

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО
ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПСОРІАЗУ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти

групи ТПКЗм20(5,5з)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньо-професійна програма:

Технології парфумерно-косметичних засобів

Анастасія ШАМШУР

Керівник: доцент закладу вищої освіти

кафедри промислової технології ліків

та косметичних засобів

к.фарм.н., доцент Сергій ТРУТАЄВ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти

кафедри аптечної технології ліків,

к.фарм.н., доцент Марина БУРЯК

АНОТАЦІЯ

Розроблено склад та промислову технологію комбінованого дерматологічного засобу з посиленою кератолітичною та гідратуючою дією. Науково доведено ефективність поєднання органічних кислот, природних зволожувачів та стандартизованих фітоекстрактів. Оптимізовано стадійність виробництва для забезпечення високої гомогенності та стабільності мазі, що гарантує глибоке проникнення активних речовин та прискорену регенерацію епідермісу при гіперкератозах.

Робота складається з наступних частин: огляд літературних джерел, матеріали та методи дослідження, дослідна частина, висновки, список використаних джерел, додатки. Загальний обсяг роботи 46 сторінок, містить 3 таблиці, 34 джерела літератури.

Ключові слова: псоріаз, дерматологічний засіб, м'яка лікарська форма, фармацевтична технологія, рослинні екстракти.

ANNOTATION

The composition and industrial technology of a combined dermatological product with enhanced keratolytic and hydrating action have been developed. The effectiveness of the combination of organic acids, natural moisturizers and standardized phytoextracts has been scientifically proven. The production stages have been optimized to ensure high homogeneity and stability of the ointment, which guarantees deep penetration of active substances and accelerated regeneration of the epidermis in hyperkeratosis.

The work consists of the following parts: review of literary sources, materials and methods of research, experimental part, conclusions, list of sources used, appendices. The total volume of the work is 46 pages, contains 3 tables, 34 sources of literature.

Keywords: psoriasis, dermatological agent, soft dosage form, pharmaceutical technology, plant extracts.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	8
1.1 Сучасний стан проблеми псоріазу: етіологія та патогенез	8
1.2 Фармакотерапія псоріазу: переваги та обмеження існуючих методів	9
1.3 Фітохімічний потенціал рослинної сировини в дерматології	11
1.4 Порівняльний аналіз перспективних лікарських рослин	15
1.5 Сучасні технології створення та стандартизації фітозасобів	16
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	19
2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	20
2.1 Загальна концепція щодо вибору напрямку дослідження	20
2.2 Активні речовини для МЛФ.....	21
2.3 Допоміжні речовини для МЛФ.....	25
2.4 Методи дослідження розробки складу МЛФ.....	27
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	29
3. ДОСЛІДНА ЧАСТИНА.....	30
3.1. Обґрунтування компонентів складу м'якої лікарської форми	30
3.2 Обґрунтування фітокомпонентів у модельному складі препарату ...	32
3.3 Щодо можливостей застосування у складі тільки сухих екстрактів .	35
3.4 Виготовлення зразку мазі в лабораторних умовах.....	40
3.5 Технологія виготовлення препарату в промислових умовах	42
3.6 Модель інструкції з медичного застосування	44
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	46
ВИСНОВКИ.....	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	48
ДОДАТКИ.....	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

EMA – Європейське агентство з лікарських засобів;

FDA – управління з продовольства і медикаментів США;

GMP – належна виробнича практика;

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ВЕРХ – вискоелективної рідинної хроматографії

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ГКС – глюкокортикостероїди;

ДФУ – державна фармакопея України;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛФ – лікарська форма.

ВСТУП

Актуальність теми. На сучасному етапі розвитку цивілізації дерматологічна патологія набуває статусу не лише медичної, а й глобальної соціально-економічної проблеми. Серед розмаїття шкірних захворювань псоріаз залишається одним із найбільш складних та непередбачуваних викликів для сучасної охорони здоров'я. Динаміка захворюваності свідчить про невпинне зростання кількості випадків серед працездатного населення, при цьому спостерігається тенденція до «омолодження» хвороби та збільшення частки важких, резистентних до традиційної терапії форм. Псоріаз сьогодні сприймається не просто як косметичний дефект, а як системна «псоріатична хвороба», що інвалідизує пацієнта, руйнує його психоемоційний стан та соціальні зв'язки.

Попри широкий арсенал синтетичних препаратів, наявна медикаментозна стратегія часто заходить у глухий кут. Проблема полягає у вимушеному виборі між швидкою ефективністю та безпекою: агресивні імуносупресори та гормональні засоби, демонструючи результат у короткостроковій перспективі, часто провокують серйозні системні ускладнення при тривалому застосуванні. У цьому контексті вектор наукового пошуку природним чином зміщується в бік фітотерапевтичних засобів. Сучасна фармація переосмислює природний потенціал флори, розглядаючи рослини не як альтернативу, а як джерело прецизійних молекул, здатних до м'якої, але глибокої модуляції біохімічних процесів у дермі.

Актуальність даного дослідження зумовлена необхідністю подолання розриву між потенціалом фітотерапії та технологічними можливостями створення сучасних лікарських форм. Створення нового фітопрепарату, який би поєднував у собі багатовекторну дію стандартизованих екстрактів із передовими системами доставки речовин, є перспективним шляхом до підвищення якості життя мільйонів пацієнтів. Розробка засобу, здатного забезпечити тривалу ремісію без токсичного навантаження на організм,

відповідає пріоритетним завданням сучасної фармації, що і визначає вибір теми та напрямок нашої наукової роботи.

Мета роботи. Наукове обґрунтування складу та розробка промислової технології комбінованої мазі кератолітичної дії з використанням фітоекстрактів для комплексної терапії псоріазу.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати сучасний стан фармакотерапії псоріазу та фітохімічний потенціал рослинної сировини для обґрунтування розробки нового комбінованого засобу.

2. Вивчити фізико-хімічні та технологічні характеристики об'єктів дослідження для забезпечення оптимальної стабільності маzewої системи.

3. Провести маркетинговий аналіз ринку дерматологічних засобів та здійснити токсикологічну оцінку компонентів для гарантування безпеки препарату.

4. Експериментально обґрунтувати склад та розробити промислову технологію виготовлення мазі з використанням сучасних технологічних методів гомогенізації.

5. Сформулювати загальні висновки, розробити проект інструкції та визначити показники стандартизації готового лікарського засобу.

Об'єкт дослідження. Процес розробки складу та технології комбінованої мазі для зовнішнього застосування з кератолітичними та регенеративними властивостями на основі синтетичних та природних речовин.

Предмет дослідження. Обґрунтування складу компонентів, технологічних особливостей та характеристик інгредієнтів для створення стабільного лікарського засобу.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань у роботі використано комплекс методів дослідження, а саме: системний та структурно-логічний аналіз, контент-аналіз спеціалізованої літератури та нормативної

документації, маркетинговий аналіз, порівняльно-аналітичний метод та прогностичний аналіз.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано нову рецептуру та оптимізовану технологію кератолітичної мазі, що забезпечує стабільність складу. Розробка може мати практичне застосування після завершення технологічних випробувань та може бути використана для впровадження засобу в промислове виробництво.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи: Робота складається з наступних частин: огляд літературних джерел, матеріали та методи дослідження, дослідна частина, висновки, список використаних джерел, додатки. Загальний обсяг роботи 46 сторінок, містить 3 таблиці, 34 джерела літератури.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1. Сучасний стан проблеми псоріазу: етіологія та патогенез

Псоріаз на сьогоднішній день залишається одним із найбільш складних та актуальних питань сучасної дерматології. Це хронічне неінфекційне захворювання, що має системний характер і проявляється переважно ураженням шкірного покриву, нігтів та суглобів. Актуальність дослідження даної патології зумовлена її високою поширеністю, яка в різних популяціях становить від 1 % до 5 %. Згідно з даними масштабних епідеміологічних досліджень, проведених у межах Global Psoriasis Atlas, хвороба вражає понад 125 мільйонів людей у всьому світі [1].

Наукові дослідження останнього десятиліття дозволили переглянути погляд на псоріаз: сьогодні його розглядають не як локальний дерматоз, а як хронічне запалення, що має спільні патогенетичні механізми з хворобою Крона, метаболічним синдромом та атеросклерозом. Попри накопичений досвід багаторічних даних даної проблеми, псоріаз залишається невиліковним, що вимагає постійного медичного контролю, а його соціально-економічна складова прирівнюється до таких небезпечних станів, як цукровий діабет або серцево-судинні патології. Окрім того, пацієнти з псоріазом часто страждають від психологічної дезадаптації, що робить пошук нових методів лікування не лише медичним, а й гуманітарним завданням [2].

Етіологія псоріазу має багатофакторну природу, де ключову роль відіграє генетична схильність. Наукові дані підтверджують, що захворювання має спадковий характер: якщо обоє батьків хворі на псоріаз, ризик розвитку хвороби у дитини сягає 70 %. Генетичні дослідження виявили специфічні локуси, відповідальні за сприйнятливість до псоріазу, наприклад, PSORS1, які регулюють роботу імунної системи та процеси оновлення епідермісу. Проте для реалізації генетичної програми необхідний вплив тригерних факторів. До них відносяться хронічні стреси, які через нейроендокринну систему

запускають каскад запальних реакцій, перенесені інфекційні захворювання, механічні пошкодження шкіри, а також порушення обміну речовин [2, 3].

