природного походження. Оскільки засіб, який нами розробляється, буде орієнтований на використання протягом 2-4 тижнів, введення до складу гідрокортизону є недоцільним.

Антибактеріальні та сульфаніламідні засоби, такі як бензилпеніциліну натрієва сіль та хлорамфенікол, також мають обмеження у тривалості застосування і найбільше підходять для лікування патологій інфекційного походження.

АФІ, що підсушують шкіру – глина біла та цинку оксид – при тривалому використанні можуть викликати сухість шкіри. Кератолітичний засіб – кислоту саліцилову – також слід рекомендувати лише при певних станах.

Отже, для забезпечення комплексної дерматопротекторної, протизапальної, протизудної, регенеруючої, зволожуючої та пом'якшувальної дії в якості АФІ запропоновано використати здебільшого засоби рослинного походження у поєднанні з вітамінними (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Перспективні АФІ для розробки мазі для лікування дерматитів
різної етіології на основі ретиноїдів**

АФІ	Потенційна дія у складі мазі
Ретинолу пальмітат (віт. А)	Стабільна форма вітаміну А, стимулює оновлення шкіри, відновлення, живлення і пом'якшення шкіри
Альфа-токоферолу ацетат (віт. Е)	Антиоксидант, сприяє утриманню вологи шкіри, має заспокійливу та регенераційну дію
Олія обліпихова	Антиоксидант, має регенераційну та помірну антисептичну дію
Олія піхти	Проявляє антисептичну, протизапальну, знеболюючу та регенеративну дію
Олія персикова	У складі мазей діє як пом'якшувальний, зволожувальний та регенеративний компонент, що живить шкіру, знімає подразнення та сприяє її відновленню.
Ланолін	Емомент, має регенеруючу дію. допомагає доставляти активні речовини у глибші шари шкіри.
Вазелін	Має оклюзійний ефект (створює захисний бар'єр, що запобігає втраті води), створює захисний бар'єр.

Було виготовлено та досліджено органолептичні показники 4 зразків мазі для лікування дерматитів різної етіології на основі ретиноїдів (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Модельні зразки мазі для лікування дерматитів різної етіології на основі ретиноїдів

АФІ	Кількість, мас. %			
	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4
Ретинолу пальмітат (розч. 5 %), 1,0 г дорівнює 50 мг чистого АФІ (близько 50 000 МО)	1,0	1,0	1,0	1,0
Альфа- токоферолу ацетат (розч. 5 %)	7,0	7,0	7,0	7,0
Олія обліпихова	3,0	4,0	3,0	4,0
Олія піхти	2,0	2,0	2,0	2,0
Олія персикова	10,0	15,0	20,0	25,0
Ланолін	10,0	15,0	20,0	25,0
Вазелін	67,0	56,0	47,0	36,0
Усього:	100,0	100,0	100,0	100,0

Отримані зразки виготовляли за загальними правилами аптечної технології ліків. Обрані компоненти є взаємнорозчинними, отже, мазь є гомогенною за своїм типом.

Зразки мазі досліджували за органолептичними показниками (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Органолептичні показники модельних зразків мазі для лікування дерматитів різної етіології на основі ретиноїдів

Показник	Зразок			
	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4
Однорідність	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна
Колір	Помаранчева	Помаранчева	Помаранчева	Помаранчева
Запах	Специфічний, із слабкою нотою піхти	Специфічний, із слабкою нотою піхти	Специфічний, із слабкою нотою піхти	Специфічний, із слабкою нотою піхти
Консистенція	М'яка, пластична, легко наноситься на шкіру	М'яка, пластична, легко наноситься на шкіру, трохи рідка	Занадто рідка	Занадто рідка

Як видно з табл. 3.5, зразки 3 та 4 мають незадовільну консистенцію, що може призводити до розтікання мазі та незручності її нанесення. Зразки 1 та 2 мають хороші органолептичні показники, але зразок 2 має рідшу консистенцію, що при високих температурах може спричинити незручність нанесення. Отже, оптимальні органолептичні показники має зразок 1, який і було взято за основу для проведення подальших досліджень.

