

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

**Фармацевтичний факультет
Кафедра аптечної технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКОГО
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З АЗЕЛАЇНОВОЮ КИСЛОТОЮ»**

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи ФМ21(4,6з)мед-01 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньо-професійної програми Фармація
Дарія ДИННИК

Керівник: доцент ЗВО кафедри аптечної технології ліків, кандидат фармацевтичних наук, доцент Тетяна КОВАЛЬОВА

Рецензент: завідувачка кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, доктор фармацевтичних наук, професор Галина СЛІПЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена удосконаленню складу та технології крем-гелю з азелаїноювою кислотою, виготовленого в аптеці.

Проведено контроль якості одержаного препарату, розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення азелаїнової кислоти у його складі.

Кваліфікаційна робота представлена на 46 сторінках, містить 3 таблиці, 12 рисунків, 2 формули та 31 посилання на літературні джерела.

Ключові слова: азелаїнова кислота, крем-гель, екстемпоральне виготовлення, склад та технологія, контроль якості.

ANNOTATION

The work is devoted to improving the composition and technology of cream-gel with azelaic acid, manufactured in a pharmacy.

Quality control of the obtained preparation was carried out, methods for identification and quantitative determination of azelaic acid in its composition were developed.

The work is presented on 46 pages, contains 3 tables, 12 figures, 2 formulas, and 31 references to literary sources.

Key words: azelaic acid, cream-gel, extemporaneous preparation, composition and technology, quality control.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. АЗЕЛАЇНОВА КИСЛОТА:	9
ХАРАКТЕРИСТИКА, ВИКОРИСТАННЯ У ФАРМАЦІЇ (Огляд літератури)	
1.1 Азелаїнова кислота, її характеристика	9
1.2 Використання азелаїнової кислоти у фармації	10
1.3 Сучасний стан наукових досліджень препаратів з азелаїновою кислотою	12
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	15
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	16
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	16
2.1 Об'єкти дослідження	16
2.2 Методи досліджень	21
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	22
РОЗДІЛ 3. УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ З АЗЕЛАЇНОВОЮ КИСЛОТОЮ	23
3.1 Аналіз ринку засобів з азелаїновою кислотою	23
3.2 Аналіз складу крем-гелю з азелаїновою кислотою, виготовленого в аптеці	26
3.3 Обґрунтування удосконалення технології крем-гелю з азелаїновою кислотою	29
3.4 Визначення показників якості крем-гелю з азелаїновою кислотою	34
3.5 Ідентифікація та кількісне визначення активного фармацевтичного інгредієнта	38
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	42

ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	47
ДОДАТКИ	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТХ – анатоμο-терапевтична хімічна класифікація;

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

БКС – біофармацевтична класифікаційна система;

ВМС – високомолекулярна сполука;

ДФУ – Державна фармакопея України;

ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс;

ЛФ – лікарська форма;

ПАР – поверхнево-активна речовина;

ПЕГ – поліетиленгліколь;

ПЕО – поліетиленоксид;

ВР – British Pharmacopoeia;

CAS – Chemical Abstracts Service;

FCC – Food Chemicals Codex;

JP – Japanese Pharmacopoeia;

PhEur – European Pharmacopoeia;

USP – United States Pharmacopoeia.

ВСТУП

Актуальність теми. Актуальність удосконалення складу та технології препаратів аптечного виготовлення, які вже представлені на фармацевтичному ринку, зумовлена необхідністю постійного забезпечення їх високої якості, ефективності та безпеки відповідно до сучасного рівня розвитку фармацевтичної науки і практики. Незважаючи на наявність таких препаратів у клінічному застосуванні, накопичення нових наукових даних щодо фізико-хімічних, фармакологічних і біофармацевтичних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин свідчить про доцільність корекції їх складу та/або технології. Удосконалення технології дозволяє мінімізувати варіабельність якості між серіями та забезпечити відтворюваність фармакологічного ефекту.

Постійне оновлення нормативно-правових вимог, зокрема положень Державної фармакопеї, стандартів належної виробничої практики та вимог до контролю якості екстемпоральних лікарських засобів також потребує адаптації існуючих рецептур і технологічних процесів. Розвиток сучасних фармацевтичних технологій, зокрема впровадження нових допоміжних речовин та вдосконалених методів виготовлення лікарських форм, відкриває можливості для оптимізації процесів виготовлення, зниження економічних витрат і підвищення конкурентоспроможності аптечних препаратів. У контексті персоналізованої медицини адаптація складу і технології до індивідуальних потреб різних груп пацієнтів сприяє покращенню прихильності до лікування та ефективності фармакотерапії.

Таким чином, удосконалення складу та технології препаратів аптечного виготовлення, які вже є на ринку, є науково та практично обґрунтованим напрямом, спрямованим на підтримання актуального рівня якості лікарських засобів і підвищення ефективності фармацевтичної допомоги.

У контексті вищезазначеного нашу увагу привернули лікарські засоби для зовнішнього застосування на основі азелаїнової кислоти, зокрема крем-

гелі, які широко використовуються в дерматологічній практиці для лікування акне, розацеа та порушень пігментації. Азелаїнова кислота має доведену протимікробну, протизапальну та кератолітичну активність, однак її фізико-хімічні властивості, зокрема обмежена розчинність у воді та залежність стабільності від рН середовища, суттєво ускладнюють створення ефективних і стабільних лікарських форм. Це зумовлює необхідність пошуку оптимального складу основи та вдосконалення технології виготовлення крем-гелю.

Мета дослідження. Удосконалення складу і технології м'якого лікарського засобу з азелаїновою кислотою.

Завдання дослідження. Для реалізації поставленої мети необхідно було виконати наступні завдання:

- провести літературний скринінг щодо характеристики азелаїнової кислоти як АФІ, її використання у фармації та сучасного стану наукових досліджень;
- проаналізувати фармацевтичний ринок препаратів з азелаїновою кислотою з метою вибору об'єкта дослідження;
- вивчити властивості складових обраного препарату та запропонувати можливі зміни до його складу;
- запропонувати варіанти удосконалення технології обраного препарату;
- провести контроль якості препарату з азелаїновою кислотою;
- розробити методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ у складі препарату.

Об'єкт дослідження. Крем-гель з азелаїновою кислотою, виготовлений в аптеці, зразки препарату з азелаїновою кислотою, отримані під час дослідження.

Предмет дослідження. Склад та технологія крем-гелю з азелаїновою кислотою аптечного виготовлення, їх удосконалення.

Методи дослідження. У дослідженні використовували загальнонаукові теоретичні методи, а також маркетинговий, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, реологічні, аналітичні та статистичні методи.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати можуть бути використані для розроблення та коригування внутрішньоаптечної нормативної документації, зокрема технологічних інструкцій, а також для стандартизації процесу виготовлення крем-гелю з азелаїною кислотою в умовах аптек.

Апробація результатів дослідження. Результати дослідження було представлено на V Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (23 жовтня 2025 р., м. Харків) та VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth pharmacy science» (10-11 грудня 2025 р., м. Харків) (дод. А, В).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Обсяг кваліфікаційної роботи становить 46 сторінок. У роботі наведено 3 таблиці, 12 рисунків, подано 2 формули та використано 31 літературне джерело.

РОЗДІЛ 1. АЗЕЛАЇНОВА КИСЛОТА: ХАРАКТЕРИСТИКА, ВИКОРИСТАННЯ У ФАРМАЦІЇ (Огляд літератури)

1.1 Азелаїнова кислота, її характеристика

Азелаїнова кислота – це насичена дикарбонова органічна кислота з дев'ятиатомним ланцюгом, що має склад $C_9H_{16}O_4$ (рис. 1.1) та природно зустрічається на шкірі людини й у деяких рослинних матеріалах, зокрема злаках [9].

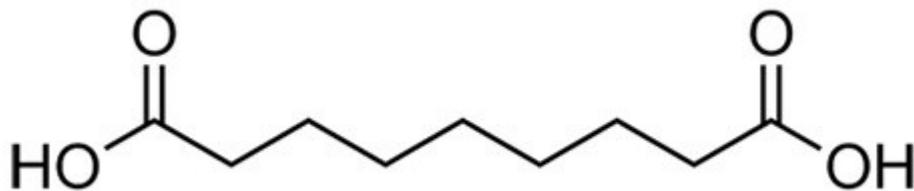


Рис. 1.1 Структурна формула азелаїнової кислоти

Азелаїнова кислота є біологічно активною сполукою, яка вже кілька десятиліть активно використовується у фармацевтичній та дерматологічній практиці. Її унікальні фізико-хімічні та фармакологічні властивості забезпечили стабільний науковий інтерес, що особливо посилюється упродовж останніх років у зв'язку з розвитком новітніх лікарських форм та зростанням попиту на безпечні й ефективні неантибіотичні засоби для лікування хронічних дерматозів. Сучасна література демонструє, що азелаїнова кислота є універсальним АФІ, здатним впливати на кілька патогенетичних ланок одночасно, що принципово відрізняє її від багатьох інших топічних агентів [8, 30].

Фармакологічна дія азелаїнової кислоти ґрунтується на комплексному механізмі, який включає антимікробний, протизапальний, антикомедогенний та депігментуючий ефекти. Встановлено, що вона пригнічує синтез білка у мікроорганізмах, асоційованих із розвитком акне, зокрема *Cutibacterium acnes*, не спричиняючи при цьому формування антибіотикорезистентності.

Паралельно азелаїнова кислота нормалізує процеси диференціації кератиноцитів і знижує гіперкератоз фолікулів, що має ключове значення у профілактиці комедоноутворення. Важливою особливістю є її здатність зменшувати продукцію вільних жирних кислот і активних форм кисню, що сприяє зниженню локального запалення та подразнення шкіри [7, 8, 30].

Крім того розглядають вплив азелаїнової кислоти на меланогенез. Інгібування тирозинази та селективна дія на патологічно активні меланоцити зумовлюють її ефективність при мелазмі та інших формах гіперпігментації. На відміну від гідрохінону, який довгий час вважався «золотим стандартом» депігментуючої терапії, азелаїнова кислота демонструє сприятливіший профіль безпеки, що підтверджено систематичними оглядами та метааналізами рандомізованих клінічних досліджень. Це робить її актуальною для тривалого застосування та використання у пацієнтів з чутливою шкірою [18, 26].

1.2 Використання азелаїнової кислоти у фармації

Упровадження азелаїнової кислоти у фармацевтичну практику зумовлене її мультифункціональною біологічною активністю, включно з антимікробним, протизапальним, антимеланогенним та кераторегулювальним впливами, що дозволяє ефективно застосовувати її при різних дерматологічних патологіях.

Молекулярні механізми дії азелаїнової кислоти є комплексними і охоплюють кілька взаємопов'язаних біохімічних процесів. Основним антимікробним механізмом є здатність азелаїнової кислоти інгібувати синтез білків у бактеріальних клітинах, що зменшує популяцію пропіоновокислих бактерій (*Propionibacterium acnes*) та *Staphylococcus epidermidis* в порах і фолікулах, знижуючи бактеріальне навантаження та сприяючи зменшенню запального процесу [12, 16].

Паралельно азелаїнова кислота має протизапальні властивості, частково реалізовані через зниження утворення активних форм кисню, пригнічення продукції кателіцидину та модулювання ферментативної активності

(наприклад, каллікреїну-5), що зменшує запалення та розширення судин у дермі [21].

Кераторегулювальний ефект азелаїнової кислоти полягає у нормалізації проліферації й десквамації кератиноцитів у волосяних фолікулах, що запобігає надмірній ороговілих клітин та формуванню мікрокомедонів – ключового патогенетичного фактора розвитку акне. Цей механізм відрізняється від впливу традиційних ретиноїдів, азелаїнова кислота сприяє самоочищенню проток сальних залоз без вираженого подразнення, характерного для ретиноїдів [6, 16, 20].

Окрім того, азелаїнова кислота проявляє антимеланогенну активність, інгібуючи тирозиназу – фермент, який відповідає за синтез меланіну, що забезпечує її ефективність при гіперпігментації, включаючи мелазму та постзапальні пігментні плями [18, 21].

За фармакокінетичними характеристиками азелаїнова кислота за місцевого застосування демонструє мінімальну системну абсорбцію, а її проникнення здебільшого обмежується шарами епідермісу та дерми, що суттєво знижує ризик системних побічних ефектів. Це робить азелаїнову кислоту безпечною для тривалого топічного застосування у дерматологічних схемах терапії [6, 8].

Клінічні дослідження підтверджують ефективність азелаїнової кислоти при акне та розацеа. Зокрема, застосування 15-20 % кремів чи гелів азелаїнової кислоти призводить до клінічно значущого зменшення кількості інфекційних та незапальних елементів акне з порівнянними результатами до традиційних терапевтичних агентів, таких як адапален, з кращою переносимістю у деяких випадках [12, 17, 20].

Топічні 15 % гелі показали значне зниження кількості папул, пустул та еритеми при папуло-пустульозній розацеа. Результати локальних клінічних випробувань також демонструють, що 20 % крем азелаїнової кислоти сприяє швидкій регресії запальних елементів акне, зменшенню загальної кількості бактерій на шкірі та покращенню показників якості життя пацієнтів [12, 26].

Сучасні фармацевтичні розробки також розглядають поєднання азелаїнової кислоти з іншими активними інгредієнтами (ретиноїдами, ніацинамідом, антиоксидантами) для синергічного впливу на комплексні механізми патогенезу шкірних захворювань, що відкриває перспективи для розробки комбінованих терапевтичних засобів з покращеним профілем ефективності та безпеки [27, 31].