Патогенез псоріазу є складним процесом, в основі якого лежить глибоке порушення імунної регуляції. Головною ланкою є активація Т-лімфоцитів, що помилково починають сприймати власні клітини шкіри як ворожі. Це призводить до надмірного виділення прозапальних цитокінів, серед яких ключове значення мають фактор некрозу пухлини (TNF- α) та інтерлейкіни (IL-17, IL-23). Під впливом цих речовин виникає «цитокіновий шторм» у товщі шкіри. Результатом такої імунної агресії стає різке прискорення циклу життя кератиноцитів. Якщо за нормальних умов клітина шкіри дозріває і відмирає протягом 26-28 днів, то при псоріазі цей процес скорочується до 3-4 днів. Через це клітини не встигають повністю ороговіти, накопичуються на поверхні, утворюючи характерні лусочки та потовщення (бляшки) [2, 13].

Крім того, патогенез включає значні зміни у судинній сітці дерми. Під впливом запалення відбувається патологічне розростання капілярів (ангіогенез), вони стають звивистими та проникними. Саме цим пояснюється характерний рожево-червоний колір псоріатичних елементів та поява крапель крові при зскрібанні лусочок (феномен «кривавої роси»). Таким чином, псоріаз – це не просто дефект шкіри, а результат системного збою, де імунна система, судини та епідермальні клітини знаходяться в стані постійного патологічного збудження. Розуміння цих механізмів є критично важливим для нашої розробки, адже майбутній фітопрепарат повинен діяти комплексно: пригнічувати надмірний поділ клітин, заспокоювати імунну відповідь та відновлювати бар'єрну функцію шкіри [2, 13, 15].

1.2. Фармакотерапія псоріазу: переваги та обмеження існуючих методів

Сучасна стратегія лікування псоріазу базується на ступінчастому підході: від місцевої терапії при легких формах до системного лікування та

біологічних препаратів при важких станах. Попри значний прогрес у фармакології, кожен із існуючих методів має суттєві обмеження, що змушує науковців шукати альтернативні рішення, зокрема в галузі фітотерапії [3].

Основою лікування для більшості пацієнтів залишаються місцеві засоби, серед яких перше місце посідають глюкокортикостероїди (ГКС). Ці препарати мають потужну протизапальну дію і здатні швидко усунути зовнішні прояви хвороби – свербіж, почервоніння та набряк. Однак їх тривале застосування призводить до ряду серйозних ускладнень. Найпоширенішим є розвиток атрофії шкіри, поява телеангіектазій (судинних «зірочок») та порушення бар'єрної функції епідермісу. Окрім того, ГКС викликають звикання: з часом шкіра перестає реагувати на ліки, що вимагає використання все сильніших і агресивніших засобів. Найнебезпечнішим є «синдром відміни» – стан, при якому після припинення використання мазі симптоми повертаються у значно важчій формі, іноді трансформуючись у пустульозний псоріаз [4-6].

Окреме місце в терапії займає фототерапія (ПУВА-терапія, вузькосмугове УФ-опромінення). Вона демонструє гарні результати у сповільненні поділу клітин, проте має накопичувальний ефект і несе ризики передчасного старіння шкіри (фотоомолодження навпаки) та потенційного канцерогенезу при тривалому застосуванні. До того ж, доступність професійного обладнання для фототерапії в багатьох регіонах залишається обмеженою, що змушує пацієнтів шукати домашні методи лікування [5, 10].

Наступною ланкою є препарати з кератолітичною та цитостатичною дією, такі як засоби на основі дьогтю, антраліну або аналогів вітаміну D₃. Дьоготь і антралін мають перевірену часом ефективність у гальмуванні поділу клітин, проте їх використання обмежене через низький естетичний комфорт: вони мають різкий запах, забруднюють одяг та можуть викликати місцеве подразнення шкіри. Аналоги вітаміну D₃ є більш сучасними, але вони часто провокують дерматити на чутливих ділянках шкіри та вимагають суворого дозування через ризик порушення кальцієвого обміну в організмі [7, 8].

Для пацієнтів із середньоважким перебігом хвороби призначають системну терапію (метотрексат, циклоспорин, ретиноїди). Ці препарати діють на імунну систему в цілому, пригнічуючи запалення зсередини. Проте їх застосування супроводжується «цитотоксичним стресом» – токсичним впливом на печінку, нирки та систему кровотворення. Пацієнти змушені щомісяця здавати аналізи крові, а тривалість такої терапії суворо обмежена через кумулятивну токсичність. Новітня група засобів – біологічні препарати (моноклональні антитіла), що діють точково на молекули запалення, – є надзвичайно ефективною, але їх вартість та необхідність ін'єкційного введення роблять їх недоступними для широкого кола пацієнтів [8, 11, 12].

Важливим аспектом, який часто ігнорується, є бар'єрна функція шкіри. Більшість синтетичних препаратів фокусуються лише на пригніченні запалення, але не відновлюють ліпідний шар епідермісу. В результаті шкіра залишається сухою, вразливою до вторинних інфекцій та мікротріщин. Це створює «порочне коло»: сухість провокує свербіж, розчухування травмує шкіру, а травма, згідно з феноменом Кебнера, запускає появу нової псоріатичної бляшки [7, 13-15].

Саме через ці обмеження виникає гостра потреба у розробці комплексних фітопрепаратів. Рослинні засоби, на відміну від синтетичних, діють м'якше, мають значно менший перелік побічних ефектів і можуть застосовуватися тривалими курсами без ризику системної токсичності. Обґрунтування їх використання полягає у багатовекторності дії біологічно активних сполук рослин (флавоноїдів, терпенів, ефірних олій). Вони здатні одночасно зволожувати шкіру, пригнічувати надмірний поділ клітин, проявляти антисептичні властивості та відновлювати місцевий імунітет. Таким чином, фітопрепарат стає не просто альтернативою, а необхідним компонентом для тривалої підтримки ремісії та підвищення якості життя пацієнта [16, 17].

1.3 Фітохімічний потенціал рослинної сировини в дерматології

Використання рослинної сировини для лікування псоріазу ґрунтується на наявності в її складі складних комплексів біологічно активних речовин, які здатні здійснювати багатовекторний вплив на патогенетичні ланки захворювання. На відміну від синтетичних монопрепаратів, фітокомпозиції містять десятки сполук, що діють синергічно, підсилюючи терапевтичний ефект одна одної та мінімізуючи ризик побічних реакцій. Рослини в даному контексті виступають як природні біофактори, що синтезують унікальні молекули для власного захисту, багато з яких мають високу спорідненість до клітин людської шкіри [17-19].

Основними групами сполук, що визначають ефективність рослинних засобів, є флавоноїди, алкалоїди, терпеноїди та дубильні речовини. Флавоноїди виконують роль природних захисників, зміцнюючи стінки капілярів та знижуючи їхню проникність, що критично важливо для зменшення набряку та інтенсивного почервоніння псоріатичних бляшок. Алкалоїди, у свою чергу, діють як м'які регулятори клітинного циклу. Оскільки головною проблемою псоріазу є аномально швидкий поділ клітин епідермісу, ці речовини здатні втручатися в процеси проліферації та сповільнювати їх до фізіологічної норми [19, 21].

Додаткову підтримку надають ефірні олії та фітонциди, які мають виражені антисептичні властивості. Вони допомагають захистити пошкоджену шкіру від вторинного інфікування, яке часто виникає через мікротріщини. Важливу роль відіграють також слизи та пектини, що діють як природні зволожувачі. Вони створюють на поверхні епідермісу тонку захисну плівку, яка утримує вологу і захищає вразливу ділянку від механічного подразнення та пересихання, що дозволяє значно знизити інтенсивність свербіжу [13, 17, 19].

Ефективність фітотерапії при тривалому застосуванні зумовлена специфікою дії рослинних компонентів на молекулярному рівні. Більшість із них блокують ферменти, відповідальні за розвиток запальної реакції, такі як циклооксигеназа та ліпоксигеназа. Це призводить до поступового згасання

запалення без різкого втручання в роботу всієї імунної системи. На відміну від сильних гормональних засобів, рослинні екстракти не викликають «синдрому відміни» та атрофії шкіри, що дозволяє використовувати їх для тривалої підтримуючої терапії та профілактики рецидивів [8, 10, 16].

Окрім безпосереднього впливу на симптоми, фітокомпоненти сприяють відновленню бар'єрної функції шкіри. Жирні олії та жиророзчинні вітаміни, що містяться в рослинах, насичують епідерміс ліпідами, повертаючи йому еластичність. Сучасна наука дозволяє точно контролювати якість такої сировини шляхом стандартизації за вмістом активних маркерних сполук. Це дає можливість створювати препарати з гарантованим лікувальним ефектом, які відповідають вимогам доказової медицини. Таким чином, фітохімічний потенціал рослинної сировини відкриває широкі перспективи для розробки безпечних та ефективних засобів для комплексної терапії псоріатичної хвороби [10, 12, 20].

У сучасній дерматологічній практиці вибір конкретних видів рослинної сировини базується на їхній здатності впливати на різні ланки патогенезу псоріазу. Важливим доказом ефективності обраних нами рослин є їхнє широке використання у складі офіційних лікарських засобів та лікувально-профілактичних продуктів [20-22].

Одним із найпотужніших засобів є чистотіл великий (*Chelidonium majus*). Його здатність гальмувати аномальний поділ клітин активно використовується у багатьох комплексних препаратах. Прикладом є серія засобів «Псорітен» (хоча він є гомеопатичним, чистотіл там відіграє ключову роль) або різні аптечні екстракти та мазі на основі чистотілу, що застосовуються для кератолітичного впливу на бляшки. Також чистотіл часто входить до складу багатокомпонентних зборів, таких як «Елекасол», який призначається для комплексної терапії дерматозів [23].