Так, було зроблено розрахунки для приготування 35,0 г мазі для лікування дерматитів різної етіології на основі ретиноїдів (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Склад мазі для лікування дерматитів різної етіології на основі
ретиноїдів**

АФІ	Кількість, г
Ретинолу пальмітат (розч. 5 %), 1,0 г дорівнює 50 мг чистого АФІ (близько 50 000 МО)	0,35
Альфа-токоферолу ацетат (розч. 5 %)	2,45
Олія обліпихова	1,05
Олія піхти	0,7
Олія персикова	3,5
Ланолін	3,5
Вазелін	23,45
Усього:	35,0

Отримана мазь помаранчевого кольору, однорідна, зі специфічним запахом із слабкою нотою піхти, м'яка, пластична, легко наноситься на шкіру (рис. 3.2).



Рис. 3.2 Мазь для лікування дерматитів різної етіології на основі
ретиноїдів запропонованого складу

3.3 Обґрунтування екстемпоральної технології мазі на основі ретиноїдів

З метою впровадження розробленої мазі полікомпонентного складу до асортименту екстемпоральних засобів, нами було розроблено технологію на основі загальних правил фармацевтичної технології [10, 11, 25].

У порцеляновій чашці змішують олію персикову та оліє обліпихи. Потім додають олійні розчини ретинолу пальмітату 5 % та альфа-токоферолу ацетату 5 %. До отриманого олійного розчину додають частинами ланолін водний та вазелін, ретельно перемішують до однорідності. Потім додають олію піхти і ретельно перемішують.

Отриману мазь переносять у контейнер для відпуску (банку скляну), закривають кришкою та оформлюють етикеткою «Зовнішнє», додатковими написами «Берегти від дітей», «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці».

Виходячи з загальноприйнятих рекомендацій до АФІ у складі мазевих лікарських форм, нами були сформовані такі рекомендації до застосування мазі запропонованого складу: мазь слід наносити на пошкоджені шкірні покриви двічі на добу. Загальний курс терапії може складати 2-4 тижні. При сильному лущенні — можливе накладання оклюзійної пов'язки. Засіб показаний для лікування дерматитів різної етіології, в т.ч. атопічного, контактного та алергічного, нейродератиту, екземи та псоріазу (у фазі ремісії) тощо.

Оскільки до складу препарату входить ретинол та інші високоактивні АФІ, дану мазь не можна використовувати при вагітності, гострих запальних процесах шкіри та гіпервітамінозах. Також, слід з обережністю використовувати або обмежити використання при одночасній терапії з іншими лікарськими засобами, що містять ретиноїди. Мазь не можна наносити на слизові оболонки та відкриті рани чи язви.

Висновки до розділу 3

1. Аналіз вітчизняного ринку м'яких лікарських засобів на основі ретиноїдів показав, що асортимент є обмеженим і включає лише 8 препаратів, з яких 87,5 % мають іноземне походження, а українським заявником представлений лише один засіб. Переважна частка продукції припадає на гелі (75 %), тоді як лосьйон і крем займають по 12,5 %, що свідчить про низьку різноманітність лікарських форм. Отримані дані підкреслюють актуальність розроблення нових вітчизняних м'яких препаратів на основі ретиноїдів для лікування акне та дерматитів, оскільки нинішній ринок є вузьким і залежним від імпортерів виробників.

2. У ході аналізу екстемпоральної рецептури м'яких лікарських форм для лікування дерматитів було встановлено, що значна частина традиційних прописів містить антибактеріальні, гормональні або підсушувальні компоненти, непридатні для тривалого застосування, тоді як засоби рослинного походження та вітамінні АФІ є більш безпечними та універсальними. На основі цього для створення мазі з комплексною дерматопротекторною, протизапальною, регенеруючою та зволожувальною дією було обрано комбінацію ретинолу пальмітату, токоферолу ацетату та натуральних олій. Дослідження чотирьох модельних зразків показало, що лише зразок 1 має оптимальні органолептичні властивості — однорідність, приємну консистенцію та стабільність, тому саме він був використаний для подальшої розробки, у результаті чого отримано м'яку, пластичну, однорідну мазь помаранчевого кольору зі слабкою нотою піхти.