Таким чином, азелаїнова кислота представляє собою фармакологічно обґрунтований, доказово підкріплений та клінічно ефективний топічний агент у дерматології. Її багатогранні механізми дії, відносно низький профіль побічних ефектів і можливість створення інноваційних лікарських форм роблять її перспективною не лише в лікуванні акне та розацеа, а й у схемах терапії пов'язаних з гіперпігментацією та фолікулярними патологіями шкіри.

1.3 Сучасний стан наукових досліджень препаратів з азелаїновою кислотою

Значний масив експериментальних і клінічних досліджень присвячений застосуванню азелаїнової кислоти у терапії акне різного ступеня тяжкості. Дані клінічних випробувань свідчать, що топічні препарати з концентрацією 15-20 % ефективно зменшують кількість папуло-пустульозних елементів, не поступаючись за результативністю антибактеріальним засобам, таким як еритроміцин або кліндаміцин. При цьому відзначається значно нижчий ризик розвитку побічних ефектів і відсутність негативного впливу на мікробіом шкіри. Окремі дослідження демонструють доцільність застосування азелаїнової кислоти у різних вікових групах, включно з підлітками та дорослими пацієнтами, що підкреслює її універсальність у дерматологічній практиці [17].

Одним із ключових напрямів сучасних фармацевтичних досліджень є подолання обмежень, пов'язаних з поганою розчинністю азелаїнової кислоти у водних середовищах та обмеженою проникністю через роговий шар. Для цього розробляються інноваційні топічні форми, включно з полімерними та

ліпідними наноносіями, ліпосомальними формами, які підвищують біодоступність АФІ за місцевого застосування та можуть знизити локальні подразнення [11, 22, 25].

Поряд із традиційними лікарськими формами, такими як креми та гелі, сучасна фармацевтична наука активно досліджує інноваційні системи доставки азелаїнової кислоти. Ліпосомальні та ніосомальні гелі, мікроемульсії, етосоми, наночастинки та наносуспензії демонструють значний потенціал у підвищенні ефективності топічної терапії. Завдяки зменшенню розміру частинок та використанню біосумісних стабілізаторів досягається покращене проникнення діючої речовини у шари шкіри, пролонговане вивільнення та зниження подразнювальної дії. Дослідження, присвячені ніосомальним і ліпосомальним формам, показують покращення активності проти акне, порівняно зі стандартними препаратами, що має важливе значення для підвищення прихильності пацієнтів до лікування [11, 14, 22, 24, 25].

Не менш важливим є напрям досліджень, пов'язаний зі стабільністю та фізико-хімічними характеристиками препаратів азелаїнової кислоти. Розробка оптимальних композицій допоміжних речовин, включно з полімерними матрицями та подвійними стабілізаційними системами, дозволяє мінімізувати деградацію АФІ та забезпечити відтворюваність терапевтичного ефекту. Аналітичні методи, зокрема газова хроматографія з дериватизацією, відіграють ключову роль у контролі якості та стандартизації фармацевтичних і косметичних засобів, що містять азелаїнову кислоту [23].

Окремий сегмент сучасних досліджень стосується порівняльної ефективності азелаїнової кислоти з іншими активними інгредієнтами. У клінічних випробуваннях вона порівнюється з саліциловою кислотою, транексамовою кислотою, перметрином та антибіотиками. Отримані результати свідчать, що азелаїнова кислота не лише не поступається за ефективністю, а й часто перевершує альтернативні засоби за показниками безпеки та переносимості. Особливо перспективними є комбіновані терапевтичні підходи, що включають поєднання азелаїнової кислоти з

хімічними пілінгами або іншими депігментуючими агентами, які демонструють синергічний ефект у лікуванні мелазми та постзапальної гіперпігментації [10, 11, 31].

У літературі також активно обговорюється застосування азелаїнової кислоти при розацеа та паразитарних ураженнях шкіри, зокрема пов'язаних із *Demodex folliculorum*. *In vitro* дослідження підтверджують її акарицидну активність, що пояснює клінічну ефективність у зменшенні еритеми та запальних елементів. Цей аспект розширює спектр фармацевтичного застосування азелаїнової кислоти та відкриває нові перспективи для створення спеціалізованих лікарських форм [16, 19].

Важливою перевагою азелаїнової кислоти є її високий рівень безпеки. Клінічні дослідження, включно з ретроспективними аналізами, підтверджують можливість її застосування під час вагітності, що є суттєвим обмеженням для багатьох інших дерматологічних препаратів. Побічні ефекти, як правило, обмежуються легким місцевим подразненням або транзиторним печінням, які зникають у процесі адаптації шкіри [17].

Сучасні наукові огляди та експериментальні роботи також розглядають перспективні напрями використання азелаїнової кислоти поза межами класичної дерматології. Дані *in vitro* та молекулярного моделювання свідчать про її потенційну антипроліферативну та протипухлинну активність, що створює передумови для подальших досліджень у галузі фармакології та онкодерматології. Хоча ці результати потребують подальшого клінічного підтвердження, вони значно розширюють уявлення про фармакологічний потенціал цієї речовини [21].

Аналіз сучасних літературних джерел дозволяє зробити висновок, що азелаїнова кислота є однією з найбільш перспективних і багатоаспектних діючих речовин у сучасній фармації. Поєднання доведеної клінічної ефективності, високого профілю безпеки та широких можливостей для фармацевтичної оптимізації забезпечує їй стабільне місце у складі лікарських і дерматокосметичних засобів. Подальші дослідження, спрямовані на розробку

інноваційних систем доставки та поглиблення знань про молекулярні механізми дії, сприятимуть розширенню показань до застосування азелаїнової кислоти та підвищенню якості фармакотерапії дерматологічних захворювань.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Азелаїнова кислота є багатофункціональним АФІ з комплексним механізмом дії, що поєднує антимікробний, протизапальний, кераторегулювальний та антимеланогенний ефекти, завдяки чому вона впливає на ключові патогенетичні ланки розвитку акне, розацеа та гіперпігментаційних порушень шкіри.

2. Аналіз сучасних досліджень підтверджує високу терапевтичну ефективність топічних препаратів азелаїнової кислоти у концентраціях 15-20 %, які не поступаються традиційним антибактеріальним і кератолітичним засобам, водночас характеризуються сприятливішим профілем безпеки та відсутністю ризику формування антибіотикорезистентності.

3. Сучасний етап розвитку фармацевтичної науки демонструє значний прогрес у створенні інноваційних систем доставки азелаїнової кислоти, зокрема ліпосомальних, ніосомальних і наноструктурованих форм, що дозволяє підвищити її біодоступність, стабільність і переносимість за місцевого застосування.

4. Сукупність доказових даних свідчить про перспективність азелаїнової кислоти як фармакологічно обґрунтованого та універсального активного фармацевтичного інгредієнта, подальші дослідження якого доцільно спрямувати на поглиблення молекулярних механізмів дії та розширення спектра клінічного застосування шляхом розробки комбінованих і високотехнологічних лікарських форм.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

Активний фармацевтичний інгредієнт

Азелаїнова кислота, Acidum azelaicum (PhEur, USP/NF; CAS №: 123-99-9). Біла або майже біла кристалічна речовина або кристалічний порошок без запаху. Є насиченою аліфатичною дикарбоною кислотою. Брутто-формула: $C_9H_{16}O_4$. Молекулярна маса – 188,22. Слабо розчинна у воді, помірно розчинна у гарячій воді, добре розчинна в етанолі та пропіленгліколі. Показник рН водної суспензії 4,0-5,5. Температура плавлення – 106-109 °С [13, 29].

Азелаїнова кислота проявляє протимікробні, протизапальні та кератолітичні властивості, інгібує тирозиназу та нормалізує процеси кератинізації. У фармацевтичній і дерматологічній практиці застосовується у складі лікарських засобів для місцевого застосування, зокрема при акне, розацеа та порушеннях пігментації шкіри. Також використовується у косметичних засобах як активний інгредієнт.

Допоміжні речовини

Бензойна кислота, Acidum benzoicum (ДФУ, PhEur, USP, BP, JP, CAS №: 65-85-0). Біла або майже біла кристалічна речовина або кристалічний порошок зі слабким характерним запахом. Є найпростішою ароматичною монокарбоною кислотою. Брутто-формула: $C_7H_6O_2$ (C_6H_5COOH). Молекулярна маса – 122,12. Слабо розчинна у холодній воді, легко розчиняється у гарячій воді, етанолі та інших органічних розчинниках. Показник рН насиченого водного розчину 2,8-3,0. Температура плавлення – 122-123 °С [2, 13, 29].

Бензойна кислота має антимікробні та фунгістатичні властивості. У фармацевтичній і косметичній практиці використовується переважно як консервант або як компонент консервувальних систем, особливо в кислому

середовищі, де вона проявляє найбільшу ефективність. Також застосовується як допоміжна речовина у виробництві лікарських форм і як проміжний продукт у хімічному синтезі. Широко використовується у фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловості.

Трилон Б, Trilonum B (PhEur, USP/NF; хімічна назва – динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, Dinatrii edetas; CAS №: 6381-92-6). Білий або майже білий кристалічний порошок, без запаху, злегка гігроскопічний. Добре розчинний у воді, практично нерозчинний в етанолі. Брутто-формула: $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$. Молекулярна маса – 372,24. Водні розчини мають слабкокисло або близьку до нейтральної реакцію; показник рН 1% розчину становить 4,5-6,5 [13, 29].

Трилон Б є фармакологічно інертною допоміжною речовиною з вираженими хелатуючими властивостями. Він утворює стійкі комплекси з дво- та тривалентними іонами металів (кальцію, магнію, заліза, міді та інших), що запобігає їх каталізуючій дії у процесах окиснення та підвищує стабільність фармацевтичних і косметичних препаратів. Широко застосовується як комплексоутворювач і стабілізатор у фармацевтичній, косметичній, хімічній та аналітичній практиці.

Карбопол Ультрез 21, Carbopol® Ultrez 21 (PhEur, BP, USP/NF; INCI: Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer). Білий або майже білий пухкий порошок без запаху. Є синтетичним високомолекулярним полімером – зшитим сополімером акрилової кислоти з алкілметакрилатами (C10-C30). Брутто-формула не визначається у зв'язку з полімерною природою речовини; середня молекулярна маса дуже висока (понад 1×10^6). У воді швидко диспергується з утворенням прозорих або злегка опалесціюючих гелів після нейтралізації. Показник рН водної дисперсії до нейтралізації становить приблизно 2,5-3,5 [13].

Карбопол Ультрез 21 є фармакологічно інертною допоміжною речовиною. Застосовується як загущувач, гелеутворювач, стабілізатор емульсій та модифікатор реологічних властивостей у фармацевтичних і

косметичних препаратах. Забезпечує формування високопрозорих гелів, рівномірну текстуру та стабільність систем, легко нейтралізується лугами до робочого рН. Широко використовується у дерматологічних та косметичних засобах для місцевого застосування.

Пропіленгліколь, Propylenglycolum (PhEur, USP, BP, JP, CAS №: 57-55-6). Прозора, безбарвна, в'язка рідина без запаху або зі слабким солодкуватим запахом і смаком. Є двоатомним спиртом, хімічна назва – пропан-1,2-діол. Брутто-формула: $C_3H_8O_2$. Молекулярна маса – 76,09. Добре змішується з водою, етанолом, ацетоном та багатьма іншими органічними розчинниками. Показник рН 10% водного розчину 6,0-8,0 [13, 28, 29].

Пропіленгліколь у фармацевтичній і косметичній промисловості використовується як розчинник, зволожувач та носій активних речовин, сприяє утриманню вологи, покращує стабільність препаратів і проникнення активних компонентів у шкіру. Широко застосовується у виробництві лікарських форм, косметичних засобів, а також у харчовій промисловості як добавка зволожувальної та стабілізувальної дії.

Амонію гідроксид 10 %, Ammonii hydroxidum 10 % (PhEur, USP, CAS №: 1336-21-6). Прозора, безбарвна або злегка жовтувата рідина з характерним різким запахом аміаку, що є водним розчином аміаку з масовою часткою близько 10 %. Хімічна формула: NH_4OH . Молекулярна маса сполуки – 35,05. Реакція середовища лужна, показник рН становить близько 11,0-12,0 [13, 29].

Амонію гідроксид 10 % є хімічно активною лужною речовиною. У фармацевтичній та косметичній практиці застосовується переважно як регулятор рН для корекції кислотності розчинів, гелів та емульсій, а також як допоміжний реагент у хімічному синтезі та аналітичній хімії. Завдяки леткості аміаку не накопичується у готових продуктах при правильному технологічному використанні. Широко використовується у хімічній, фармацевтичній, косметичній та лабораторній промисловості за умов дотримання вимог безпеки.

Полісорбат 20, Polysorbatum 20 (PhEur, USP, JP, CAS №: 9005-64-5). В'язка, прозора або злегка опалесціюча рідина від безбарвної до світло-жовтої, практично без запаху або зі слабким характерним запахом. Є неіонною поверхнево-активною речовиною (ПАР), отриманою шляхом етоксилування сорбітану та естерифікації лауриною кислотою. Брутто-формула є змінною через полімерну природу сполуки; середня молекулярна маса становить близько 1227. Гідрофільно-ліпофільний баланс – приблизно 16,7. Показник рН 10% водного розчину 5,5-7,2 [13, 28, 29].

Полісорбат 20 є фармакологічно інертною допоміжною речовиною. Застосовується як солюбілізатор, емульгатор та стабілізатор у фармацевтичних, косметичних і харчових продуктах, забезпечує рівномірний розподіл ліпофільних компонентів у водних системах, знижує поверхневий натяг і підвищує стабільність розчинів та емульсій. Широко використовується у виробництві лікарських форм, косметичних засобів для догляду за шкірою та у харчовій промисловості.