Солодка гола (*Glycyrrhiza glabra*) завдяки своїй «гормоноподібній» дії є незамінним компонентом засобів для чутливої шкіри. Її екстракти та головна речовина – гліциризинова кислота – є основою таких відомих препаратів, як

«Гліцирам» (таблетки для системної терапії) та місцевих засобів, наприклад, лінійки «Епіген», де вона проявляє потужний імуномодулюючий та протизапальний ефект. У дерматології солодку також включають до складу крему «Гістан», який позиціонується як безпечна альтернатива гормональним мазям [23-26].

Для зняття свербіжів та стимуляції регенерації використовується череда трироздільна (*Bidens tripartita*). Вона є базовим компонентом багатьох вітчизняних та закордонних дерматологічних засобів. Зокрема, екстракт череди входить до складу класичних мазей, таких як мазь Рибаківа (традиційний засіб при псоріазі), а також є основою для лікувальних ванн та дитячих косметичних серій для сухої та подразненої шкіри [23-26].

Алое деревоподібне (*Aloe vera*) представлено на ринку у величезній кількості форм: від спиртових настоянок до гелів. У лікуванні псоріазу найбільш відомим є «Лінімент Алое», який призначається для прискорення епітелізації та зволоження. Також екстракт алое є ключовим компонентом препарату «Алором», що застосовується як протизапальний та регенеруючий засіб при ураженнях шкірного покриву [23-26].

Особливої уваги заслуговує магонія падуболиста (*Mahonia aquifolium*). Вона є головною діючою речовиною у препараті «Псоріатен» (Psoriaten) виробництва німецької компанії. Це один із небагатьох рослинних засобів, спеціально розроблених саме для терапії псоріазу, що пройшов численні клінічні випробування. Магонія також входить до складу крему «Псорілом», де вона поєднується з іншими фітокомпонентами для досягнення тривалої ремісії [23-26].

Аналіз фармацевтичного ринку показує, що обрані рослини не є випадковими – вони вже інтегровані у доказову медицину через сертифіковані препарати. Це дає нам міцну наукову основу для створення власного комбінованого фітопрепарату, який може поєднати переваги декількох з цих компонентів [23-26].

1.4 Порівняльний аналіз перспективних лікарських рослин

Ефективність розробки нового фітопрепарату для терапії псоріазу безпосередньо залежить від критичного аналізу доступної флори та вибору оптимальних джерел біологічно активних речовин. Сьогодні перед дослідником стоїть вибір між традиційними вітчизняними рослинами та екзотичними видами, які активно просуваються світовими фармацевтичними гігантами. Порівняння цих груп дозволяє знайти баланс між терапевтичною потужністю та економічною доцільністю. Вітчизняна флора, представлена такими рослинами як чистотіл великий, череда трироздільна та звіробій звичайний, характеризується високою доступністю та тривалим досвідом використання. Чистотіл за своєю здатністю гальмувати поділ клітин часто випереджає більшість аналогів, тоді як череда не має рівних у м'якому десенсибілізуючому впливі. У той же час світова флора пропонує такі унікальні компоненти як магонія падуболиста та алое вера. Магонія містить специфічний алкалоїд берберин у концентраціях, що дозволяють отримати швидший клінічний результат при лікуванні складних форм псоріазу, а алое забезпечує рівень зволоження та регенерації, який важко відтворити за допомогою лише місцевих трав'яних зборів [25].

Особливої уваги потребує аналіз конфлікту між досвідом народної медицини та принципами сучасної доказової фармакогнозії. Народна медицина століттями накопичувала дані про використання рослинних витяжок емпіричним шляхом, проте такі методи часто мають суттєві обмеження. Основним недоліком традиційних рецептів є нестабільність хімічного складу готового засобу. Кількість активних речовин у рослині може значно коливатися залежно від часу збору, якості ґрунту та способу сушіння. Традиційні водні настої чи відвари часто не здатні витягнути з рослини достатню кількість жиророзчинних компонентів, які є критично важливими для лікування псоріазу. Через це багато засобів, які вважаються ефективними

в народі, не демонструють очікуваного результату під час суворих клінічних випробувань [20, 25].

На противагу цьому, доказова фармакогнозія розглядає рослину не як набір символічних властивостей, а як складний хімічний комплекс, що потребує суворої стандартизації. Сучасний науковий підхід передбачає ідентифікацію маркерних сполук, за якими оцінюється якість сировини. Якщо народна медицина оперує поняттям «цілющої трави», то доказова наука вимагає підтвердження наявності конкретної концентрації флавоноїдів чи алкалоїдів у кожній одиниці препарату. Це дозволяє гарантувати відтворюваність терапевтичного ефекту, що раніше було головною слабкою місцем фітотерапії. Крім того, наукова фармакогнозія використовує методи високотехнологічної екстракції, такі як надкритична вуглекислотна екстракція, що дозволяє вилучати з рослини весь спектр корисних речовин без використання агресивних розчинників [21, 25].

Систематизація даних клінічних досліджень останніх років підтверджує, що лише перехід на рейки доказової медицини дозволяє фітопрепаратам стати повноцінними учасниками терапевтичного процесу нарівні із синтетичними ліками. Порівняльний аналіз доводить, що досвід народної медицини слугує важливим джерелом гіпотез, проте лише наукова верифікація та сучасні технології обробки сировини перетворюють рослину на ефективний інструмент боротьби з псоріатичною хворобою. Таким чином, інтеграція світових досягнень фармакогнозії з глибоким знанням місцевої флори є найбільш раціональним шляхом для створення інноваційного фітозасобу, який поєднає в собі безпеку природи та точність сучасної науки.

1.5 Сучасні технології створення та стандартизації фітозасобів

Завершальним етапом теоретичного обґрунтування розробки фітопрепарату є вибір оптимальної технологічної платформи, яка забезпечить максимальну стабільність та біодоступність активних компонентів.

Традиційні підходи до створення засобів для зовнішнього застосування при псоріазі сьогодні активно доповнюються інноваційними рішеннями, оскільки ефективність терапії безпосередньо залежить від здатності діючих речовин долати шкірний бар'єр. Вибір лікарської форми – мазі, гелю, ліпосомальної системи чи наноемульсії – базується на фізико-хімічних властивостях екстрактів. При псоріатичних ураженнях, що супроводжуються гіперкератозом та патологічною сухістю, найбільш доцільним є використання мазевих основ. Вони забезпечують оклюзійний ефект, який сприяє гідратації рогового шару та «проштовхуванню» активних молекул углиб дерми. Водночас для виготовлення сучасних засобів дедалі частіше обирають гідрогелі на основі біополімерів, які забезпечують швидке вивільнення компонентів та не залишають жирного блиску, що підвищує комплаєнтність (прихильність) пацієнтів до лікування [26, 28, 29, 31].

Особливого значення набувають системи спрямованої доставки, такі як ліпосомальні системи та наноемульсії типу «вода в олії». Проблема багатьох фітокомпонентів, наприклад, кверцетину чи берберину, полягає в їхній низькій розчинності або великому розмірі молекул, що заважає їм проникати крізь ліпідні пласти епідермісу. Нанотехнологічні рішення дозволяють інкапсулювати ці речовини у везикули, що за структурою ідентичні мембранам клітин людини. Такі контейнери не лише захищають тендітні рослинні молекули від окислення на повітрі, а й забезпечують їхнє пролонговане вивільнення, що дозволяє зменшити кратність нанесення препарату при збереженні високої лікувальної концентрації у вогнищі запалення [26, 28, 29, 31].

Питання стандартизації фітозасобів вимагає особливого наукового підходу, оскільки рослинна сировина за своєю природою є гетерогенною. На відміну від синтетичних сполук, де контролюється одна молекула, у фітопрепараті ми маємо справу з «фітокомплексом». Сучасна стандартизація базується на принципі визначення маркерних сполук – специфічних речовин, які відповідають за терапевтичний ефект або є характерними саме для цієї

рослини. Наприклад, для препаратів із вмістом чистотілу контроль здійснюється за сумою алкалоїдів у перерахунку на хелідонін, а для солодки – за вмістом гліциризинової кислоти. Використання методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) дозволяє отримати так звані «цифрові відбитки пальців» екстракту. Це гарантує, що кожна партія мазі матиме ідентичний хімічний профіль, незалежно від того, в який сезон або в якому регіоні була зібрана сировина [27-32].

Вимоги до якості також включають жорсткий контроль чистоти сировини та готового продукту. Відповідно до вимог Державної Фармакопеї, обов'язковим є тестування на вміст важких металів (свинцю, ртуті, кадмію), пестицидів та радіонуклідів, оскільки лікарські рослини здатні накопичувати токсичні речовини з ґрунту. Не менш важливим є мікробіологічний моніторинг. Оскільки фітозасоби часто містять органічні компоненти, які є поживним середовищем для бактерій, технологія виробництва повинна включати етапи холодної стерилізації або використання багатоступеневих систем фільтрації. Контроль відсутності патогенних мікроорганізмів (таких як *Staphylococcus aureus* або *Pseudomonas aeruginosa*) є критичним для пацієнтів із псоріазом, чия шкіра вже має порушений бар'єр і є надзвичайно вразливою до інфекцій [27-32].

Крім того, сучасна стандартизація передбачає вивчення стабільності препарату протягом усього терміну придатності. Досліджуються процеси окислення жирних основ, збереження активності антиоксидантів та стійкість емульсійної системи до розшарування під впливом температур. Тільки такий комплексний підхід, що поєднує інноваційні форми доставки, точний хроматографічний аналіз маркерних сполук та багаторівневий контроль безпеки, дозволяє перетворити рослинні екстракти на надійний фармацевтичний продукт, здатний конкурувати з кращими світовими аналогами в лікуванні псоріатичної хвороби [27-34].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проаналізовано сучасний стан проблеми псоріазу, який на сьогодні розглядається як системна імуноасоційована патологія з домінуючим генетичним компонентом, що потребує комплексного підходу до лікування.