3. З метою розширення асортименту екстемпоральних м'яких лікарських засобів нами було розроблено технологію на основі загальних правил фармацевтичної технології для розробленого складу полікомпонентної мазі на основі ретиноїдів для лікування дерматитів різної етіології.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз епідеміологічної ситуації в Україні за останні п'ять років свідчить про стабільно високу поширеність atopічного та алергічного дерматиту серед дорослого населення, що зумовлено складним багатофакторним етіопатогенезом, у якому поєднуються генетичні, імунні та екологічні чинники. Додатковим обтяжувальним фактором виступають сучасні соціально-політичні умови — військові дії, внутрішня міграція, хронічний стрес, зміна умов проживання, — які сприяють загостренню перебігу дерматитів та збільшують кількість звернень до дерматологів. У таких умовах особливо актуальною є розробка нових безпечних і ефективних місцевих засобів, зокрема на основі ретиноїдів, які здатні забезпечити комплексний вплив на бар'єрну функцію шкіри, процеси регенерації та запалення.

2. Сучасні підходи до лікування atopічного та алергічного контактного дерматиту передбачають багаторівневу, індивідуалізовану терапію, що включає як немедикаментозні заходи (емолієнти, уникнення тригерів), так і широкий спектр фармакологічних засобів — від топічних глюкокортикостероїдів і інгібіторів кальциневрину до системних препаратів, включаючи біологічні агенти та маломолекулярні інгібітори. Така різноманітність терапевтичних стратегій підкреслює необхідність створення нових місцевих препаратів, які поєднували б високу ефективність із мінімальним ризиком побічних реакцій, могли застосовуватися тривалий час і відповідали б потребам пацієнтів із різними формами та ступенями тяжкості дерматитів. Особливу цінність мають засоби, здатні відновлювати бар'єр шкіри, зменшувати запалення та свербіж, а також покращувати якість життя пацієнтів.

3. Ретиноїди, незважаючи на певні обмеження, залишаються важливим компонентом у лікуванні дерматологічних захворювань, включаючи тяжкі та резистентні форми дерматитів. Їхня здатність регулювати проліферацію та

диференціацію клітин, стимулювати регенерацію та впливати на запальні процеси робить їх перспективними для створення нових топічних форм. Перспективи подальшого розвитку пов'язані з удосконаленням систем доставки (наноемульсії, ліпосоми), що дозволяє зменшити подразнювальний потенціал, а також із розробкою нових поколінь ретиноїдів із більш селективною дією та кращим профілем безпеки. Проведення масштабних клінічних досліджень є необхідним для визначення оптимального місця ретиноїдів у терапії різних підтипів дерматитів у порівнянні з сучасними біологічними препаратами.

4. Експериментальна частина роботи продемонструвала науково обґрунтований підхід до створення полікомпонентної мазі на основі ретиноїдів для лікування дерматитів різної етіології. Аналіз ринку показав обмеженість асортименту вітчизняних м'яких лікарських форм на основі ретиноїдів та значну залежність від імпортованих препаратів, що підкреслює актуальність розробки нового українського засобу. Дослідження екстемпоральної рецептури дозволило визначити недоліки традиційних прописів — наявність гормональних, антибактеріальних та підсушувальних компонентів, непридатних для тривалого застосування. На основі цього було сформовано оптимальний склад мазі, що включає ретинолу пальмітат, токоферолу ацетат та натуральні олії, які забезпечують протизапальну, регенеративну, зволожувальну та дерматопротекторну дію. Порівняння чотирьох модельних зразків дозволило відібрати зразок із найкращими органолептичними характеристиками, на основі якого була розроблена технологія виготовлення готової мазі. Отриманий препарат характеризується однорідністю, стабільністю, приємною консистенцією та потенційною терапевтичною ефективністю, що робить його перспективним для подальших досліджень та впровадження в аптечну практику.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Chamberlain S. J., Chen P. F. Teratogen update: Retinoic acid and synthetic retinoids. *Birth. Defects. Research.* 2023. Vol. 115(1). P. 5–16. DOI: [10.1002/bdr2.2105](https://doi.org/10.1002/bdr2.2105).
2. Del Rosso J. Q., Kircik L. H. The role of isotretinoin in the management of perioral dermatitis: A retrospective analysis. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* 2022. Vol. 15(5). P. 32–36.
3. The Influence of Retinol Ointment on Rabbit Skin (Oryctolagus cuniculus) Ion Transport-An In Vitro Study / K. Dhubala et al. *International journal of molecular sciences.* 2024. Vol. 25(17). P. 9670. DOI: [10.3390/ijms25179670](https://doi.org/10.3390/ijms25179670).
4. Duester G. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis. *Cell.* 2021. Vol. 184(3). P. 741–758. DOI: [10.1016/j.cell.2020.12.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.017).
5. European Pharmacopoeia. 8th ed. suppl. 8.0. Strasburg : European Department for the Quality of Medicines, 2015. Vol. 1. 1125 p.
6. Guttman-Yassky E., Draelos Z. D. Topical retinoids in atopic dermatitis: A new perspective? *Journal of Drugs in Dermatology.* 2023. Vol. 22(4). P. 365–371.
7. Japanese Pharmacopoeia. 16th ed. Tokyo, 2011. 1324 p.
8. Comparative Study Between Tacrolimus 0.1% Ointment Versus Topical White Soft Petrolatum Jelly in the Treatment of Oral Retinoid-Induced Cheilitis / R. Kothari et al. *Indian journal of dermatology,* 2024. Vol. 69(2). P. 202. DOI: [10.4103/ijd.ijd_67_23](https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_67_23).
9. Li H., Zouboulis C. C. Reversal of the atopic dermatitis-like phenotype in mice by topical application of a novel RAR γ agonist. *Journal of Investigative Dermatology.* 2019. Vol. 139(5). P. 1153–1161. DOI: [10.1016/j.jid.2018.12.021](https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.12.021).
10. Lieberman H., Rieger M., Banker G. S. Pharmaceutical Dosage Forms: disperse systems. 2nd ed. Boca Raton : CRC Press, 2019. 552 p.