Каприлік/капрік тригліцерид, Triglycerida caprylica/caprica (USP/NF, CAS №: 65381-09-1). Прозора, безбарвна або злегка жовтувата оліїста рідина без запаху або зі слабким характерним запахом. Є сумішшю тригліцеридів гліцерину та насичених середньоланцюгових жирних кислот – каприлової (C8:0) і капринової (C10:0), які зазвичай отримують з фракціонованої кокосової або пальмоядрової олії. Брутто-формула є змінною через суміш тригліцеридів; середня молекулярна маса становить приблизно 470-520 [15, 29].

Каприлік/капрік тригліцерид є ліпофільною допоміжною речовиною. Застосовується як емомент, розчинник для ліпофільних активних інгредієнтів та носій у фармацевтичних і косметичних препаратах. Сприяє пом'якшенню та зволоженню шкіри, покращує сенсорні властивості продуктів, не залишаючи відчуття жирності, і підвищує стабільність емульсій. Широко використовується у фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловості.

Церамід, Ceramidum (USP/NF). Тверда речовина від білого до кремового кольору, без запаху або зі слабким характерним запахом. Є класом ліпідних сполук, що хімічно являють собою N-ацилсфінгозини, утворені шляхом зв'язування сфінгозинової основи з довголанцюговою жирною кислотою. Брутто-формула та молекулярна маса змінні залежно від типу цераміду; для Ceramide NP молекулярна маса становить приблизно 563,9. Речовина практично нерозчинна у воді, розчинна в ліпофільних середовищах та органічних розчинниках [15, 29].

Церамід є біологічно активною, фізіологічно спорідненою шкірі речовиною. Він є ключовим структурним компонентом міжклітинного ліпідного матриксу рогового шару епідермісу та відіграє важливу роль у підтриманні бар'єрної функції шкіри. У фармацевтичних і косметичних засобах цераміди застосовуються як бар'єр-відновлювальні та зволожувальні агенти, що сприяють зменшенню трансепідермальної втрати води, підвищенню еластичності шкіри та відновленню її захисних властивостей. Широко використовуються у дерматологічних препаратах і засобах догляду за сухою, чутливою та пошкодженою шкірою.

Вода очищена, Aqua purificata (ДФУ, PhEur, BP, USP, JP, CAS № 7732-18-5). Прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху, отримана методом дистиляції. Брутто-формула: H_2O . Молекулярна маса – 18,02. рН 5,0-7,0 [2, 13, 28, 29].

Вода є фармакологічно та хімічно індиферентною речовиною, що використовується як розчинник у фармацевтичних і косметичних рецептурах, забезпечує основу для розчинення активних і допоміжних компонентів і застосовується у багатьох галузях хімічної, фармацевтичної та харчової промисловості.

2.2 Методи досліджень

У дослідженні використовували загальнонаукові теоретичні методи, а також маркетинговий, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, реологічні, аналітичні та статистичні методи.

Дослідження колоїдної стабільності проводили згідно з ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні умови». Методика: наповнюють дві пробірки досліджуваним зразком на 2/3 об'єму, зважують (різниця маси зразків не повинна перевищувати 0,2 г). Витримують в термостаті за температури 42-45 °С протягом 20 хв. Центрифугують, для цього використовували клінічну центрифугу LabAnalyt DM 0412, частота обертів – 100 с⁻¹ протягом 5 хв. Оцінку стабільності проводили візуально. Зразок вважається стабільним, у разі, якщо фіксується виділення не більше однієї краплі води в кожній з пробірок після центрифугування [4].

Дослідження термостабільності здійснювали згідно з вимогами ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні умови». Методика: досліджуваним зразком заповнюють три пробірки розміром 14×120 мм приблизно на 2/3 їх об'єму, уникаючи потрапляння повітря. Після цього зразки витримують в термостаті при температурі 40-42 °С упродовж 24 годин. Стабільність оцінюють шляхом візуального контролю. Зразок вважається стабільним, у разі, якщо фіксується виділення не більше однієї краплі води в кожній з пробірок після центрифугування [4].

Реологічні дослідження виконували за допомогою ротаційного віскозиметра Reotest-2 з коаксіальними циліндрами при температурі 20 ± 2 °С та 37 ± 2 °С за стандартною фармакопейною методикою [1].

Визначення водневого показника (рН) проводили відповідно до ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні умови». Методика: 10,00 г крем-гелю відважують у мірну колбу об'ємом 100 мл, після чого доводять об'єм до мітки очищеною водою, перемішуючи суміш. Розчин нагрівають до 80 ± 2 °С, потім охолоджують до 20 ± 2 °С. Після цього відокремлюють надосадову рідину і визначають у ній показник рН. Готовий розчин

переливають у склянку об'ємом 50 мл, занурюючи кінці електродів у рідину так, щоб вони не торкалися стінок чи дна. Значення рН фіксують за шкалою приладу. Остаточний результат визначають як середнє арифметичне двох паралельних вимірювань, при цьому допустима різниця між ними не повинна перевищувати 0,1 одиниці рН [4].

Мікроскопічний аналіз виконували відповідно до методики, описаної в статті ДФУ 2.9.37 «Оптична мікроскопія» [1]. Проводили з використанням лабораторного мікроскопа Granum із відеокамерою Tourcam UCMOS. Збільшення $\times 10$ було обрано як оптимальне, оскільки воно забезпечувало зручність вимірювань і достатню площу поля зору. Отримання та обробку мікрофотографій здійснювали за допомогою програми TourView 4.10 (TourTek).

Статистичну обробку результатів виконували відповідно до вимог ДФУ, зокрема статей 5.3 «Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань та кількісних визначень» [1] і 5.3.N.I «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» [1]. Використовували стандартні параметричні та непараметричні методи, вибір яких визначався характером отриманих даних, нормальністю розподілу вибірок і специфікою дослідницького завдання. Для аналізу застосовували програмні засоби MS Excel 2021 та StatisticKingdom.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено фізико-хімічні властивості та особливості застосування діючої та допоміжних речовин: азелаїнової кислоти, бензойної кислоти, трилону Б, карбополу, пропіленгліколю, розчину аміаку 10 %, полісорбату 20, каприлік/каприк тригліцериду, цераміду та води очищеної, які були використані під час дослідження.

2. Проведено аналіз і обґрунтовано вибір методів дослідження, необхідних для розробки та визначення основних параметрів якості м'якого лікарського засобу з азелаїновою кислотою.

РОЗДІЛ 3. УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ З АЗЕЛАЇНОВОЮ КИСЛОТОЮ

3.1 Аналіз ринку засобів з азелаїновою кислотою

Аналіз ринку засобів з азелаїновою кислотою показав, що їх асортимент представлений трьома категоріями: косметичні засоби, які займають найбільшу частку ринку, лікарські препарати та космецевтичні засоби, які мають найменшу частку ринку, однак не поступаються косметичним засобам у популярності серед споживачів (рис. 3.1) [5].

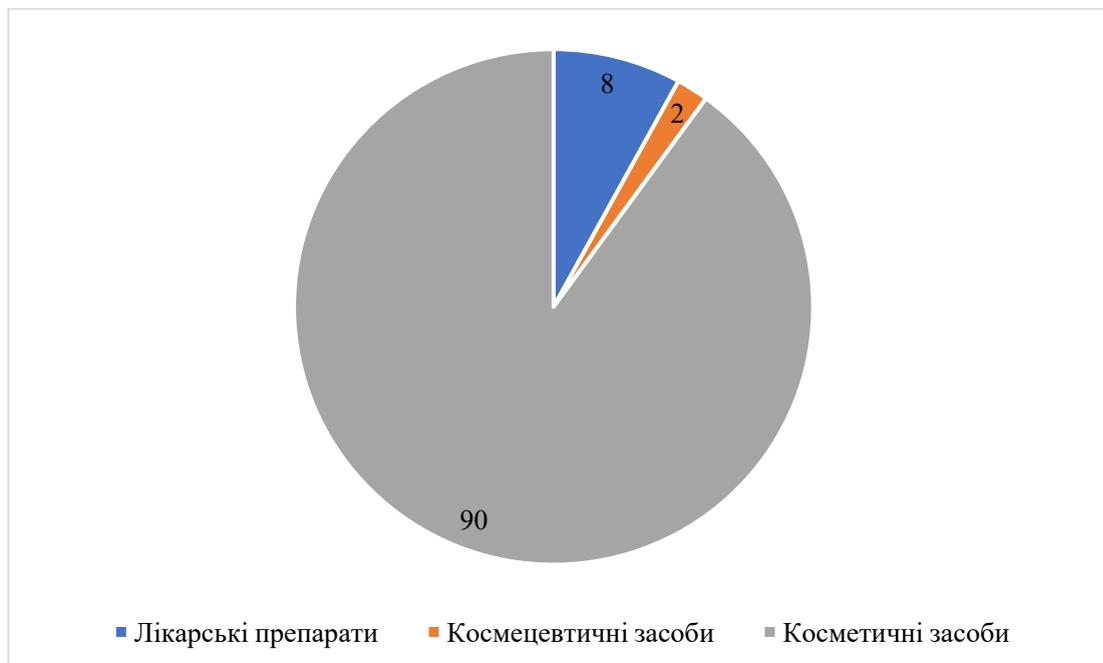


Рис. 3.1 Розподіл ринку засобів з азелаїновою кислотою за категоріями, %

Вивчення розподілу ринку за країнами-виробниками показало, що налічується більше 100 найменувань від 27 виробників з різних країн. Найбільший сегмент ринку займають виробники з Південної Кореї. Лідуючі позиції також займають Китай, Італія та Болгарія. Крім того на ринку представлені виробники з України, Канади, Іспанії, Польщі та США, однак вони поступаються розміром сегменту вище названим країнам-виробникам (рис. 3.2) [5].

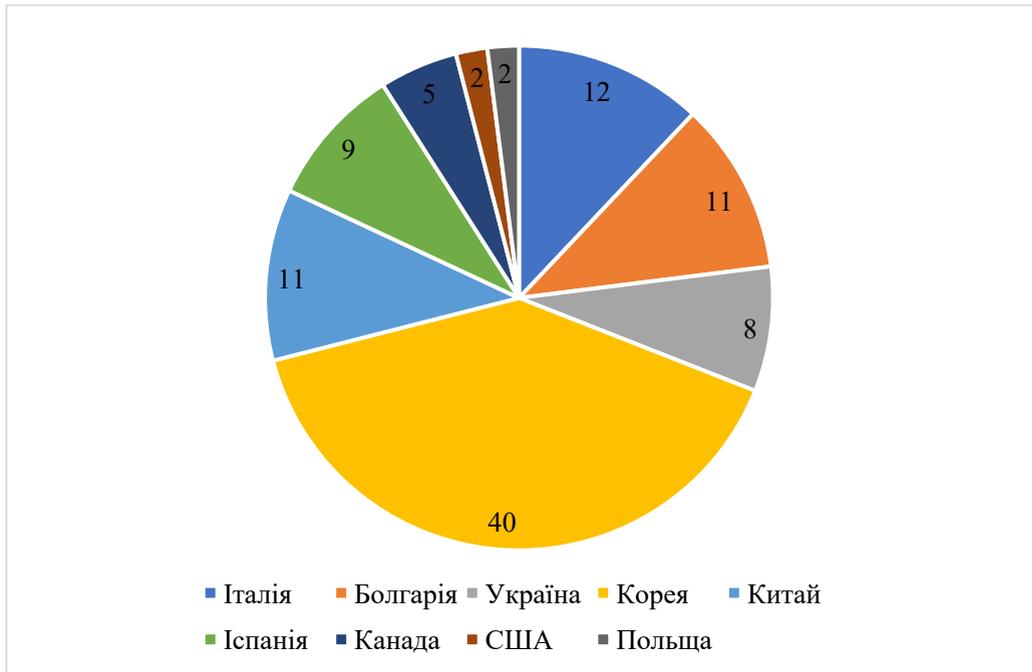


Рис. 3.2 Розподіл ринку засобів з азелаїною кислотою за країнами-виробниками, %

Встановлено, що найчастіше засоби з азелаїною кислотою випускають у формі сироватки (здебільшого це косметичні засоби), лікарські препарати та космецевтичні засоби представлені в більшості випадків кремами та гелями (рис. 3.3) [5].