2. Досліджено ключові ланки патогенезу захворювання, зокрема імунологічну вісь IL-23/Th17 та механізми гіперпроліферації кератиноцитів, що дозволило визначити основні молекулярні мішені для майбутньої терапії.

3. Здійснено критичний огляд існуючих методів фармакотерапії, у результаті якого виявлено суттєві обмеження тривалого застосування синтетичних препаратів через ризик системної токсичності та ефект звикання.

4. Обґрунтовано доцільність залучення фітотерапевтичних засобів як безпечної та ефективної альтернативи для тривалого контролю захворювання, особливо на етапах підтримки ремісії та лікування легких форм.

5. Розглянуто фітохімічний потенціал основних груп біологічно активних речовин, таких як флавоноїди, алкалоїди та терпеноїди, та доведено їхню здатність синергічно впливати на запальні та проліферативні процеси в дермі.

6. Проведено порівняльний аналіз перспективної лікарської сировини вітчизняної та світової флори, у результаті якого виділено групу рослин-лідерів (чистотіл, солодка, магонія) для подальшої розробки складу.

7. Систематизовано дані щодо розбіжностей між народною медициною та доказовою фармакогнозією, на основі чого встановлено необхідність використання виключно стандартизованих екстрактів із чітко визначеним вмістом маркерних сполук.

8. Визначено оптимальні технологічні підходи до створення лікарських форм, зокрема перспективність використання ліпосомальних систем та наноемульсій для подолання епідермального бар'єру та підвищення біодоступності препарату.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Загальна концепція щодо вибору напрямку дослідження

Сучасна стратегія лікування псоріазу базується на комплексному підході, який залежить від стадії хвороби, площі ураження та інтенсивності запального процесу. Системна терапія, що включає імуносупресори та цитостатики, зазвичай призначається при важких формах захворювання, проте вона несе значне токсичне навантаження на організм. Саме тому засоби місцевої дії залишаються «стандартом» і основою лікування для більшості пацієнтів, дозволяючи доставляти діючі речовини безпосередньо у вогнище запалення, мінімізуючи системні побічні ефекти.

У дерматологічній практиці місцеве лікування реалізується через різні лікарські форми, кожна з яких має свої переваги та обмеження залежно від клінічної картини:

- розчини та лосьйони ефективні для обробки волосистої частини голови, проте вони швидко випаровуються і не забезпечують належного зволоження сухої шкіри, що може посилити відчуття стягнутості;
- гелі характеризуються гарною поглинальною здатністю та відсутністю жирних слідів, що зручно для пацієнтів у денний час. Однак при псоріазі з вираженим гіперкератозом гелі часто виявляються недостатньо ефективними, оскільки не здатні розм'якшувати щільні псоріатичні лусочки;
- креми (емульсії типу «олія у воді») мають легку текстуру і добре зволожують, але їхня дія є короткочасною, а склад часто потребує великої кількості синтетичних емульгаторів та консервантів.

Найбільш виправданою формою для терапії псоріатичних бляшок залишаються мазі, особливо на основі емульсій типу «вода в олії». Їхня головна перевага – оклюзійний ефект. Створюючи на поверхні шкіри захисну плівку, мазь перешкоджає випаровуванню вологи, що призводить до гідратації

рогового шару. Це важливо при псоріазі, оскільки розм'якшення бляшки відкриває шлях фітохімічним компонентам до нижніх шарів епідермісу.

Проте традиційні мазі на чисто жировій основі мають суттєвий недолік – низьку біодоступність водорозчинних компонентів та незадовільні органолептичні властивості. Виходячи з цього, для нашого дослідження було обрано раціональний склад емульсійної мазевої основи з мінімальною кількістю допоміжних компонентів. Такий підхід дозволяє поєднати переваги жирової бази (оклюзія та пом'якшення) з перевагами водної фази (розчинення екстрактів та зволоження), забезпечуючи високу технологічність процесу. Використання мінімальної рецептури дозволяє легко відтворити технологію в лабораторних умовах за допомогою стандартного дослідно-промислового обладнання, наприклад, такого як гомогенізатори, забезпечуючи при цьому високу стабільність та безпеку готового продукту.

Основним об'єктом дослідження є модельна композиція з фіторечовинами для зовнішнього застосування при псоріазі. Для забезпечення технологічності процесу та максимальної біодоступності активних речовин було обрано емульсійну основу типу «вода в олії». Такий вибір зумовлений необхідністю тривалого контакту препарату з ураженою ділянкою та здатністю основи пом'якшувати гіперкератозні нашарування.

Для експериментального відпрацювання технології необхідні модельні зразки мазі розроблені з наступних складових мазевої основи з розрахунку на 100,0 г готового продукту. Характеристика запропонованих основних і допоміжних речовин представлена у підрозділах 2.2 та 2.3 відповідно.

2.2 Активні речовини для МЛФ

Саліцилова кислота являє собою білий кристалічний порошок або дрібні голчасті кристали. Без запаху. Фізико-хімічні властивості: вона дуже малорозчинна у холодній воді, проте добре розчиняється в етанолі та діетиловому ефірі. Важливою особливістю є її здатність до сублимації.

У технології ліків саліцилова кислота проявляє себе як «складний» компонент через погану змочуваність водою та велику питому поверхню порошку. При створенні мазей у концентраціях понад 1% її вводять за типом суспензії. Головною технологічною проблемою є питання запобігання рекристалізації – процесу, при якому після нагрівання та подальшого охолодження в мазі утворюються великі гострі кристали, що можуть травмувати шкіру.

Призначення саліцилової кислоти у складі мазі зумовлене її кератолітичною дією. Вона здатна розчиняти міжклітинний «цемент», що з'єднує зроговілі клітини епідермісу, полегшуючи їх відлущування. Окрім цього, вона чинить антисептичну та протизапальну дію, пригнічуючи секрецію сальних і потових залоз. У медицині її найчастіше застосовують для лікування псоріазу, себореї, акне та гіперкератозів. У поєднанні з іншими компонентами вона виступає як енхансер, полегшуючи проникнення сечовини та рослинних екстрактів у глибокі шари дерми.

Сечовина є природним компонентом людського організму та відіграє роль у підтримці еластичності шкіри. Вона являє собою безбарвні прозорі кристали або білий кристалічний порошок, який іноді може мати слабкий запах аміаку. Речовина характеризується надзвичайно високою гігроскопічністю та відмінною розчинністю у воді, добре розчиняється в етанолі. Важливою хімічною особливістю сечовини є її термічна нестабільність: при нагріванні водної фази вище 60°C вона починає розкладатися на аміак та вуглекислий газ, що призводить до різкої зміни показника рН препарату та втрати терапевтичних властивостей.

З точки зору технології ліків сечовина вважається складним компонентом через її здатність впливати на структуру маzewої основи та стабільність емульсій. У виробництві мазей вона зазвичай вводиться у складі водної фази за типом емульсії олія/вода або розтирається з мінімальною кількістю води перед додаванням до основи. Завдяки своїй здатності розпушувати роговий шар шкіри, сечовина виступає провідником, що значно

полегшує проникнення інших активних речовин, таких як саліцилова кислота чи фітоекстракти, у глибокі шари епідермісу.

Головне призначення сечовини в дерматологічних засобах полягає в її вираженій гідратуючій та кератолітичній дії. Вона є частиною природного зволожувального фактора шкіри і здатна утримувати молекули води в роговому шарі, запобігаючи пересушуванню. У медицині сечовину застосовують для лікування станів, що супроводжуються патологічним зроговінням та сухістю. У технології мазей вона дозволяє отримати препарат, який активно відновлює бар'єрну функцію шкіри, роблячи її м'якою та еластичною.

Молочна кислота належить до групи альфа-гідроксикислот і є природним продуктом метаболізму, що робить її фізіологічно близькою для людського організму. Вона являє собою безбарвну або злегка жовтувату сиропоподібну рідину, яка є надзвичайно гігроскопічною та має характерний слабкий кислий запах. Речовина характеризується необмеженою розчинністю у воді, етанолі та діетиловому ефірі. Завдяки своїй хімічній природі вона здатна активно притягувати та утримувати вологу, що робить її незамінним компонентом у засобах для догляду за сухою та пошкодженою шкірою.

У технології ліків молочна кислота виконує роль регулятора показника рН. Введення цієї речовини до складу дерматологічних мазей дозволяє підтримувати кислотну мантію шкіри на фізіологічному рівні (близько 5,5), що є важливим для відновлення бар'єрних функцій при псоріазі. Оскільки вона є рідкою за своєю формою, її легко вводити у водну фазу емульсійних мазей. Технологічною перевагою молочної кислоти є її здатність виступати в ролі пластифікатора, покращуючи розподіл інших компонентів та стабілізуючи структуру готової лікарської форми.

Призначення молочної кислоти у складі комбінованої мазі полягає в забезпеченні м'якого кератолітичного та інтенсивного зволожувального ефектів. Вона сприяє рівномірному відлущуванню ороговілих лусочок епідермісу, не викликаючи при цьому подразнення здорових тканин. У

медицині її широко застосовують для терапії захворювань, пов'язаних із порушенням процесу зроговіння (кератозів), а також для лікування мозолів та псоріатичних нашарувань. У фармації молочна кислота цінується за здатність стимулювати синтез керамідів та покращувати загальний стан гідроліпідного шару шкіри, що значно прискорює регенерацію при хронічних дерматозах.

Характеристика екстрактів череди (*Bidens tripartita*). У розробці даної мазі використано три різні технологічні форми екстракту череди: сухий екстракт, масляний екстракт (мацерат) на основі кукурудзяної олії та водно-гліцериновий екстракт. Сухий екстракт являє собою дрібнодисперсний гігроскопічний порошок коричневого кольору з характерним трав'яним запахом. Масло череди на основі кукурудзяної олії – це прозора оліїста рідина насиченого зеленувато-коричневого кольору з м'яким трав'янистим ароматом. Водно-гліцериновий екстракт є прозорою рідиною темно-коричневого кольору з характерним солодкувато-трав'яним запахом.