11. Lieberman H., Rieger M., Banker G. S. Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems. Boca Raton : CRC Press, 2020. 552 p.
12. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% in the treatment of seborrheic dermatitis / C. W. Lynde et al. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2021. Vol. 25(3). P. 271–278. DOI: [10.1177/1203475421991922](https://doi.org/10.1177/1203475421991922).
13. Retinoids in the treatment of skin aging: An overview of clinical efficacy and safety / S. Mukherjee et al. *Clinical Interventions in Aging*. 2020. Vol. 15. P. 1145–1155. DOI: [10.2147/CIA.S242933](https://doi.org/10.2147/CIA.S242933).
14. Retinoids inhibit the antigen-presenting capacity of epidermal Langerhans cells / M. M. Nielsen et al. *Journal of Immunology*. 2018. Vol. 200(9). P. 3160–3169. DOI: [10.4049/jimmunol.1701533](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701533).
15. Roeder A., Schaller M. Isotretinoin in severe atopic dermatitis: A retrospective study *Dermatology and Therapy*. 2022. Vol. 12(1). P. 245–256. DOI: [10.1007/s13555-021-00649-y](https://doi.org/10.1007/s13555-021-00649-y).
16. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand eczema in patients refractory to conventional therapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study / T. Ruzicka et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. Vol. 82(1). P. 77–85. DOI: [10.1016/j.jaad.2019.07.065](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.065).
17. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: 5-year results from an open-label extension study / E. L. Simpson et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024. Vol. 90(2). P. 285–294. DOI: [10.1016/j.jaad.2023.11.019](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.11.019).
18. The British Pharmacopoeia. 12th ed. London : HMSO, 2015. 1025 p.
19. The United States Pharmacopoeia 37: The National Formulary 32. New York, 2014. 1365 p.
20. Vanhooteghem O., Richert B. Musculoskeletal side effects of systemic retinoids: What the dermatologist needs to know. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2019. Vol. 20(3). P. 397–407. DOI: [10.1007/s40257-019-00435-9](https://doi.org/10.1007/s40257-019-00435-9).

21. Efficacy and safety of external application of Chinese herbal medicine for psoriasis vulgaris: a systematic review of randomized controlled trials / L. Yi. et al. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan*. 2022. Vol. 42(4). P. 493–504. DOI: [10.19852/j.cnki.jtcm.20220617.001](https://doi.org/10.19852/j.cnki.jtcm.20220617.001).
22. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
23. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
24. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 10.10.2025).
25. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42–3.0:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 13 с.
26. Мажуго Є. А. Перспективи використання ретиноїдів для лікування дерматитів різної етіології. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 23 жовт. 2025 р. Харків : НФаУ, 2025. С. 187.
27. Мармоза А. Т. Статистика : підручник. Київ : КПТ, 2009. 896 с.
28. Статистика : підручник / С. С. Герасименко та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Київ : КНЕУ, 2000. 467 с.
29. Теорія статистики : навч. посіб. / Г. І. Мостовий та ін. Харків : Магістр, 2002. 300 с.

ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДИПЛОМ II СТУПЕНЯ

нагороджується

МАЖУГО Єлизавета

у секційному засіданні студентського наукового
товариства кафедри
аптечної технології ліків

VI Всеукраїнська науково-практична конференція з
міжнародною участю

«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

Ректор закладу
вищої освіти



 **Олександр КУХТЕНКО**

10-11 грудня 2025 р. м. Харків





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY OF MEDICINES AND COSMETICS
DEPARTMENT OF DRUG TECHNOLOGY



Матеріали
V міжнародної науково-практичної конференції
Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

23 жовтня 2025 р.
October 23, 2025
Харків, Україна
Kharkiv, Ukraine

УДК:615.014.2:615.2

Редакційна колегія: проф. Вишневська Л. І., проф. Рубан О. А., проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В., доц. Солдатов Д.П.

Відповідальні секретарі : проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В.

Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів V Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 23 жовтня 2025 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2025.- 310 с. (Серія «Наука»)

Збірник містить матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології».

Розглянуті теоретичні аспекти та перспективи розробки лікарських препаратів, висвітлені напрямки наукової роботи спеціалістів фармацевтичної галузі, що стосуються питань сучасної технології створення лікарських препаратів, контролю їх якості, організаційно-економічних аспектів діяльності фармацевтичних підприємств, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку, фармакологічних досліджень біологічно активних речовин.

Для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями розробки та впровадження сучасних лікарських препаратів.

*Матеріали подаються мовою оригіналу.
За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.*

УДК:615.014.2:615.2

НФаУ, 2025

«Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (23 жовтня 2025 р., м. Харків)

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ РЕТИНОЇДІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТИТИВ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Мажуго Є. А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Дерматити різної етіології (атопічний, контактний, себорейний тощо) є одними з найпоширеніших захворювань шкіри, що супроводжуються порушенням її бар'єрної функції, запаленням та часто – гіперпроліферацією кератиноцитів. Сучасна дерматологія потребує препаратів, здатних не лише купувати симптоми, але й модулювати патогенетичні ланки захворювання. Ретиноїди – структурні аналоги або похідні вітаміну А – завдяки своїй здатності впливати на диференціювання, проліферацію клітин та імунні процеси, розглядаються як перспективна група для патогенетичної терапії дерматитів. Однак їхнє застосування ускладнюється профілем побічних ефектів, що зумовлює необхідність глибокого теоретичного аналізу механізмів дії та потенційних застосувань.

Метою дослідження є теоретичне обґрунтування перспектив використання ретиноїдів різних поколінь для лікування основних видів дерматитів на основі аналізу їхніх молекулярних механізмів дії та патогенезу захворювань.

Матеріали та методи. Дослідження ґрунтується на теоретичному аналізі наукових публікацій та літературних джерел. Використано методи системного аналізу, порівняння та узагальнення.

Отримані результати. Встановлено, що ретиноїди, зв'язуючись з ядерними рецепторами, стимулюють транскрипцію генів, відповідальних за нормальну диференціацію кератиноцитів. Це дозволяє теоретично обґрунтувати їхню ефективність при дерматитах, що супроводжуються порушенням кератинізації та бар'єрної функції (наприклад, при себорейному чи atopічному дерматиті), шляхом відновлення цілісності рогового шару.

Ретиноїди здатні пригнічувати проліферацію Т-лімфоцитів та продукцію провоспальних цитокінів (таких як IL-1, TNF- α , IFN- γ). Це робить їх перспективними для контролю запального компонента при atopічному та алергійному контактному дерматитах, модулюючи Th2-опосередковані імунні відповіді.

При дерматитах, що характеризуються надмірним проліферуючим відгуком (наприклад, при ліхеноїдних варіантах), ретиноїди можуть виявляти антипроліферативний ефект, нормалізуючи темпи поділу клітин епідермісу.

Теоретично доведено, що комбінація топічних ретиноїдів (адапалену) зі зволожувальними засобами та емоєнтами може посилювати відновлення ліпідного бар'єру шкіри. Крім того, їхнє застосування разом із топічними глюкокортикостероїдами може дозволити знизити дозу останніх та мінімізувати їхні побічні ефекти за рахунок різних, але взаємодоповнюючих механізмів дії.

Висновки. На основі теоретичного аналізу патогенетичних механізмів дії ретиноїдів та особливостей перебігу різних дерматитів доведено високу перспективність застосування цієї групи препаратів у дерматологічній практиці.