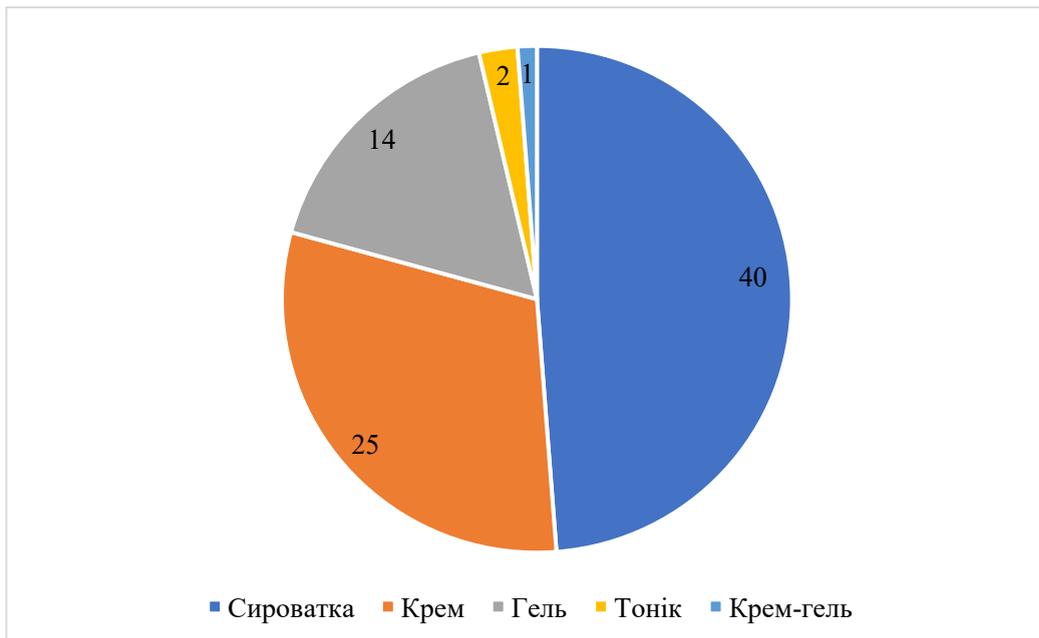


Рис. 3.3 Розподіл ринку засобів з азелаїною кислотою за формою, %

Беручи до уваги ключові етіопатогенетичні особливості шкіри з ознаками дерматологічних захворювань, які потребують використання азелаїнової кислоти, з метою наукового аналізу дії засобів з азелаїновою кислотою, біологічно активних компонентів, що обумовлюють реалізацію їх функціональних ефектів, а також номенклатури допоміжних речовин, проведено комплексний аналіз рецептур засобів, представлених на фармацевтичному та косметичному ринках України.

У складі м'яких лікарських і косметичних засобів з азелаїновою кислотою застосовують комплекс допоміжних речовин, функціональне призначення яких полягає у забезпеченні фізико-хімічної стабільності, біодоступності АФІ, оптимальних реологічних характеристик і належної переносимості препарату. З огляду на низьку розчинність азелаїнової кислоти у воді, до складу таких засобів часто вводять багатоатомні спирти, зокрема гліцерин і пропіленгліколь, які виконують роль співрозчинників, зволожувачів і підсилювачів проникнення. Такі компоненти сприяють рівномірному розподілу активної речовини в основі та її дифузії у роговий шар шкіри.

Для формування необхідної консистенції та стабільності м'якої лікарської форми використовують гелеутворювачі або емульсійні системи. У кремах і крем-гелях з азелаїновою кислотою це досягається шляхом застосування полімерних загусників та емульгаторів, які забезпечують стабілізацію дисперсної системи, запобігають розшаруванню фаз і формують зручні для нанесення реологічні властивості. У промислових формулах, зокрема у крем-гелях, до складу яких азелаїнову кислоту вводять за типом суспензії, з концентрацією азелаїнової кислоти 10-15 %, такі системи дозволяють підтримувати однорідність препарату протягом усього терміну зберігання.

Важливим аспектом розробки засобів з азелаїновою кислотою є регуляція кислотності середовища. Для цього до складу вводять нейтралізуючі агенти або буферні системи, які забезпечують оптимальний рівень рН, необхідний для хімічної стабільності АФІ та зменшення її подразнювальної дії

на шкіру. Підтримання фізіологічно прийняттого рН також позитивно впливає на переносимість препарату при тривалому застосуванні.

До складу багатьох засобів з азелаїновою кислотою включають емоменти та ліпідні компоненти, такі як ефіри жирних кислот, рослинні олії, сквалан, які сприяють пом'якшенню шкіри, зниженню трансепідермальної втрати вологи та відновленню бар'єрної функції епідермісу. У сучасних формулах ці компоненти часто поєднуються з церамідами або їх аналогами, що характерно для засобів, призначених для чутливої або запаленої шкіри.

Для забезпечення мікробіологічної стабільності препаратів з азелаїновою кислотою застосовують консерванти, ефективні у відповідному діапазоні рН і сумісні з іншими інгредієнтами засобу. У деяких випадках також використовують антиоксиданти та рослинні екстракти, які додатково стабілізують систему і підсилюють протизапальні та захисні властивості засобу.

За результатами маркетингових досліджень серед м'яких лікарських форм, виготовлених в аптеці, для власних досліджень як референтний препарат обрали «СкінПро» із вмістом азелаїнової кислоти 15 % (Аптека Павлова, Україна).

3.2 Аналіз складу крем-гелю з азелаїновою кислотою, виготовленого в аптеці

В таблиці 3.1 наведений склад референтного препарату.

Таблиця 3.1

Склад крем-гелю з азелаїновою кислотою «СкінПро»

№	Компоненти	Кількість, %
1	2	3
1.	Азелаїнова кислота	15,0
2.	Бензойна кислота	0,1
3.	Трилон Б	0,1

Продовж. табл. 3.1

1	2	3
4.	Карбопол Ультрез 21	1,0
5.	Пропіленгліколь	12,0
6.	Каприлік/каприк тригліцерид	1,0
7.	Церамід	0,16
8.	Розчин аміаку 10 %	0,8
9.	Полісорбат 20	1,7
10.	Вода очищена	до 100,0

Азелаїнова кислота є основною діючою речовиною препарату. Вона проявляє протизапальну, антибактеріальну та кератолітичну дію, а також здатність пригнічувати активність тирозинази, що обумовлює її застосування при акне, розацеа та гіперпигментації. У м'яких лікарських формах азелаїнова кислота діє переважно локально, реалізуючи терапевтичний ефект на шкірі.

Бензойна кислота у складі препарату виконує допоміжну функцію, головним чином як консервант з антимікробними властивостями. Вона пригнічує ріст бактерій і грибів, сприяючи мікробіологічній стабільності препарату, особливо в системах з водною фазою та кислим значенням рН.

Трилон Б (динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, EDTA) застосовується як хелатуючий агент. Його призначення полягає у зв'язуванні іонів дво- та тривалентних металів, які можуть каталізувати процеси окиснення або знижувати стабільність препарату. Використання трилону Б підвищує хімічну стабільність лікарської форми та ефективність консервантів.

Карбопол Ультрез 21 є синтетичним полімерним гелеутворювачем, що забезпечує формування гелевої або крем-гелевої структури препарату. Він відповідає за необхідну в'язкість, однорідність та стабільність м'якої лікарської форми, а також сприяє рівномірному розподілу азелаїнової кислоти в основі і зручності нанесення засобу на шкіру.

Пропіленгліколь виконує функції співрозчинника, зволожувача та підсилювача проникнення. Він сприяє розчиненню азелаїнової кислоти та інших компонентів, зменшує трансепідермальну втрату вологи й покращує дифузію активної речовини до шкіри, що підвищує ефективність препарату.

Розчин аміаку 10 % використовується як регулятор рН. Його вводять для нейтралізації карбополу та корекції кислотності середовища до оптимального значення, за якого забезпечується стабільність препарату та належні реологічні властивості гелю.

Полісорбат 20 є неіоногенною ПАР, що виконує роль солубілізатора та емульгатора. Він забезпечує стабільний розподіл ліпофільних компонентів у водній фазі, сприяє однорідності системи та запобігає фазовій нестабільності препарату.

Каприлік/каприк тригліцерид належить до емоментів ліпідної природи. Його призначення полягає у пом'якшенні шкіри, зменшенні трансепідермальної втрати вологи та покращенні сенсорних властивостей препарату. Компонент також знижує потенційну подразнювальну дію азелаїнової кислоти.

Церамід є фізіологічно спорідненим до шкіри ліпідом, який бере участь у відновленні та підтриманні бар'єрної функції епідермісу. Його наявність у складі сприяє зміцненню ліпідного матриксу рогового шару, підвищенню зволоженості шкіри та покращенню переносимості препарату при тривалому застосуванні.

Вода очищена є дисперсійним середовищем і основою лікарської форми. Вона забезпечує розчинення або рівномірний розподіл гідрофільних компонентів, формування гелевої структури та необхідні фізико-хімічні властивості препарату.

З огляду на особливості використання пропіленгліколю у складі дерматологічних препаратів вважаємо концентрацію 12 % зависокою, оскільки є ризик виникнення подразнень шкіри. Пропонуємо зниження концентрації пропіленгліколю до 8 %, що забезпечить належний зволожувальний ефект та

знизить ризик подразнювального впливу на шкіру. Крім того підвищення концентрації кераміду до 1,5 % дозволить покращити емолієнтні та захисні властивості крем-гелю.

3.3 Обґрунтування удосконалення технології крем-гелю з азелаїновою кислотою

Аптечний заклад виготовляє обраний нами препарат з використанням засобів малої механізації в рамках дрібносерійного виробництва. Використовують наступну технологію:

1. Попередньо подрібнюють наважку азелаїнової кислоти на млині.
2. Бензойну кислоту, трилон Б і 2/3 води очищеної нагрівають до 45 °С, перемішують. Додають карбопол, перемішують до однорідності, додають пропіленгліколь, продовжують перемішувати до охолодження до кімнатної температури, використовуючи змішувач з якірним наконечником.
3. 1/3 води очищеної змішують з полісорбатом 20 при нагріванні, потім перемішують до охолодження до кімнатної температури, використовуючи змішувач з якірним наконечником.
4. Змішують суміші, отримані на стадії 2 і 3, частинами додають подрібнену азелаїнову кислоту, диспергують до однорідності, використовуючи гомогенізатор.
5. Отриману гомогенну масу повертають під змішувач з якірним наконечником. Додають каприлік/каприк тригліцериди, керамід, перемішують до однорідності. Продовжуючи перемішувати, додають нейтралізатор (р-н аміаку 10 %) для досягнення необхідної консистенції.

Обґрунтування:

При запропонованому способі одержання крем-гелю азелаїнової кислоти розчини консерванту та емульгатора готують і вводять на етапі до гелеутворення, що забезпечує швидше та повніше їх розчинення. Суспензію азелаїнової кислоти формують у дисперсії карбополу, яка являє собою комбінацію карбомеру та сополімеру. Поєднання рідкозшитого полімеру із

сополімером сприяє більш ефективному структуруванню води, пропіленгліколю та суспензії диспергованої азелаїнової кислоти. Завдяки такому структуруванню щонайменше 50 % частинок азелаїнової кислоти, диспергованих до розміру 40-50 мкм, утримуються в структурованому середовищі, що дозволяє зменшити її подразнювальну дію на шкіру. Крім того, поєднання полімеру з низькою структурною в'язкістю та сополімеру полегшує змішування з порошкоподібною речовиною і забезпечує одержання однорідної та стабільної суспензії.

Перед етапом суспендування азелаїнової кислоти в гелеву основу вводять водний розчин емульгатора, що забезпечує належне змочування порошку та запобігає утворенню агломератів і конгломератів частинок азелаїнової кислоти. Введення активної речовини в уже сформовану гелеву основу здійснюють за кімнатної температури без застосування нагрівання, що знижує ризик дестабілізації системи. Гідрофобну, або масляну, фазу емульгують до моменту підвищення структурної в'язкості гелю, а остаточне загущення здійснюють лише на завершальному етапі шляхом нейтралізації карбомеру регулятором рН.

Виключення введення азелаїнової кислоти на початкових стадіях процесу, зокрема під час емульгування або загущення гелю, запобігає її нерівномірному розподілу в лікарській формі. Як емульгатор у даній технології використано полісорбат 20 замість полісорбату 80, оскільки полісорбат 20, що є похідним кокосової олії та містить суміш насичених жирних кислот, характеризується вищою стабільністю при контакті з повітрям.

Обговорення:

Запропонований варіант технології виготовлення крем-гелю азелаїнової кислоти є технологічно коректним і таким, що ґрунтується на загальноприйнятих підходах до одержання гелевих та крем-гелевих лікарських форм на основі карбомерів. Така послідовність операцій забезпечує можливість отримання візуально однорідної системи з прийнятними реологічними характеристиками та може бути реалізована в умовах аптечного

або дрібносерійного виробництва. Разом з тим, детальний аналіз етапів процесу виявляє низку технологічних обмежень, пов'язаних передусім із моментом введення азелаїнової кислоти, умовами гідратації гелеутворювача, розчинністю бензойної кислоти (рис. 3.4а) та формуванням дисперсійної системи в цілому, що зумовлює доцільність подальшої оптимізації технології.

За результатами цілеспрямованого вдосконалення базової схеми з урахуванням фізико-хімічних властивостей азелаїнової кислоти, особливостей гелеутворення карбомерів та принципів стабілізації суспензійно-емульсійних систем нами запропоновано технологію, яка усуває описані вище недоліки:

1. Проведення підготовчих робіт (розрахунок кількості, відважування сировини, подрібнення та просіювання порошкоподібних речовин, зокрема азелаїнової кислоти та бензойної кислоти).

2. Виготовлення розчину гелеутворювача – розчин А (розчинення карбополу ультрез 21 у всій кількості води очищеної, перемішування до однорідності за допомогою механічного змішувача з якірним наконечником).

3. Виготовлення розчину інших допоміжних речовин – розчин Б (до пропіленгліколю додають полісорбат 20, постійно помішуючи (за допомогою механічного змішувача з якірним наконечником), до суміші додають подрібнену бензойну кислоту, після її розчинення – Трилон Б, церамід, каприлік каприк тригліцерид).

4. Отримання суспензії азелаїнової кислоти (розчин Б об'єднують з азелаїновою кислотою, перемішують до однорідності за допомогою гомогенізатора за швидкості 8-12 тис. об/хв, не припиняючи перемішування частинами додають розчин А, продовжують перемішувати до 10 хвилин).