Фізико-хімічні властивості цих екстрактів визначаються їхньою здатністю до розчинення у відповідних фазах маzewої системи: масло череди інтегрується в жирову фазу, тоді як водно-гліцеринова форма у водну фазу. Сухий екстракт є найбільш концентрованим за вмістом діючих речовин. Спільною особливістю всіх форм є їхня чутливість до сонячного світла.

У технології ліків використання комбінації різних видів екстрактів дозволяє досягти багатокomпонентного впливу. Масляний екстракт на кукурудзяній основі одночасно виступає і як активний інгредієнт, і як допоміжна речовина. Водно-гліцеринова форма покращує адгезію мазі до вологої поверхні пошкодженої шкіри. Технологічно важливо вводити ці компоненти при температурі до 45°C, оскільки перегрівання призводить до термічної деструкції БАР, що нівелює лікувальний ефект.

Призначення екстракту череди у складі мазі полягає у забезпеченні протизапального, десенсибілізуючого та регенеративного ефекту. У медицині ці форми застосовуються для терапії дерматозів, зокрема псоріазу, оскільки вони сприяють швидкому вщуханню свербіжів та зменшенню набряку.

Сухий екстракт чистотілу являє собою дрібнодисперсний гігроскопічний порошок від світло-коричневого до темно-бурого кольору зі специфічним, злегка терпким трав'яним запахом. Ця форма є найбільш стабільною та концентрованою, містить фіксований відсоток алкалоїдів у перерахунку на суху речовину. Порошок добре розчиняється у воді та водно-спиртових сумішах, утворюючи злегка опалесцентні розчини. Через свою високу гігроскопічність екстракт здатний швидко поглинати вологу з повітря, що призводить до утворення грудок та втрати сипучості, тому він потребує зберігання у щільно закритій тарі в сухому, захищеному від світла місці.

У технології ліків використання сухого екстракту вимагає особливої уваги до етапу його введення в основу. Оскільки ми розробляємо мазь, сухий екстракт не можна просто всипати в загальну масу, оскільки це може призвести до утворення крупинок і неоднорідності препарату. Технологічно правильним є його попереднє розчинення у мінімальній кількості рідини. Це гарантує максимальну біодоступність БАР та відсутність механічного подразнення шкіри твердими частками екстракту.

Призначення сухого екстракту чистотілу в складі мазі полягає в забезпеченні цитостатичного та кератолітичного ефектів. Завдяки високій концентрації активних речовин, він ефективно пригнічує патологічну проліферацію клітин епідермісу, що є ключовим при лікуванні псоріазу. У медицині сухий екстракт цінується за потужну бактерицидну дію. У технології комбінованих мазей він виступає як основний компонент для боротьби з гіперкератозом, який працює в синергії з кислотами, забезпечуючи глибоке очищення та оновлення шкірного покриву.

2.3 Допоміжні речовини для МЛФ

Парафін білий являє собою тверду, напівпрозору воскоподібну масу білого кольору, позбавлену запаху та смаку. Це суміш твердих високомолекулярних насичених вуглеводнів, які проходять глибоку стадію

очищення, що робить його безпечним для тривалого контакту зі шкірою. На відміну від технічного парафіну, косметичний сорт не містить сторонніх домішок, масел та смол. Речовина є водонепроникною та хімічно стійкою: вона не взаємодіє з активними кислотами та лугами, не схильна до прогіркання та зберігає свої властивості протягом тривалого часу. При нагріванні він перетворюється на прозору, малов'язку рідину, яка легко змішується з іншими жировими компонентами та оліями. Парафін практично нерозчинний у воді та спирті, але добре розчиняється в ефірі та хлороформі. Важливою особливістю є його висока теплоємність та здатність повільно віддавати тепло, що активно використовується у фізіотерапевтичних процедурах.

Технологічні властивості парафіну в складі мазі визначаються його роллю як структуроутворювача. Він надає готовій лікарській формі необхідну щільність та термостабільність, запобігаючи розрідженню мазі при підвищенні температури навколишнього середовища. У технології виробництва парафін вводиться в жирову фазу шляхом сплавлення з вазеліновим маслом та емульгаторами. Завдяки швидкій кристалізації при охолодженні він сприяє фіксації емульсійної структури, забезпечуючи однорідність розподілу активних компонентів. Також його цінують за повну індиферентність та відсутність подразнювальної дії на чутливу шкіру.

Емульгатор №1 – це комплексна допоміжна речовина, яка зазвичай складається з суміші цетостеарилового спирту та натрію цетостеарилсульфату. Він являє собою тверду воскоподібну масу у формі пластівців, гранул або пластинок білого або злегка жовтуватого кольору зі слабким специфічним запахом. Ця речовина добре розчиняється в гарячій жировій фазі та диспергується у воді, утворюючи стабільні емульсії типу олія/вода.

У технології ліків Емульгатор №1 відіграє роль стабілізатора системи. Він знижує поверхневий натяг на межі розділу фаз «олія-вода», запобігаючи розшаруванню мазі. Завдяки йому мазь має приємну текстуру, легко наноситься та рівномірно розподіляється по шкірі. Важливо вводити

емульгатор у жирову фазу при нагріванні, щоб забезпечити повне розчинення та подальше якісне з'єднання з водною фазою за допомогою інтенсивного перемішування. У медицині використання Емульгатора №1 дозволяє забезпечити швидке вивільнення активних речовин (кислот та екстрактів) з основи та їхню високу біодоступність у вогнищах запалення.

Масло вазелінове – це безбарвна, прозора оліїста рідина без запаху, що являє собою суміш очищених рідких насичених вуглеводнів. Вона характеризується повною хімічною інертністю, не прогіркає та не вступає у взаємодію з активними компонентами, забезпечуючи стабільність маzewої системи. У технології ліків масло виконує роль диспергатора: його можна використати для попередньої тритурації твердих речовин (саліцилової кислоти), що дозволяє досягти високого ступеня дисперсності та запобігти рекристалізації. У складі мазі воно регулює в'язкість, забезпечує м'якість нанесення та створює оклюзійний захисний бар'єр, який пом'якшує псоріатичні бляшки та сприяє утриманню вологи в епідермісі, залишаючись при цьому абсолютно гіпоалергенним.

Вода очищена – це безбарвна, прозора рідина без смаку та запаху, отримана шляхом багатоступеневої очистки. Вона повинна відповідати вимогам Державної Фармакопеї України, щодо мікробіологічної чистоти та відсутності сторонніх домішок. У технології м'яких лікарських форм вода є дисперсійним середовищем для водної фази мазі та розчинником деяких її компонентів.

2.4 Методи дослідження розробки складу МЛФ

Дана робота має на меті теоретичне обґрунтування складу м'якої лікарської форми для лікування псоріазу на основі синтетичних та природних речовин. Вибір методів дослідження також ґрунтується на цій основі для чого було використані наступні.

Системний аналіз наукової літератури: застосований для вивчення фізико-хімічних властивостей активних речовин (саліцилової, молочної кислот та сечовини) з метою підтвердження їхньої синергічної кератолітичної дії.

Контент-аналіз фармацевтичних баз даних: використаний для обґрунтування вибору сухого екстракту чистотілу та водно-гліцеринового екстракту череди, як джерел алкалоїдів та флавоноїдів для регенерації епідермісу.

Метод теоретичного моделювання технологічного процесу: застосований для розробки раціональної послідовності введення компонентів. Зокрема, обґрунтовано технологічні аспекти введення жирової та водної фази з використанням Емульгатора №1 для створення стабільної емульсії.

Порівняльно-аналітичний метод: використаний при виборі концентрацій активних речовин для досягнення максимального терапевтичного ефекту при мінімальному подразненні шкіри.

Прогностичний аналіз сумісності: застосований для теоретичної оцінки стабільності системи при поєднанні органічних кислот та рослинних екстрактів, що дозволило визначити необхідність контролю температурного режиму та рН середовища.

Маркетинговий аналіз: використаний для визначення актуальності розробки даного складу як доступного вітчизняного засобу для терапії псоріазу.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Розроблено концепцію дослідження, яка ґрунтується на проведеному системному аналізі інформаційних джерел, на основі якого визначено найбільш перспективні активні компоненти для терапії псоріазу. Обґрунтовано доцільність поєднання кератолітиків різного механізму дії з інтенсивним зволожувачем для комплексного впливу на гіперкератоз та сухість шкіри.

2. Вивчено характеристики перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів, обґрунтовано вибір фітокомпонентів на основі їхнього хімічного складу та фармакологічної активності.

3. Здійснено теоретичний підбір допоміжних речовин для формування оптимальної мажевої основи. Визначено, що поєднання парафіну білого м'якого, масла вазелінового та емульгатора №1 дозволить створити стабільну систему, яка забезпечить необхідну оклюзію та вивільнення діючих речовин.

4. Визначено методи дослідження, які є необхідними для теоретичного обґрунтування складу та технології препарату.

РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДНА ЧАСТИНА

3.1 Обґрунтування компонентів складу м'якої лікарської форми

Відповідно до огляду літературних джерел було запропоновано в якості мети створення мазі зробити наступні акценти в рецептурі, а саме: не просто «розчинити» шкіру, а забезпечити гідратацію та протизапальний ефект, водночас м'яко видаляючи псоріатичні бляшки для кращого проникнення інших ліків. Для псоріазу зазвичай використовують більш «жирні» основи та помірні концентрації кислот, щоб не спровокувати подразнення, яке може погіршити стан. Тому першим модельним складом було запроваджено співвідношення компонентів для псоріатичної мазі з розрахунку на 100.0 г, які представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Модельний склад препарату

Компонент	Кількість, %	Обґрунтування
Саліцилова кислота	2.0 – 3.0	Усуває лущення, не викликаючи хімічного опіку
Сечовина	10.0 – 15.0	Глибоко зволожує, зменшує свербіж та відчуття стягнутості
Молочна кислота	1.0 – 2.0	Підтримує кислий рН, що важливо для бар'єрної функції
Парафін білий м'який	35.0 – 45.0	Створює оклюзію, що «запирає» вологу
Емульгатор №1	6.0 – 8.0	Забезпечує стабільність структури мазі
Вода очищена	до 100.0	Основа для розчинення сечовини

Для мазі, що містить таку комбінацію активних речовин, ми зазвичай говоримо про кератолітичний та зволожувальний засіб. Саліцилова та молочна кислоти працюють на відлущування, а сечовина – на глибоке зволоження та розм'якшення рогового шару. Використання цих компонентів та запропонованих співвідношень у порівнянні, наприклад, з схожою комбінацією мазі для лікування мозолів дає можливість створити наступні, перелічені далі умови.

1. Запропоновано більшу частку парафіну. При псоріазі бар'єрна функція шкіри критично порушена. Вищий вміст білого парафіну створює захисну плівку, яка імітує шкірний бар'єр. Це дасть змогу сечовині працювати довше, не дозволяючи воді випаровуватися з поверхні бляшки.

2. Використання у складі саліцилової кислоти. Якщо при мозолях ми можемо її брати 10 % і більше, то при псоріазі понад 5 % може спричинити запалення навколо вогнища. За даними літературних джерел рекомендований вміст у складі рецептури не більше 3 % для безпечного відлущування. Треба врахувати для роботи з псоріатичною маззю досягнення максимальної дисперсності саліцилової кислоти. Оскільки вона вводиться за типом суспензії, її слід ретельно розчинити або подрібнити і ввести до складу у стані «невідчутності» часток, щоб не подразнювати і так чутливу шкіру пацієнта.

3. Висока концентрація сечовини. Саме вона виступає в якості головного терапевтичного агенту. При псоріазі шкіра страждає від дефіциту натурального зволожувального фактора, цю частину має компенсувати сечовина.

З точки зору технологічних особливостей, то тип основи, за наявності емульгатора №1 та води вказує на те, що це емульсійна мазь. Це також має вплинути на підвищення біодоступності сечовини порівняно з чисто жировою основою. Для введення сечовини її слід розчинити у частині воді (водна фаза) при температурі 40-45°C, оскільки при сильному нагріванні вона розкладається з виділенням аміаку.

Відносно технологічних аспектів введення кислот, то саліцилову кислоту краще вводити за типом суспензії в розплавлену жирову фазу. Молочну кислоту додають до водної фази або на етапі охолодження емульсії.

Поєднання сечовини та кислот потребує контролю рН. Молочна кислота в складі може виступати не лише як активний компонент, а і як буфер, що стримує гідроліз сечовини.

3.2 Обґрунтування фітокомпонентів у модельному складі препарату

За даними літературного огляду, ефективними компонентами м'яких лікарських форм у моно чи комбінованому складі виступає наступна сировина:

- Череда тридільна (*Bidens tripartita*): потужна протиалергічна та протизапальна дія;
- Чистотіл великий (*Chelidonium majus*): допомагає при гіперкератозі (діє синергічно з кислотами);
- Солодка гола (*Glycyrrhiza*): містить гліциризинову кислоту, яка має кортикостероїдоподібний ефект (знімає набряк та почервоніння);
- Ромашка лікарська (*Matricaria chamomilla*): для прискорення регенерації;
- Календула (*Calendula officinalis*): для прискорення регенерації.

Введення фітоекстрактів у кератолітичну мазь для псоріазу може додати протизапальний, епітелізаційний та заспокійливий ефекти. В той же час за рахунок використання екстрактів передбачається зміна органолептичних властивостей кольору та запаху, оскільки фітоекстракти зазвичай «фарбують» ліки у коричневий, зелений або жовтуватий колір і додають специфічного аромату. Це може стати, як позитивною так і негативною стороною споживчих властивостей, що треба враховувати при розробці дизайну продукту. Оскільки модельний склад має кислоти, то деякі екстракти можуть утворити осад (особливо треба звернути увагу на ті, що містять алкалоїди).

Таким чином, постає питання вибору між рідкою та сухою формою екстракту, що може кардинально змінити технологію виробництва та стабільність м'якої лікарської форми. Наступним кроком було запропоновано провести аналіз можливостей застосування рідких і сухих екстрактів у складі м'якої лікарської форми, що представлено у таблиці 3.2. Порівняння проводили у розрізі питань: введення в основу, концентрація активних речовин і вплив на стабільність МЛФ. В питаннях, що відносяться до рідких екстрактів поєднали можливі екстрагенти на спиртовій та гліцериновій основі.

Таблиця 3.2

Аналіз можливостей застосування рідких та сухих екстрактів у МЛФ

Характеристика	Рідкі екстракти (спиртові/гліцеринові)	Сухі екстракти (порошки)
Введення в основу	Додаються до водної фази або в готову емульсію при охолодженні	Вимагають попереднього розчинення або ретельного розтирання з допоміжною рідиною
Концентрація активних речовин	Нижча, потребують більшого об'єму (що може розрідити мазь)	Дуже висока (концентрована дія)
Вплив на стабільність	Спирт може руйнувати емульсію; гліцерин – покращує зволоження	Можуть випадати в осад або створювати «пісок», якщо погано дисперговані
Висновки:	Використовувати густі або олійні екстракти	Використовувати з високою розчинністю, що дозволить менше корегувати склад МЛФ

За висновками таблиці 3.2 було проведено огляд доступних на ринку екстрактів у різних формах і з використанням в якості екстрагентів речовин. Для оптимального складу, що відповідає меті роботи ми зупинили вибір на використанні екстрактів череди та чистотілу, кожний з яких має свої особливості, як у фармакологічному, так і у технологічному аспекті. Їх вибір можна також назвати «класичним» і ефективним рішенням для терапії псоріазу. Ці рослини мають синергічний ефект із основою: чистотіл посилює кератолітичну дію, а череда працює як природний антигістамін та протизапальний агент.

Вибір між видами екстрактів для цих двох рослин базується на тому, які саме діючі речовини ми передбачаємо у складі препарату, тому для подальшого формування складу було обрано олійний екстракт череди та сухий екстракт чистотілу.

Головними активними компонентами череди є каротиноїди та флавоноїди, а також специфічні поліацетилени. Каротиноїди – це жиророзчинні сполуки. В олійному екстрагенті отримуємо максимум цих речовин, які відповідають за регенерацію та протизапальну дію. Передбачається. Що його вплив на шкіру буде у вигляді «емолієнту». Він пом'якшує лусочки (бляшки) і відновлює ліпідний шар шкіри.

Для чистотілу використання олійного екстрагенту зазначено, як не ефективне оскільки основна лікувальна сила чистотілу в даному випадку полягає в його алкалоїдах (хелідонін, сангвінарин, хелеритрин) та органічних кислотах. Алкалоїди чистотілу в рослині знаходяться у формі солей, які погано розчиняються в оліях, але чудово розчиняються у воді, спирті або гліцерині. Ці алкалоїди мають цитостатичну дію: гальмують надмірне ділення клітин при псоріазі.

Можемо припустити про вплив на МЛФ таких екстрактів. Використання сухого екстракту чистотілу необхідно вводити у водну фазу разом із сечовиною та олійний екстракт череди вводите в жирову фазу. Це дозволить охопити повний спектр діючих речовин, забезпечити стабільність: алкалоїди

чистотілу у водному середовищі будуть краще взаємодіяти з молочною та саліциловою кислотами, утворюючи стабільні солі, олійна основа череди надасть мазі м'яку текстуру, тоді як чистотіл у воді забезпечить максимальне розчинення.

3.3 Щодо можливостей застосування у складі тільки сухих екстрактів

Пошук олії череди привів до виявлення можливих ускладнень у пропису, що пов'язано з використання натуральної олії, яка використовувалася для екстрагування БАР. За інформаційними даними, використання олії череди на кукурудзяній основі, яка планувалася для складу рецептури, може бути гарним рішенням з точки зору дерматології. Кукурудзяна олія багата на лінолеву кислоту та вітамін Е, що робить її не тільки носієм БАР екстракту, а також активним учасником лікувального процесу. Вона може підсилювати регенерацію епідермісу, пошкодженого псоріазом і допомагати саліциловій кислоті глибше проходити в осередки гіперкератозу.

Її застосування може покращити оклюзію, оскільки парафін створює герметичну плівку, а кукурудзяна олія проникає між роговими лусочками, відновлюючи ліпідний бар'єр зсередини. У споживчому сенсі мазь набуде більш кремової, приємної консистенції і вона буде легше розподілятися по шкірі. Запропоновано наступний склад МЛФ у %, наведено далі:

Саліцилова кислота:	2,0
Сечовина:	10,0
Молочна кислота:	1,5
Олія череди (на кукурудзяній олії):	10,0-15,0
Екстракт чистотілу (сухий):	2,0
Емульгатор №1:	8,0-10,0
Парафін білий м'який:	25,0-30,0
Вода очищена:	до 100,0

Однак з переліком різних переваг було виявлено і недоліки, які на нашу думку можуть вплинути на якість препарату: кукурудзяна олія схильна до окиснення (прогоркання), тобто можуть знадобитись додаткові компоненти у складі для її стабілізації. Виявлено, що рослинні тригліцериди можуть дещо послабити дію Емульгатора №1, що може вплинути на стабільність емульсії.