5. Нейтралізація гелеутворювача (переходять до перемішування за допомогою механічного змішувача з якірним наконечником, додають до отриманої суспензії водний розчин аміаку 10 %, після отримання необхідної консистенції продовжують перемішування до 5 хвилин).

6. Відбір проб для проведення контролю якості проміжної продукції.

7. Пакування (фасування по 30,0 г у контейнери для відпуску з дозаторами, маркування із зазначенням назви, виробника, дати виготовлення та терміну придатності).

8. Контроль якості готової продукції.

Її відмінністю є чітке розмежування етапів формування гелевої матриці та отримання суспензії АФІ. Азелаїнову кислоту попередньо диспергують у середовищі, що містить пропіленгліколь і полісорбат 20, що забезпечує ефективне змочування частинок, зниження міжфазного натягу та запобігання утворенню агломератів. У таких умовах формується однорідна та стабільна суспензія ще до введення гелеутворювача, що є технологічно більш обґрунтованим порівняно з введенням порошкоподібної речовини в уже структуровану систему.

Окреме приготування розчину гелеутворювача шляхом диспергування карбополу у повному об'ємі очищеної води без нагрівання відповідає рекомендаціям щодо роботи з даним типом карбомеру та забезпечує рівномірну гідратацію полімеру. Подальше поступове введення розчину гелеутворювача в суспензію азелаїнової кислоти дозволяє сформувати полімерну сітку навколо вже диспергованих частинок активної речовини, що сприяє їх рівномірному розподілу та знижує ризик седиментаційної нестабільності. На відміну від першого варіанту, де структуроутворення гелю частково відбувається до введення активної речовини, у запропонованій нами технології цей процес є більш контрольованим і прогнозованим.

Додатковою перевагою є раціональніший підхід до введення допоміжних речовин. Розчинення бензойної кислоти у пропіленгліколі підвищує її розчинність і зменшує ймовірність кристалізації у готовій лікарській формі (рис. 3.4б). Введення трилону Б на ранньому етапі сприяє стабілізації системи за рахунок комплексоутворення з іонами металів ще до формування гелевої структури. Ліпофільні компоненти вводяться у фазу, що вже містить емульгатор, але ще не містить водної фази, що забезпечує кращу дисперсність і підвищує стабільність емульсійної складової крем-гелю.

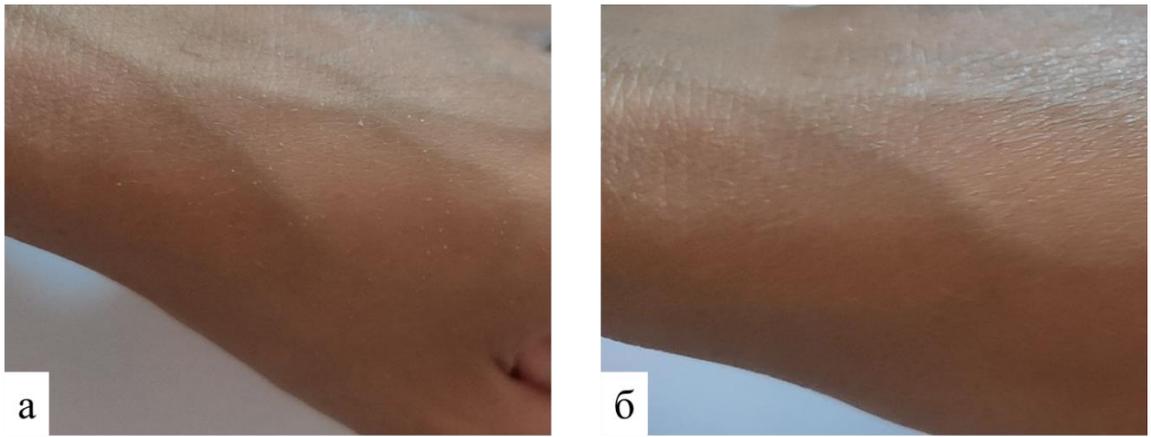


Рис. 3.4 Результат нанесення на шкіру референтного препарату (а) та досліджуваного зразка (б)

За результатами опрацювання технології запропоновано технологічну схему виготовлення крем-гелю з азелаїною кислотою (рис. 3.5).



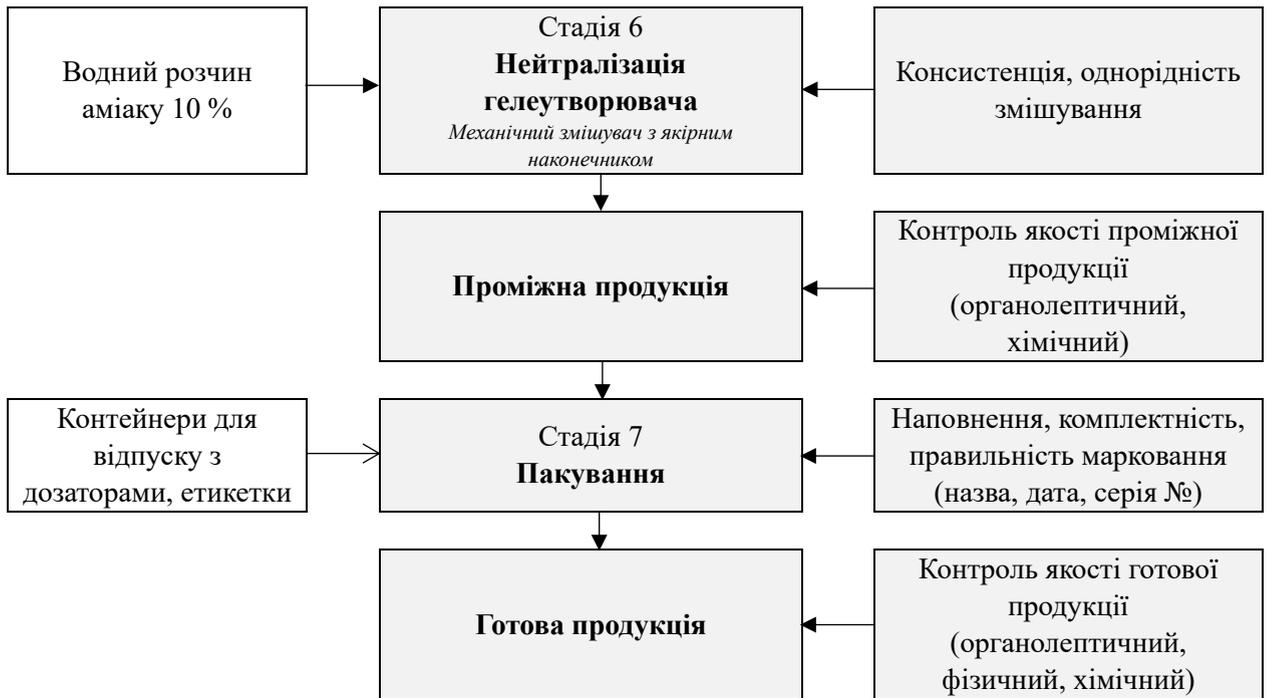


Рис. 3.5 Технологічна схема виготовлення крем-гелю з азелайною кислотою

3.4 Визначення показників якості крем-гелю з азелайною кислотою

Контроль якості є невід'ємною складовою розробки та впровадження лікарських форм для зовнішнього застосування, оскільки саме він забезпечує їх безпеку, ефективність і стабільність протягом усього терміну зберігання [3]. Для крем-гелів, що містять суспендовані АФІ, зокрема азелайнову кислоту, значення мають не лише хімічні показники, але й органолептичні та фізичні характеристики, які безпосередньо впливають на терапевтичні властивості та споживчі якості препарату. Тому обґрунтований вибір показників якості та методик їх визначення є необхідною умовою підтвердження відповідності розробленого лікарського засобу встановленим нормативним вимогам і можливості його практичного застосування. Тож з метою обґрунтування запропонованих змін до складу та технології досліджуваному зразку було проведено контроль якості за органолептичними й фізичними показниками, а також запропоновано методики хімічного контролю.

Органолептичний контроль

Методики: 1. Від 0,5 г до 2,0 г крем-гелю розподіляють тонким шаром на годинниковому склі діаметром від 6 см до 8 см; візуально фіксують колір готового продукту, а також відсутність ознак нестабільності (розшарування, знебарвлення, випотівання, мікробного забруднення).

2. Від 0,5 г до 2,0 г крем-гелю розподіляють тонким шаром на годинниковому склі діаметром від 6 см до 8 см; через 15 хв визначають запах або доходять висновку про його відсутність.

3. Однорідність контролюють на чотирьох пробах препарату по 20-30 мг кожна, поміщають по дві проби на предметне скло, накривають другим предметним склом і міцно притискають до утворення плям діаметром приблизно 2 см. При розгляді одержаних проб неозброєним оком (на відстані близько 30 см від очей) у всіх чотирьох пробах не мають виявлятися видимі частинки, сторонні включення тощо. Якщо одна з проб не витримує випробування, то визначення проводять додатково ще на восьми пробах. При цьому вісім додаткових проб мають витримувати випробування. Однорідність гелів-суспензій перевіряють при розтиранні гелю на тильній стороні долоні – при цьому не має відчуватись наявність грубих частинок твердих речовин [1].

Крім того було проведено порівняльний контроль органолептичних та споживчих властивостей, який підтвердив результативність запропонованої зміни концентрації пропіленгліколю та цераміду (рис. 3.6).

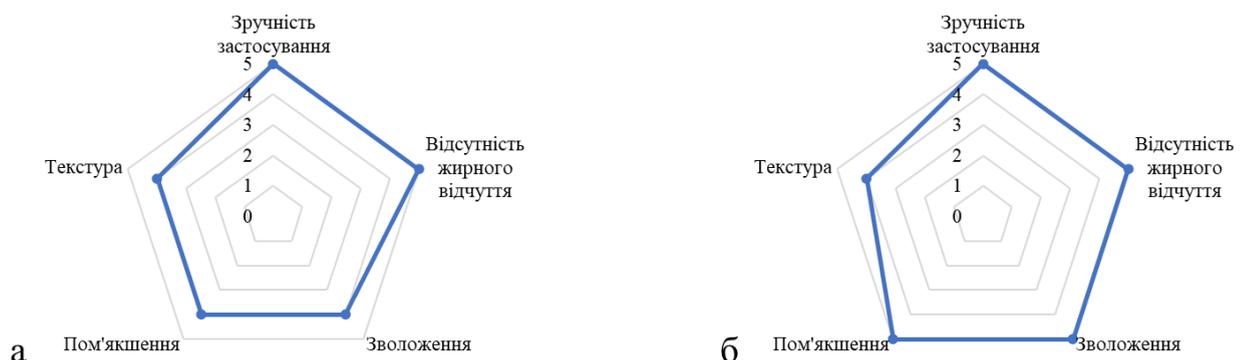


Рис. 3.6 Органолептичні та споживчі властивості референтного препарату (а) та досліджуваного зразка (б)

Фізичний контроль

1. Наповнення контейнера для відпуску становить $30,0 \text{ г} \pm 5 \%$

Методика: перевіряють загальну масу наповнення щонайменше трьох контейнерів, за остаточний результат приймають середнє арифметичне зважувань.

2. Маса окремої дози не повинна відхилитися від середньої маси доз на 20%

Методика: відбирають 20 доз із одного або декількох контейнерів зважують кожну окремо і розраховують середню масу. Лікарський засіб витримує випробування, якщо жодна індивідуальна маса доз не відхиляється від середньої маси більше, ніж на 20% .

Відповідно до вимог ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні умови» контролю підлягають також показники колоїдної стабільності, термостабільності, рН, методики визначення яких наведені у розділі 2.

Результати контролю якості наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Результати контролю якості досліджуваного зразка крем-гелю з азелаїновою кислотою $n = 3$; $P = 95 \%$

№	Показник	Значення
1.	Органолептичний контроль	Однорідний крем-гель, білого кольору, з характерним ледь помітним запахом
2.	Наповнення контейнера	Відповідає
3.	Однорідність маси доз	Відповідає
4.	Термостабільність	Стабільний
5.	Колоїдна стабільність	Стабільний
6.	рН	5,0-6,0

На основі вивчення реологічних властивостей референтного препарату та досліджуваного зразка були побудовані графіки залежності напруги зсуву

(τ) від градієнта швидкості зсуву (D_r) та в'язкості (η) від градієнта швидкості (рис. 3.7, 3.8), що дозволяє комплексно оцінити їх характеристики. Аналіз графіків свідчить про наявність у них структурованої дисперсної матриці, яка проявляє тиксотропну поведінку. Це означає, що в'язкість системи зменшується під впливом механічного навантаження, але відновлюється після його зняття, що є типовою властивістю стабільних гелевих та крем-гелевих лікарських форм.

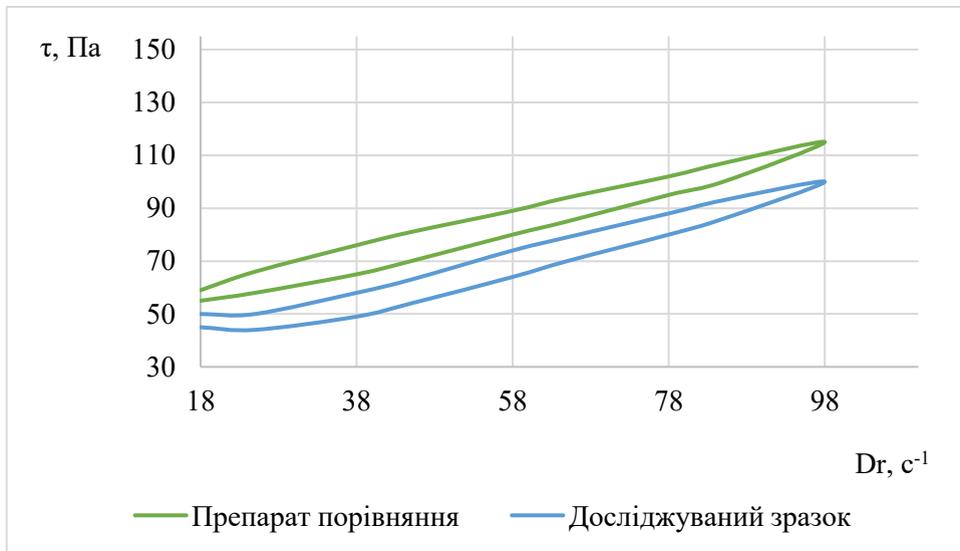


Рис. 3.7 Графіки залежності напруги зсуву від градієнта швидкості зсуву

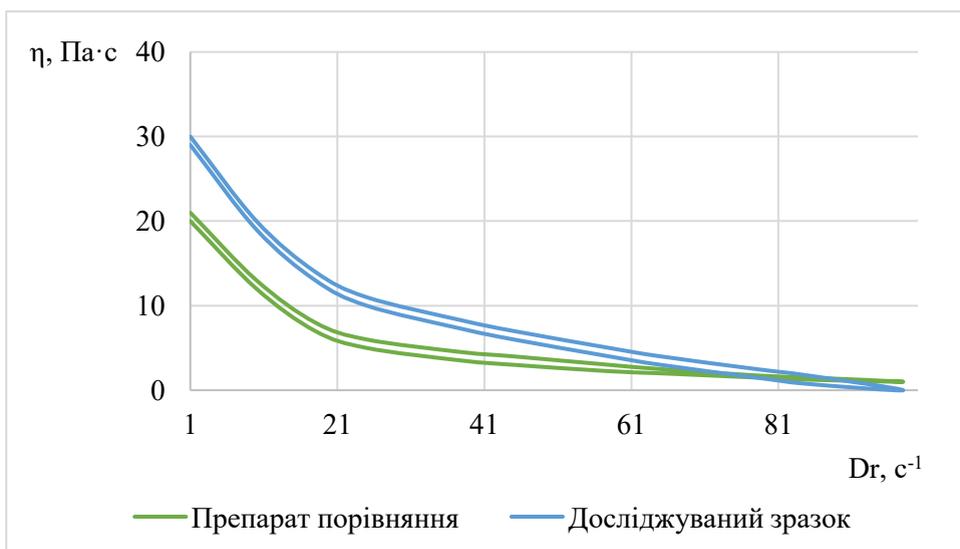


Рис. 3.8 Графіки залежності в'язкості від градієнта швидкості зсуву

Проведені мікроскопічні дослідження дозволили оцінити однорідність та рівномірність розподілу частинок АФІ у дисперсійному середовищі (рис. 3.9).

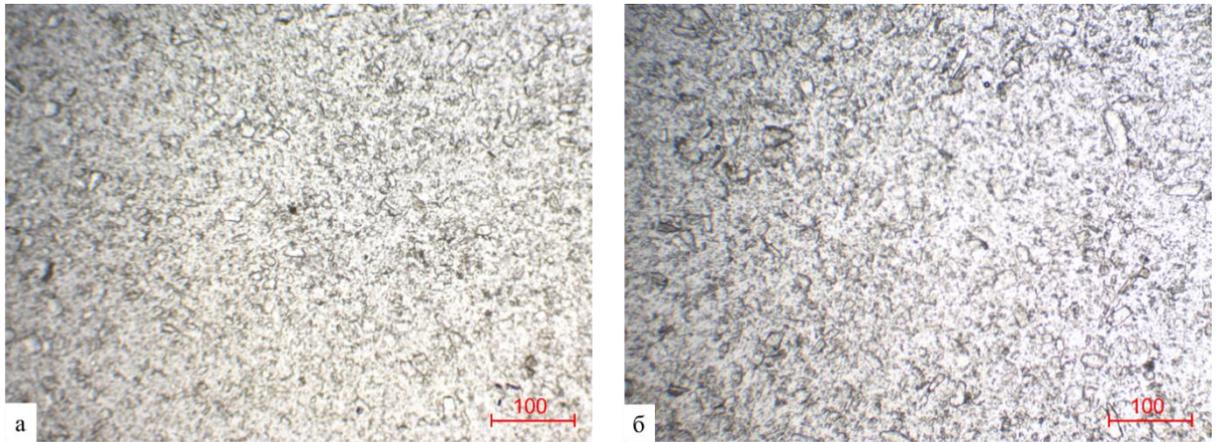


Рис. 3.9 Мікросвітлини референтного препарату (а) та досліджуваного зразка (б)

3.5 Ідентифікація та кількісне визначення активного фармацевтичного інгредієнта

Ідентифікація АФІ

Оскільки азелаїнова кислота відноситься до класу дикарбонових кислот, її хімічна ідентифікація може бути проведена за допомогою реакції з розчином натрію гідрокарбонату, що ґрунтується на виділенні вуглекислого газу. При взаємодії карбоксильних груп азелаїнової кислоти з лужним реагентом відбувається утворення відповідної натрієвої солі та виділення газоподібного CO_2 у вигляді бульбашок. Спостереження бурхливого газоутворення в процесі реакції є характерною ознакою присутності дикарбонової кислоти та дозволяє проводити її якісну оцінку навіть у складних багатокомпонентних системах, таких як крем-гелі.

Методика: 0,1 г крем-гелю відважують до мірної колби на 50 мл розчиняють у 10 мл води очищеної, додають 10 мл 5 % водного розчину натрію гідрокарбонату, спостерігають бурхливе виділення бульбашок вуглекислого газу (рис. 3.10).

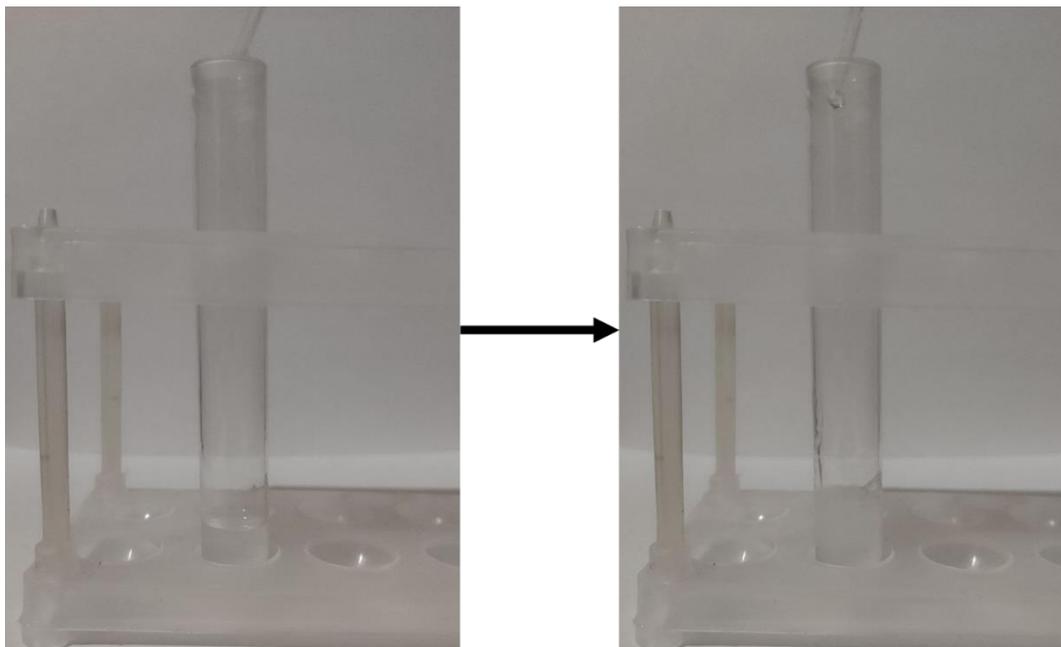


Рис. 3.10 Ідентифікація азелаїнової кислоти

Кількісне визначення АФІ

Для кількісного визначення азелаїнової кислоти в умовах аптечного виробництва доцільно застосовувати титриметричний метод, зокрема алкаліметрію прямого титрування. Як розчинник використовують воду очищену, роль титранту виконує 1 М розчин натрію гідроксиду. Для фіксації кінцевої точки реакції застосовують індикатор фенолфталеїн, при цьому титрування проводять до появи характерного рожевого забарвлення розчину, що свідчить про досягнення стехіометричної рівноваги (рис. 3.11).

Валідацію методики здійснювали з використанням субстанції азелаїнової кислоти.

Методика: точну наважку субстанції (0,1000 г) розчиняють у 100 мл води очищеної і титрують 1М розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор 0,5 мл розчину фенолфталеїну; кінцеву точку титрування встановлюють за переходом у рожевий колір досліджуваного розчину. Фіксують об'єм титранту, витрачений на титрування.

Вміст азелаїнової кислоти в субстанції (С, %) розраховують за формулою (3.1):

$$C, \% = \frac{V_{NaOH} \cdot T \cdot K \cdot 100}{m_H} \quad (3.1)$$

де:

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

T – титр титранту за досліджуваною речовиною (0,094115 г/мл);

K – коефіцієнт поправки 1 М розчину натрію гідроксиду (1,0000);

m_H – маса наважки субстанції азелаїнової кислоти, г.

Валідацію методики було здійснено шляхом проведення кількісного визначення азелаїнової кислоти в субстанції з масою наважки у діапазоні 80-120 % від номінальної (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Валідація методики кількісного визначення азелаїнової кислоти, $n=3$, $P=95\%$

№	m_H , г	$C_{аз. к-ти}$, %	Статистичні дані	
1	0,0801±0,0001	100,36±1,21	\bar{x}	99,762±0,51
2	0,0902±0,0001	99,78±1,91	S^2	0,261
3	0,1003±0,0001	99,17±1,13	$t_{критичне}$	2,78
4	0,1103±0,0002	100,16±1,08	$t_{фактичне}$	2,33
5	0,1201±0,0002	99,34±0,98	$\bar{\varepsilon}$, %	0,533

Результати проведених досліджень підтверджують відтворюваність обраної методики та обґрунтованість вибору способу кількісного визначення. Використана алкаліметрична методика є ефективною для визначення вмісту азелаїнової кислоти.

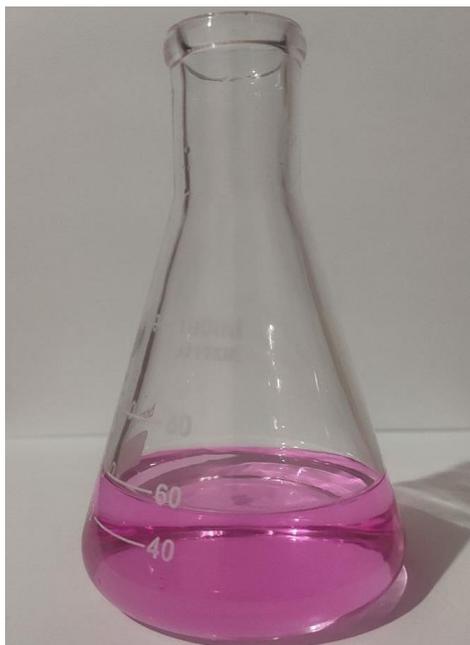


Рис. 3.11 Кінцева точка титрування азелаїнової кислоти

Під час адаптації методики кількісного визначення азелаїнової кислоти у складі крем-гелю необхідно враховувати специфіку етапу пробопідготовки. Зразок крем-гелю з точною масою 1,0000 г розчиняють у воді очищеній з використанням водяної бані при температурі приблизно 37 °С. Такий температурний режим застосовують з метою прискорення та забезпечення однорідного розподілу кремової основи в середовищі розчинення, не перевищуючи при цьому фізіологічну температуру. Отриманий розчин проціджують у мірну колбу, після чого подальші аналітичні процедури виконують відповідно до алгоритмів методик, наведених вище.

Вміст азелаїнової кислоти у крем-гелі ($X, \text{г}$) розраховують за формулою (3.2):

$$X, \text{г} = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}} \cdot T}{m_{\text{H}}} \quad (3.2)$$

де:

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

K_{NaOH} – коефіцієнт поправки 1 М розчину натрію гідроксиду (1,0000);

T – титр титранту за досліджуваною речовиною (0,094115 г/мл);

m_n – маса наважки досліджуваного препарату.

Проведене кількісне визначення показало, що 1,0001 г крем-гелю містить 0,1501 г азелаїнової кислоти.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Встановлено, що асортимент засобів з азелаїновою кислотою на ринку України представлений косметичними, лікарськими та космецевтичними продуктами, при цьому домінуючу частку займають косметичні засоби, тоді як космецевтичні формують найменший сегмент.

2. Визначено, що на ринку наявні понад 100 найменувань засобів з азелаїновою кислотою від 27 виробників, серед яких провідні позиції займають компанії з Південної Кореї, Китаю, Італії та Болгарії.

3. Проаналізовано розподіл лікарських і косметичних засобів за лікарськими формами та встановлено, що сироватки є переважною формою для косметичних продуктів, тоді як лікарські та космецевтичні засоби найчастіше представлені кремами та гелями.

4. Обґрунтовано вибір аптечного крем-гелю «СкінПро» з вмістом азелаїнової кислоти 15 % як референтного препарату для подальших досліджень.