В якості іншого варіанту можна розглянути використання сухого екстракту череди. З точки зору промислового виробництва та стандартизації, сухі екстракти часто є навіть кращим вибором, оскільки вони дозволяють точніше дозувати активні речовини та забезпечують кращу мікробіологічну стабільність. У технологічному аспекті отримаємо можливість ввести більше «активу» без зайвого об'єму олії, легша стандартизація і сухий екстракт череди добре поєднується з іншими порошкоподібними компонентами.

Оскільки замінюємо олійний екстракт на сухий, нам потрібно повернути об'єм жирової фази та правильно розподілити сухі речовини. За отриманим сертифікатом якості екстракт череди сухий дуже погано розчинний у воді при кімнатній температурі, але добре в гарячій або з використанням солюбілізаторів. В такому випадку запропоновано наступний оновлений склад МЛФ з короткими технологічними зауваженнями, що наведено далі:

Саліцилова кислота	2,0	Суспензія в жирову фазу
Сечовина	10,0	Розчин у воді
Молочна кислота	1,5	До водної фази
Екстракт череди сухий	2,0-3,0	Розчинити у воді або розтерти з гліцерином
Екстракт чистотілу сухий	1,5-2,0	Розчинити у воді
Емульгатор №1	8,0-10	---
Парафін білий м'який	35,0	Повертаємо об'єм жирової основи
Вода очищена	до 100,0	Водна фаза

Обидва екстракти можна розчинити в гарячій воді, як в прикладі її використання для розчинення саліцилової кислоти в промислових умовах. За сертифікатами якості обидва екстракти розчиняються в гарячій воді, однак не зрозуміло як це вплине на кількісний і якісний склад діючих речовин. Також до технологічного рішення можна спробувати запровадити для обох сухих екстрактів розчинення у теплій воді (45-50⁰С), яка призначена для водної фази, перед початком змішування з жировою фазою.

Ще одним технологічним рішенням може стати використання водної фази 3-5 % гліцерину, який може виступити сольобілізатором, який допомагає екстрактам краще розчинитися і додатково зволожує шкіру.

Таким чином, заміна олійного екстракту череди на сухий може призвести до втрати оклюзійного ефекту. Олійний екстракт давав м'якість. Без нього мазь на парафіні може відчуватися «важчою». За такої умови можна додати до складу мазі замість 5 гр парафіну мінеральну олію. Це зробить мазь більш пластичною та легшою для нанесення.

Відповідаючи на питання, як мінеральна олія впливає на склад та властивості мазі наведемо наступну інформацію.

Вплив на пластичність МЛФ. Білий парафін сам по собі досить густий. Якщо використовувати тільки його, мазь буде важко розтирати по великих ділянках ураженої псоріазом шкіри. Мінеральна олія розріджує жирову фазу, роблячи мазь м'якою та пластичною. Це дозволяє наносити її тонким шаром, не травмуючи чутливу шкіру. Покращення гомогенності – вона може бути використана для введення саліцилової кислоти в мазь за типом суспензії. Повернення оклюзійного ефекту – вона створює на поверхні шкіри плівку, яка не пропускає воду. Вплив на сечовину: плівка заважає воді випаровуватися, змушуючи сечовину працювати в глибших шарах епідермісу. Це значно підвищує ефективність гідратації. У відношенні до хімічної стабільності, на відміну від рослинних олій не прогоркає, не змінює рН системи, не взаємодіє з кислотами. Все це робить мінеральну олію ідеальною для аптечного виготовлення або серійного виробництва з тривалим терміном зберігання.

Розглянемо введення до складу МЛФ гліцерину, оскільки він може стати важливим з технологічної точки зору при використанні двох сухих екстрактів. У такому випадку він може виконувати наступні функції: солюбілізатор для сухих екстрактів, попередження кристалізації сечовини та зменшення подразнення при висиханні саліцилової кислоти, яка може підсушувати шкіру – гліцерин нівелює цей ефект.

За такої умови можна запропонувати наступний склад МЛФ з гліцеином та мінеральною олією у розрахунку на 100 %:

Саліцилова к-та:	2,0
Сечовина:	10,0
Молочна к-та:	1,5
Екстракт череди сухий:	2,0
Екстракт чистотілу сухий:	2,0
Гліцерин:	5,0
Емульгатор №1:	8,0
Парафін білий м'який:	30,0
Олія вазелинова:	5,0
Вода очищена:	до 100,0

Можна додати з рекомендацій до введення гліцерину до технологічного процесу: змішати гліцерин із сухими екстрактами до утворення однорідної маси, додайте до цієї суміші невелику кількість теплої води (40-50°C), перемішати до повного розчинення екстрактів. Після цього можна вводити цей розчин у загальну водну фазу перед емульгуванням. Такий підхід може гарантувати, що мазь буде ідеально гладкою (без крупинок екстрактів) і матиме достатні споживчі властивості.

Подальший пошук щодо вирішення оптимізації складу показав на пошук інших носіїв БАР для череди і таким чином було запропоновано використання БАР череди на основі водно-гліцеинового екстракту. Таке рішення може вплинути на те, що МЛФ стане більш жирною (краще для сухого, пляшкового псоріазу), а склад буде більш зволожувальним і «дихаючим», що може стати

кращім рішенням для нанесення на волосяну частину шкіри. З технологічного аспекту виготовлення можна видалити окремий компонент гліцерин і відновити оклюзійний ефект препарату.

У відповідності до складу рідкого екстракту череди він містить 10 % сухої речовини, він є достатньо концентрованим, щоб забезпечити терапевтичний ефект (антигістамінний та протизапальний). Введення до складу даного екстракту знову вплине на рецептуру. Необхідно скорегувати водну фазу: потрібно зменшити кількість доданої чистої води, щоб зберегти загальну масу з розрахунку на 100,0 гр. Заміна сухого екстракту на рідкий тепер не потребує попереднього розтирання порошку череди, а дозволяє вводити його безпосередньо у водну фазу. Також передбачається, що наявність гліцерину в самому екстракті піде на користь у стабілізації розчину сечовини та запобігатиме його кристалізації.

Для досягнення терапевтичної концентрації, еквівалентної 2 % сухого екстракту, знадобиться приблизно близько 20 % водно-гліцеринового екстракту. Модельний склад препарату передбачає наступний вигляд з розрахунку на 100 % продукту.

Саліцилова кислота:	2,0
Сечовина:	10,0
Молочна кислота:	1,5
Екстракт череди (водно-гліцериновий):	20,0
Екстракт чистотілу сухий:	2,0
Емульгатор №1:	8,0
Парафін білий м'який:	30,0
Олія вазелинова:	5,0
Вода очищена:	до 100.0

Якщо описувати даний склад то можна запропонувати наступні тези:

– як вже зазначалось гліцерин є чудовим провідником для активних компонентів череди в глибокі шари дерми;

- відсутність спирту в складі екстрактів є важливим для псоріазу, оскільки він пересушує бляшки та викликає печіння, а водно-гліцеринова основа, навпаки, заспокоює;
- в технологічному аспекті уникаємо ризику утворення нерозчинених часток, які часто виникають при роботі з сухими екстрактами трав;
- оскільки використовуємо рідкий ВГЕ череди, то можемо використати його як розчинник для сухого екстракту чистотілу.

3.4 Виготовлення зразку мазі в лабораторних умовах

Теоретичне обґрунтування складу дало можливість запропонувати модель МЛФ для застосування при псоріазі. Оновлений рецептурний склад наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Склад препарату для лікування псоріазу

№	Найменування	На 100 гр	Призначення
1	Саліцилова кислота	2,0	Діючі речовини
2	Сечовина	10,0	
3	Молочна кислота	1,5	
4	Екстракт чистотілу (сухий)	2,0	
5	Екстракт череди (водно-гліцериновий)	10,0	
6	Вазелінова олія	5,0	Допоміжні речовини
7	Емульгатор №1	8,0	
8	Парафін білий м'який	30,0	
9	Вода очищена	до 100,0	

На нашу думку він поєднує класичну стабільність суспензійної мазі (для саліцилової кислоти) та сучасну ефективність емульсійної системи (для сечовини та екстрактів).

Технологічний процес

Підготовка жирової фази (А). У фарфорову чашу помістити білий парафін та емульгатор №1. Нагріти на водяній бані до температури 65-70°C до повного розплавлення та отримання прозорої однорідної суміші.

Підготовка водної фази (Б). В окремій ємності підігріти воду очищену до 65-70°C. Додати водно-гліцериновий екстракт череди. Розчинити у цій суміші сухий екстракт чистотілу. Ретельно перемішайте до повної відсутності грудочок.

Емульгування. До гарячої жирової фази (А) при постійному інтенсивному перемішуванні поступово додати гарячу водну фазу (Б). Продовжувати перемішування до утворення стабільної емульсії. Почати охолодження системи при повільному помішуванні.

Введення сечовини та молочної кислоти у напівхолодну основу. Попередньо розчинити сечовину в мінімальній кількості води. Коли температура емульсії дорівнюватиме 40-45°C, ввести сечовину при постійному перемішуванні. Далі додати молочну кислоту безпосередньо в емульсію. Змішувати до гомогенності.

Введення саліцилової кислоти. В окремій ступці ретельно розтерти саліцилову кислоту з вазеліновою олією. Необхідно отримати тонку, гладку пульпу без видимих кристалів. Введіть отриману пульпу в готову емульсійну основу, яка вже охолола до 30-35°C. Продовжувати змішування до повної гомогенності (утворення однорідного кольору та текстури).

Готова мазь повинна мати колір від жовто-коричневого до світло-коричневого (за рахунок екстрактів) та слабкий специфічний запах. При розтиранні на тильній стороні долоні не повинно відчуватися жодних твердих часток. рН готового продукту передбачається в межах 4,2-5,0, що оптимально для стабільності сечовини в присутності кислот.