5. Проаналізовано склад референтного крем-гелю та визначено функціональне призначення кожного компонента, зокрема азелаїнової кислоти як АФІ, карбомеру як гелеутворювача, пропіленгліколю як співрозчинника та підсилювача проникнення, а також допоміжних стабілізуювальних і захисних речовин.

6. Встановлено доцільність корекції складу крем-гелю шляхом зниження концентрації пропіленгліколю до 8 % та підвищення вмісту кераміду до 1,5 % з метою зменшення ризику подразнювальної дії та покращення бар'єрних властивостей шкіри.

7. Проаналізовано базову технологію виготовлення крем-гелю з азелаїновою кислотою в умовах аптечного виробництва обґрунтовано та розроблено удосконалену технологію виготовлення крем-гелю, що передбачає попереднє диспергування азелаїнової кислоти у середовищі пропіленгліколю та емульгатора з подальшим контрольованим формуванням гелевої структури.

8. Запропоновано технологічну схему виготовлення крем-гелю з чітким розмежуванням стадій підготовки сировини, отримання суспензії АФІ, нейтралізації гелеутворювача, пакування та контролю якості.

9. Визначено органолептичні, фізичні та фізико-хімічні показники якості досліджуваного зразка та підтверджено його відповідність вимогам нормативної документації.

10. Проаналізовано реологічну поведінку крем-гелю та встановлено наявність структурованої тиксотропної системи, що забезпечує зручність нанесення та стабільність лікарської форми.

11. Проведено мікроскопічні дослідження та встановлено рівномірний розподіл частинок азелаїнової кислоти у дисперсійному середовищі досліджуваного зразка.

12. Запропоновано методикау ідентифікації АФІ. Розроблено та валідовано алкаліметричну методикау кількісного визначення азелаїнової кислоти, яка характеризується достатньою точністю та відтворюваністю.

ВИСНОВКИ

1. Азелаїнова кислота є багатofункціональним АФІ з комплексним механізмом дії, що поєднує антимікробний, протизапальний, кераторегулювальний та антимеланогенний ефекти, завдяки чому вона впливає на ключові патогенетичні ланки розвитку акне, розацеа та гіперпігментаційних порушень шкіри.

2. Аналіз сучасних досліджень підтверджує високу терапевтичну ефективність топічних препаратів азелаїнової кислоти у концентраціях 15-20 %, які не поступаються традиційним антибактеріальним і кератолітичним засобам, водночас характеризуються сприятливішим профілем безпеки та відсутністю ризику формування антибіотикорезистентності.

3. Сучасний етап розвитку фармацевтичної науки демонструє значний прогрес у створенні інноваційних систем доставки азелаїнової кислоти, зокрема ліпосомальних, ніосомальних і наноструктурованих форм, що дозволяє підвищити її біодоступність, стабільність і переносимість за місцевого застосування.

4. Сукупність доказових даних свідчить про перспективність азелаїнової кислоти як фармакологічно обґрунтованого та універсального активного фармацевтичного інгредієнта, подальші дослідження якого доцільно спрямувати на поглиблення молекулярних механізмів дії та розширення спектра клінічного застосування шляхом розробки комбінованих і високотехнологічних лікарських форм.

5. Наведено фізико-хімічні властивості та особливості застосування діючої та допоміжних речовин: азелаїнової кислоти, бензойної кислоти, трилону Б, карбополу, пропіленгліколю, розчину аміаку 10 %, полісорбату 20, каприлік/каприк тригліцериду, цераміду та води очищеної, які були використані під час дослідження.

6. Проведено аналіз і обґрунтовано вибір методів дослідження, необхідних для розробки та визначення основних параметрів якості м'якого лікарського засобу з азелаїновою кислотою.

7. Встановлено, що асортимент засобів з азелаїновою кислотою на ринку України представлений косметичними, лікарськими та космецевтичними продуктами, при цьому домінуючу частку займають косметичні засоби, тоді як космецевтичні формують найменший сегмент.

8. Визначено, що на ринку наявні понад 100 найменувань засобів з азелаїновою кислотою від 27 виробників, серед яких провідні позиції займають компанії з Південної Кореї, Китаю, Італії та Болгарії.

9. Проаналізовано розподіл лікарських і косметичних засобів за лікарськими формами та встановлено, що сироватки є переважною формою для косметичних продуктів, тоді як лікарські та космецевтичні засоби найчастіше представлені кремами та гелями.

10. Обґрунтовано вибір аптечного крем-гелю «СкінПро» з вмістом азелаїнової кислоти 15 % як референтного препарату для подальших досліджень.

11. Проаналізовано склад референтного крем-гелю та визначено функціональне призначення кожного компонента, зокрема азелаїнової кислоти як АФІ, карбомеру як гелеутворювача, пропіленгліколю як співрозчинника та підсилювача проникнення, а також допоміжних стабілізуювальних і захисних речовин.

12. Встановлено доцільність корекції складу крем-гелю шляхом зниження концентрації пропіленгліколю до 8 % та підвищення вмісту кераміду до 1,5 % з метою зменшення ризику подразнювальної дії та покращення бар'єрних властивостей шкіри.

13. Проаналізовано базову технологію виготовлення крем-гелю з азелаїновою кислотою в умовах аптечного виробництва обґрунтовано та розроблено удосконалену технологію виготовлення крем-гелю, що передбачає попереднє диспергування азелаїнової кислоти у середовищі пропіленгліколю та емульгатора з подальшим контрольованим формуванням гелевої структури.

14. Запропоновано технологічну схему виготовлення крем-гелю з чітким розмежуванням стадій підготовки сировини, отримання суспензії АФІ, нейтралізації гелеутворювача, пакування та контролю якості.

15. Визначено органолептичні, фізичні та фізико-хімічні показники якості досліджуваного зразка та підтверджено його відповідність вимогам нормативної документації.

16. Проаналізовано реологічну поведінку крем-гелю та встановлено наявність структурованої тиксотропної системи, що забезпечує зручність нанесення та стабільність лікарської форми.

17. Проведено мікроскопічні дослідження та встановлено рівномірний розподіл частинок азелаїнової кислоти у дисперсійному середовищі досліджуваного зразка.

18. Запропоновано методику ідентифікації АФІ. Розроблено та валідовано алкаліметричну методику кількісного визначення азелаїнової кислоти, яка характеризується достатньою точністю та відтворюваністю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. 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. 1126 с.
2. 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. 723 с.
3. 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. 3. 730 с.
4. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. Офіц. вид. ; чинний від 01.01.2009. Київ : Держспоживстандарт України, 2008. 12 с.
5. Компендіум. Лікарські препарати України : офіційний сайт. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.10.2025).
6. A Comprehensive Review of Azelaic Acid Pharmacological Properties, Clinical Applications, and Innovative Topical Formulations / A. G. Petrovici et al. *Pharmaceuticals*. 2025. Vol. 18. P. 1273. DOI: 10.3390/ph18091273.
7. Azelaic Acid in Dermatology: A Review of Its Mechanism of Action / C. Mariano-Rodriguez et al. *Cureus*. 2025. Vol. 17(10). P. e94491. DOI: 10.7759/cureus.94491.
8. Azelaic Acid Versus Hydroquinone for Managing Patients with Melasma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / W. Albzea et. al. *Cureus*. 2023. Vol. 15(7). P. e41796. DOI: 10.7759/cureus.41796.

9. Botsali A., Yürekli A. Comparison of the in vitro Demodex folliculorum killing activity of azelaic acid and permethrin. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 2022. Vol. 5. P. 558–563. DOI: 10.32322/jhsm.1061271.
10. Characterisation and Stabilisation Mechanisms of Azelaic Acid Nanosuspensions: Insights from a Dual Stabiliser System / S. Miocic et al. *Pharmaceutics*. 2025. Vol. 17. P. 439. DOI: 10.3390/pharmaceutics17040439.
11. Comparative Study of Azelaic Acid Peeling vs. Tranexamic Acid Microneedling for the Treatment of Melasma / D. Menegheti et al. *Dermato*. 2025. Vol. 5(3). P. 16. DOI: 10.3390/dermato5030016.6.
12. Efficacy and safety of 20% azelaic acid cream for papulo-pustular acne vulgaris / N. Reznichenko et al. *Modern medical technologies*. 2021. Vol. 4. DOI: 10.34287/MMT.4(51).2021.1.
13. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg : European Department for the Quality of Medicines, 2013. 3655 p.
14. Evaluation of a New Topical Treatment for Acne with Azelaic Acid-Loaded Nanoparticles / C. Reis et al. *Microscopy and microanalysis*. 2013. Vol. 19(5). P. 1–10. DOI: 10.1017/S1431927613000536.
15. Food Chemicals Codex / Council of Experts, United States Pharmacopoeial Convention. 8th ed. Rockville : United States Pharmacopeia, 2012. 1802 p.
16. Hasanbeyzade S. Comparison of Topical 20% Azelaic Acid and 7.5% Dapsone in the Treatment of Mild-To-Moderate Papulopustular Rosacea. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2025. Vol. 24(5). P. e70212. DOI: 10.1111/jocd.70212.
17. Hasanbeyzade S. Retrospective Analysis of Efficacy and Side Effects of Topical 4% Erythromycin Versus 1% Clindamycin Versus 20% Azelaic Acid During Pregnancy. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2025. Vol. 24(9). P. e70410. DOI: 10.1111/jocd.70410.
18. In Vitro and In Vivo Assessment of an Innovative Peeling System with Azelaic and Tranexamic Acids for Targeted Hyperpigmentation Reduction / R.

Wong et al. *Dermatology and Therapy*. 2025. Vol. 15(5). P. 1209–1215. DOI: 10.1007/s13555-025-01399-x.

19. Kostrzębska A., Szczepaniak G. Anti-acne preparations containing tetracycline, azelaic acid and azelogyline: Optimization of stability and physicochemical properties. *Polimery w medycynie*. 2024. Vol. 54(2). P. 155–159. DOI: 10.17219/pim/196256.

20. Manjula S., Krishna M. Expert opinion on the prescription practice of azelaic acid for the management of acne in various age groups in Indian settings. *IP Indian. Journal of Clinical and Experimental Dermatology*. 2024. Vol. 10. P. 182–186. DOI:10.18231/j.ijced.2024.033.

21. New insights into the anti-inflammatory and anti-melanoma mechanisms of action of azelaic acid and other *Fusarium solani* metabolites via in vitro and in silico studies / M. Ismail et al. *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14(1). P. 14370. DOI: 10.1038/s41598-024-63958-0.

22. Novel Liposomal Formulation with Azelaic Acid: Preparation, Characterization, and Evaluation of Biological Properties / P. Pasca et al. *Applied Sciences*. 2022. Vol. 12. P. 13039. DOI: 10.3390/app122413039.

23. Optimization of Experimental Procedure for Determining Azelaic Acid in Cosmetics by Gas Chromatography Derivatized through Ethanol / J. Yang et al. *ACS Omega*. 2022. Vol. 7. P. 15647–15656. DOI: 10.1021/acsomega.2c00464.

24. Preparation and Evaluation of Azelaic Acid Topical Microemulsion Formulation: In Vitro and In Vivo Study / W. H. Hung et al. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(3). P. 410. DOI: 10.3390/pharmaceutics13030410.

25. Rani A. Formulation and evaluation of niosomal gel of azelaic acid for antiacne activity. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15(5). DOI: 10.22159/ijap.2023v15i5.48593.

26. Rasol S., Elethawi A. Combination of 20% Azelaic Acid Cream and 20% Salicylic Acid Peel Versus Azelaic Acid Cream Alone in the Treatment of Melasma Patients. *Advanced medical journal*. 2025. Vol. 10(3). P. 201–209. DOI: 10.56056/amj.2025.386.

27. Stability testing of azelaic acid cream based ethosome / E. Fitria Apriani et al. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018. Vol. 11(5). P. 270–273. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i5.23218.
28. The Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. Tokyo, 2021. 2587 p.
29. The United States Pharmacopeia. The National formulary. Rockville : United States Pharmacopeial Convention, 2012. 2351 p.
30. The use of azelaic acid in selected dermatological disorders / P. Dębek et al. *Medycyna Rodzinna*. 2018. Vol. 21. P. 307–314. DOI: 10.25121/MR.2018.21.4.307.
31. Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne / H. Liu et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. Vol. 5(5). P. CD011368. DOI: 10.1002/14651858.CD011368.pub2.

ДОДАТКИ



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
РАДА МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ПРИ ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСНІЙ ВІЙСЬКОВІЙ
АДМІНІСТРАЦІЇ
РАДА МОЛОДИХ ВЧЕНИХ
СТУДЕНТСЬКЕ НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО**

ПРОГРАМА

**VI Всеукраїнської науково-практичної конференції
з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»**

10-11 грудня 2025 р.

Харків – 2025

Засідання гуртків СНТ на кафедрах

Кафедра аптечної технології ліків

- 1. Удосконалення складу і технології м'якого лікарського засобу з азелаїновою кислотою**
Доповідач: ДИННИК Дарія
Науковий керівник: Ковальова Т.М., канд. фарм. н., доцент
- 2. Дослідження фармацевтичного ринку препаратів для симптоматичного лікування безсоння**
Доповідач: ЕРГЕШОВА Ельвіра
Науковий керівник: Ковальова Т.М., канд. фарм. н., доцент
- 3. Дослідження з розробки складу олеогелю з ефірною олією чорнобривців розлогих**
Доповідач: ДИМЧУК Ольга
Науковий керівник: Зуйкіна С. С., д. фарм. н., професор
- 4. Фармакотехнологічні дослідження з розробки гелю з фурациліном**
Доповідач: ОЛЕШКО Людмила
Науковий керівник: Зуйкіна С. С., д. фарм. н., професор
- 5. Дослідження з розроблення складу мазі на основі ретиноїдів для лікування дерматитів**
Доповідач: МАЖУГО Єлизавета
Науковий керівник: Семченко К. В., д. фарм. н., професор
- 6. Пошуки шляхів удосконалення складу екстемпорального бальзаму для губ з відновлювальними властивостями**
Доповідач: БОЙКО Валерія
Науковий керівник: Семченко К. В., д. фарм. н., професор
- 7. Дослідження з розробки складу гелю протигрибкової дії на основі фітосубстанцій**
Доповідач: КУЧЕР Аріна
Науковий керівник: Олійник С.В., канд. фарм. н., доцент
- 8. Обґрунтування складу перорального гелю для лікування дисфункцій щитоподібної залози**
Доповідач: ПОНОМАРЬОВА Катерина
Науковий керівник: Олійник С.В., канд. фарм. н., доцент
- 9. Дослідження з розробки складу екстемпорального фітосиропу імуномодулювальної дії**



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

нагороджується

Динник Дарія

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





ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

V МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

Zoom link:

<https://us02web.zoom.us/j/83505054646?pwd=rmAHr8fDUPfGSeDr7ANKO4FkjVPb2a.1>

Ідентифікатор конференції (Identifier): 835 0505 4646

Код доступу (Password): 111

Дата проведення: 23 жовтня 2025 р.

Початок: 9.00

Організатори: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів (вул. Валентинівська, 4, м. Харків, Україна).

FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

V INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE

Date: October 23, 2025

Starting time: 9.00 (Kyiv time)

Organizers: National University of Pharmacy, Department of Technology of Drugs, Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics (4, Valentynivska str., Kharkiv, Ukraine).



Тема постерної доповіді	Доповідач
ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ РОЗРОБЛЕННІ ГЕЛЮ ПРОТИОПІКОВОЇ ДІЇ	БЛАГОВІСНА К. В., ЗУЙКІНА С.С.
МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛИСТЯ GLEDITSIA SINENSIS	БУДНІК І. Р., РОМАНОВА С.В., ДУЧЕНКО М.А.
STUDY THE CONCEPT OF CONSUMER LOYALTY TO PHARMACEUTICAL PRODUCTS	MALYI V.V., BONDARIEVA I. V., ELBARDANI J.
ОСОБЛИВОСТІ ІМПЛЕМЕНТАЦІЇ ПОЛОЖЕНЬ МІЖНАРОДНИХ ДОГОВОРІВ У ЗАКОНОДАВСТВО УКРАЇНИ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	БОЛДАРЬ Г.Є., ТУРУШЕВА А.Р.
ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF SOCIAL NETWORKS ON THE FORMATION OF CONSUMER LOYALTY TO PHARMACEUTICAL BRANDS	MALYI V.V., BONDARIEVA I. V., LALAOUI RACHIDI H.
РОЗРОБКА СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ЗБОРУ АНТИМУТАГЕННОЇ ДІЇ	МАРЧЕНКО М.В., ОГАНОВ Р.О.
РОЗРОБКА СКЛАДУ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО СИРОПУ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ	МАРЧЕНКО М.В., ЛАПКО Д.Б.
ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБЛЕННЯ МІКРОГОЛКОВИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛІКІВ	БОДНАР Л. А., ВИШНЕВСЬКА Л. І.
ВИКОРИСТАННЯ АЗЕЛАЇНОВОЇ КИСЛОТИ У ФАРМАЦІЇ	ДИННИК Д. В., КОВАЛЬОВА Т. М.
ПОХІДНІ ПІРИМІДИНІВ – ПЕРСПЕКТИВНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ АКТИВНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ІНГРЕДІЄНТИ	РИБАК Н. В., БОДНАР Л. А., ВИШНЕВСЬКА Л. І.
АНАЛІЗ РИНКУ ЗАСОБІВ З ПОЛІГЕКСАНІДОМ СТАНОМ НА 2025 РІК	СТЕЦЕНКО Д.В., СІЧКАР А.А.
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THROAT LOZENGES BASED ON MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS	YEZERSKA O.
ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ КОМПОНЕНТІВ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КАРІЕСУ ЕМАЛІ	БАБИЧ Т. А., ОЛІЙНИК С. В., ІВАНЮК О. І.
ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ МІСЦЕВОЇ ТЕРАПІЇ СВЕРБЛЯЧИХ ДЕРМАТИТІВ	КОВАЛЬ Ю. С., ОЛІЙНИК С. В., КОВАЛЬОВ В. В.
СУЧАСНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА	КУЧЕР А. О., ОЛІЙНИК С. В., ЗУЙКІНА С. С., БОДНАР Л. А.
ПРИНЦИПИ РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ДЕРМАТИТІВ	ПОНОМАРЬОВА К. Д., ОЛІЙНИК С. В., БУРЯК М. В., СЕМЧЕНКО К. В.
ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО СИРОПУ ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ	ТКАЧЕНКО В. М., ОЛІЙНИК С. В., ВИШНЕВСЬКА Л. І., КОВАЛЬОВА Т. М.
ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЇ СИРОПІВ ЛІКАРСЬКИХ	ЮСІФОВ С. А., ОЛІЙНИК С. В., МАРЧЕНКО М. В.
ВПЛИВ ПРИРОДИ ПОЛІМЕРУ НА РОЗЧИННІСТЬ І ШВИДКІСТЬ РОЗЧИНЕННЯ НІФЕДИПІНУ З ТВЕРДИХ ДИСПЕРСІЙ	КАНІНЕЦЬ Д.М., НІКОЛАЙЧУК Н.О.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра аптечної технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітньо-професійна програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«01» вересня 2025 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Дарії ДИННИК

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Удосконалення складу і технології м'якого лікарського засобу з азелаїновою кислотою»
керівник кваліфікаційної роботи: Тетяна КОВАЛЬОВА, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ від «31» березня 2025 року № 81.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2025 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: крем-гель, екстемпоральні лікарські препарати, м'які лікарські форми.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести літературний скринінг щодо характеристики азелаїнової кислоти як АФІ, її використання у фармації та сучасного стану наукових досліджень; проаналізувати фармацевтичний ринок препаратів з азелаїновою кислотою з метою вибору об'єкта дослідження; вивчити властивості складових обраного препарату та запропонувати можливі зміни до його складу; запропонувати варіанти удосконалення технології обраного препарату; провести контроль якості препарату з азелаїновою кислотою; розробити методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ у складі препарату.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 3, рисунків – 12, формул – 2.

6. **Консультанти розділів кваліфікаційної роботи**

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Тетяна КОВАЛЬОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	01.09.2025	01.09.2025
2	Тетяна КОВАЛЬОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	29.09.2025	29.09.2025
3	Тетяна КОВАЛЬОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	27.10.2025	27.10.2025

7. **Дата видачі завдання: «01» вересня 2025 року.**

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Концепція та дизайн дослідження	вересень 2025 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	вересень 2025 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень 2025 р.	виконано
4	Аналіз та інтерпретація одержаних результатів	листопад 2025 р.	виконано
5	Оформлення роботи	грудень 2025 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Дарія ДИННИК

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Тетяна КОВАЛЬОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 81
По Національному фармацевтичному університету
від 31 березня 2025 року

Затвердити теми кваліфікаційних робіт здобувачам вищої освіти 4 курсу (7 семестр) 2025-2026 н. р., група Фм21(4,6з)мед, освітня програма «Фармація», спеціальність «226 Фармація, промислова фармація», галузь знань «22 Охорона здоров'я», рівень вищої освіти другий (магістерський), заочна форма здобуття освіти, термін навчання 4 роки 6 місяців.

№	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кафедра аптечної технології ліків					
1.	Динник Дарія Василівна	Удосконалення складу і технології м'якого лікарського засобу з азелаїновою кислотою	Improvement of composition and technology of a soft medicinal preparation with azelaic acid	доц. Ковальов Т. М.	проф. Сліпченко Г. Д.

ПІДСТАВА: подання декана фармацевтичного факультету професора Миколи ГОЛКА

Вірно: пров. фахівець деканату



Алла СЕРДЮК

ВИСНОВОК
експертної комісії про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
«05» січня 2026 р. № 333037283

Проаналізувавши кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти ДИННИК Дарії, групи ФМ21(4,6з)мед-01, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми «Фармація» заочної форми здобуття освіти на тему: «Удосконалення складу і технології м'якого лікарського засобу з азелаїновою кислотою / Improvement of composition and technology of a soft medicinal preparation with azelaic acid», експертна комісія дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

Голова комісії,
проректор ЗВО з НІР,
професор



Наталя ПОЛОВКО

ВІДГУК

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр,
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Дарії ДИННИК

**на тему: «Удосконалення складу і технології м'якого лікарського
засобу з азелаїновою кислотою»**

Актуальність теми. Захворювання шкіри, що супроводжуються гіперпігментацією, акне та запальними процесами, залишаються поширеною медико-соціальною проблемою, яка негативно впливає на якість життя пацієнтів. Особливої уваги потребує пошук ефективних і безпечних місцевих засобів для тривалого застосування. Азелаїнова кислота є одним із фармакологічно обґрунтованих активних компонентів, що проявляє протизапальну, кератолітичну та депігментувальну дію. У зв'язку з переважанням на фармацевтичному ринку імпортованих препаратів актуальним є удосконалення складу та технології виготовлення вітчизняного м'якого лікарського засобу з азелаїновою кислотою, з урахуванням сучасних вимог до ефективності та стабільності лікарських форм.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У кваліфікаційній роботі систематизовано сучасні підходи до лікування дерматологічних станів, що супроводжуються порушенням пігментації та запальними змінами шкіри. Проведено аналіз асортименту м'яких лікарських засобів з азелаїновою кислотою, представлених на фармацевтичному ринку, а також вивчено їх склад і лікарські форми. Значну увагу приділено дослідженню екстемпоральної рецептури м'яких лікарських засобів з урахуванням фізико-хімічних властивостей активної речовини та допоміжних компонентів. Результатом

роботи є науково обґрунтований вибір оптимального складу та технології виготовлення м'якого лікарського засобу на основі азелаїнової кислоти з покращеними споживчими та терапевтичними характеристиками.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота за обсягом теоретичних узагальнень і практичних досліджень відповідає чинним вимогам до виконання та оформлення кваліфікаційних робіт, а отримані результати мають практичне значення для фармацевтичної практики.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Дарії ДИННИК може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник _____

Тетяна КОВАЛЬОВА

«14» січня 2026

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр,
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Дарії ДИННИК

**на тему: «Удосконалення складу і технології м'якого лікарського
засобу з азелаїновою кислотою»**

Актуальність теми. Одним із пріоритетних напрямів розвитку сучасної фармацевтичної науки є вдосконалення м'яких лікарських форм на основі відомих біологічно активних речовин з метою підвищення їх терапевтичної ефективності та безпеки при зовнішньому застосуванні. У цьому аспекті перспективним є удосконалення лікарського засобу з азелаїновою кислотою, яка широко застосовується в дерматології завдяки своїм протизапальним, антимікробним та депігментувальним властивостям. Удосконалення вітчизняного м'якого лікарського засобу з оптимізованим складом і технологією виготовлення є актуальним завданням фармацевтичної практики.

Теоретичний рівень роботи. У роботі проаналізовано та узагальнено дані наукової літератури щодо фізико-хімічних характеристик азелаїнової кислоти, особливостей її фармакологічної дії, а також сучасних підходів до місцевої терапії дерматологічних захворювань, що супроводжуються запальними процесами та порушенням пігментації шкіри.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автором запропоновано удосконалення екстемпорального м'якого лікарського засобу з азелаїновою кислотою для зовнішнього застосування з урахуванням вимог до стабільності, біодоступності та споживчих властивостей лікарської форми, що відповідає сучасним тенденціям розвитку фармації.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.
Наведено обґрунтування вибору азелаїнової кислоти як актуального активного

фармацевтичного інгредієнта для місцевого застосування. Розроблено загальну схему проведення експериментальних досліджень із удосконалення складу та технології м'якого лікарського засобу, що може бути використано у фармацевтичній практиці.

Недоліки роботи. У тексті роботи виявлено поодинокі орфографічні та технічні неточності, які не впливають на загальний науковий рівень дослідження.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Дарії ДИННИК може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Рецензент

проф. Галина СЛІПЧЕНКО

«16» січня 2026

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8

«16» січня 2026 року

м. Харків

засідання кафедри

аптечної технології ліків

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

Секретар: докт. філ., ас. Боднар Л.А.

ПРИСУТНІ:

проф. Половко Н.П., проф. Семченко К.В., проф. Зуйкіна С.С., доц.
Ковальова Т.М., доц. Буряк М.В., доц. Олійник С.В., доц. Марченко М.В., ас.
Іванюк О.І.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти групи Фм21(4,6з)мед-01 спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» Дарія ДИННИК – з доповіддю на тему «Удосконалення складу і технології м'якого лікарського засобу з азелаїновою кислотою» (науковий керівник, доц. Тетяна КОВАЛЬОВА).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

Асистент

(підпис)

Любов БОДНАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Дарія ДИННИК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньо-професійною програмою Фармація на тему: «Удосконалення складу і технології м'якого лікарського засобу з азелаїновою кислотою»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Олександр ГОНЧАРОВ /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Дарія ДИННИК представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних та практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Тетяна КОВАЛЬОВА

«14» січня 2026 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Дарія ДИННИК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«16» січня 2026 р.

Кваліфікаційну роботу
захищено у Екзаменаційній
комісії

«5» лютого 2026 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____/ Володимир ЯКОВЕНКО/