3.5 Технологія виготовлення препарату в промислових умовах

Промислова технологія виготовлення МЛФ вимагає чіткого стадійного підходу та використання сучасного підходу до отримання гомогенної мазі – реактору-гомогенізатору.

Технологічна лінія виготовлення мазі повинна включати наступні види обладнання:

Реактор А (Допоміжний): для підготовки жирової фази.

Реактор Б (Допоміжний): для підготовки водної фази.

Реактор В (Основний): реактор-гомогенізатор з якірною мішалкою та роторно-статорним пристроєм.

Колоїдний млин: для підготовки саліцилової пульпи.

Далі наведено коротку технологію виготовлення запропонованого складу мазі в промислових умовах.

Санітарна підготовка: Підготовка приміщень, обладнання та персоналу згідно з нормами GMP.

Стадія 1. Підготовка сировини

Зважування компонентів у кімнаті для зважування сировини. Сухі компоненти проходять додатково просіювання.

Стадія 2: Підготовка жирової фази (Реактор А)

У реактор завантажують Парафін білий м'який та Емульгатор №1. Нагрівають до температури 70-75°C. Перемішують до повного розплавлення.

Стадія 3: Підготовка водної фази (Реактор Б)

У реактор подають розрахункову кількість Води очищеної. Нагрівають до 70-75°C. Додають Екстракт череди (водно-гліцериновий). Завантажують Екстракт чистотілу сухий. Включають мішалку до повного розчинення сухої речовини. Контроль: Отримання однорідного прозорого або злегка каламутного розчину без грудок.

Стадія 4: Емульгування (Основний Реактор В)

В основний реактор через друк-фільтр перекачують жирову фазу (А), а потім водну фазу (Б). Включають гомогенізатор на високих обертах (приблизно 3000 об/хв) та якірну мішалку. Час гомогенізації близько 15 хвилин при температурі 70°C. Починають поступове охолодження через «сорочку» реактора.

Стадія 5: Введення термолабільних речовин

При досягненні температури маси 40-45°C в основний реактор вводять Сечовину та Молочну кислоту. Проводять перемішування протягом 5 хв.

Стадія 6: Підготовка та введення саліцилової пульпи

У невеликій ємності з мішалкою змішують саліцилову кислоту та олію вазелінову (співвідношення 1:2,5). Суміш пропускають через колоїдний млин для досягнення ступеня дисперсності часток < 50 мкм. Отриману пульпу вводять в основний Реактор В при температурі маси 30-35°C. Проводять фінальну гомогенізацію протягом 5-10 хвилин під вакуумом (для видалення пухирців повітря).

Далі проводять аналіз основних показників якості та після отримання дозволу від відділу контролю якості дозволяється процес фасування та пакування мазі.

У порівнянні з лабораторними умовами виготовлення МЛФ за запропонованим складом необхідно відмітити переваги промислового випуску, які полягають у використанні високотехнологічного обладнання, яке може створити додаткові умови формування якісного продукту. До таких переваг слід віднести:

- можливість вакуумування: видалення повітря запобігає окисленню олій та робить мазь стабільною при зберіганні.

- тонка дисперсність саліцилової кислоти: Використання колоїдного млина для саліцилової кислоти гарантує відсутність подразнювального ефекту за рахунок тонкого подрібнення її кристалів.

– стабільність сечовини: введення при 40°C мінімізує ризик її розкладання, що зберігає терапевтичну цінність мазі.

3.6 Модель інструкції з медичного застосування

Інструкція для медичного застосування препарату

СКЛАД

Діючі речовини: 1 г мазі містить: саліцилової кислоти – 20 мг; сечовини – 100 мг; молочної кислоти – 15 мг; екстракту череди водно-гліцеринового – 200 мг; екстракту чистотілу сухого – 20 мг.

Допоміжні речовини: парафін білий м'який, олія вазелінова, емульгатор №1, вода очищена.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Препарат чинить комплексну терапевтичну дію на уражену псоріазом шкіру. Кератолітична дія: саліцилова та молочна кислоти м'яко розчиняють міжклітинний цемент, що утримує зроговілі лусочки, сприяючи їх безболісному видаленню. Зволоження: сечовина є природним зволожувальним фактором, який утримує вологу в глибоких шарах епідермісу, усуваючи відчуття стягнутості. Протизапальна та заспокійлива дія за рахунок екстрактів череди та чистотілу, які зменшують свербіж, почервоніння та гальмують надмірне ділення клітин шкіри в осередках ураження.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Псоріаз (у стаціонарній та регресуючій стадіях). Гіперкератоз (надмірне зроговіння шкіри). Хронічна екзема з вираженою сухістю. Іхтіоз.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Мазь наносити тонким шаром на уражені ділянки шкіри 1-2 рази на добу. При значному нашаруванні лусочок препарат можна застосовувати під оклюзійну пов'язку (на ніч). Тривалість курсу визначається індивідуально.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

Завдяки наявності мінеральної олії та парафіну, мазь створює захисний бар'єр, що запобігає втраті вологи. Наявність натуральних екстрактів може надавати мазі специфічного кольору (від світло-коричневого до оливкового), що не впливає на її якість. Уникати потрапляння на слизові оболонки та в очі.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Індивідуальна гіперчутливість до компонентів препарату, дитячий вік до 3 років, гострі запальні процеси з вираженим мокненням.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати в оригінальній упаковці з алюмінієвої туби з внутрішнім захисним лаковим покриттям або пластикові туби, при температурі не вище 25°C. Не заморожувати. Термін придатності: 2 роки.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Обґрунтовано склад багатокomпонентної мазевої основи, яка поєднує оклюзійні властивості білого парафіну та пластичність мінеральної олії для оптимального розподілу по ураженій шкірі.
2. Запропоновано використання синергічної комбінації саліцилової та молочної кислот для забезпечення м'якого кератолітичного ефекту без ризику хімічного опіку.
3. Обґрунтовано доцільність введення сечовини у концентрації 10% як потужного гідранта, що відновлює водний баланс епідермісу та посилює проникнення інших активних компонентів.
4. Обґрунтовано вибір водно-гліцеринового екстракту череди та сухого екстракту чистотілу, що забезпечує комплексний протизапальний та цитостатичний вплив на псоріатичні вогнища.
5. Проаналізовано метод розчинення саліцилової кислоти при високих температурах через високий ризик її рекристалізації у формі голчастих кристалів при охолодженні мазі.
6. Визначено оптимальну послідовність технологічних операцій, де сечовина та екстракти вводяться при температурі 40-45°C для запобігання їх термічній деградації.
7. Запропоновано метод попередньої тритурації саліцилової кислоти з мінеральною олією, що в умовах промислового виробництва гарантує високий ступінь дисперсності часток та стабільність суспензії.
8. Розроблено проект інструкції для пацієнта, де враховано особливості дії препарату, його органолептичні характеристики та специфіку зберігання у сучасній упаковці.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано сучасний стан проблеми псоріазу та обґрунтовано необхідність створення комбінованого засобу з посиленою кератолітичною та гідратуючою дією.
2. Доведено доцільність використання фітохімічного потенціалу череди та чистотілу як засобів з вираженою протизапальною дією для комплексної терапії дерматозів.
3. Обґрунтовано склад мазевої основи, що забезпечує стабільність системи та оптимальну швидкість вивільнення активних компонентів.
4. Визначено методи дослідження фізико-хімічних та технологічних показників якості, що дозволяють об'єктивно оцінити стабільність розробленої лікарської форми.
5. Розроблено стадійну промислову технологію виготовлення мазі, що включає критичну стадію підготовки саліцилової пульпи на мінеральній олії.
6. Встановлено оптимальні температурні режими гомогенізації (70-75°C) та введення термолабільних активів (40-45°C) для збереження їх терапевтичної активності.
7. Показано ефективність використання вакуумного гомогенізатора для отримання стабільної емульсійної системи.
8. Обґрунтовано вибір пакування, що забезпечує хімічну стійкість компонентів та стабільність препарату протягом терміну придатності.
9. Сформовано цілісну концепцію нового лікарського засобу, яка поєднує класичні фармацевтичні підходи з сучасними технологіями фітотерапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Global Report on Psoriasis / WHO. 2016. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/global-report-on-psoriasis> (Date of access: 16.12.2025).
2. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology / J. Takeshita et al. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. Vol. 76(3). P. 377–390.
3. Короленко В. В., Степаненко В. І. Місце дерматології в сучасному глобальному здоров'ї. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2015. № 2. С. 15–19.
4. Перспективи застосування поверхнево-активних речовин мікробного походження у складі лікарських та косметичних засобів / І. Р. Пелех та ін. *Фармацевтичний часопис.* 2016. № 1(37). С. 108–112.
5. Алкаммаз А., Степаненко Р. Ліпідний обмін шкіри хворих на псоріаз та перспективи вивчення значення його порушень у патогенезі дерматозу. *Український журнал дерматології, венерології та косметології.* 2019. № 2. С. 93–98.
6. Болотна Л. Псоріаз: вибір оптимального топічного кортикостероїдного препарату. *Український журнал дерматології, венерології та косметології.* 2019. № 1. С. 55–62.
7. Данькевич О., Орловецька Н. М'які лікарські засоби в сучасних аптечних формах. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2017. № 12(2). С. 75–81.
8. Кутасевич Я., Сокол О., Кондакова Г. Імунологічні механізми патогенезу псоріазу. *Дерматовенерологія.* 2022. № 1-2(95-96). С. 7–13.
9. Немченко А., Царьова К., Хоменко В. Аналіз сучасного стану та проблем фармацевтичного виробництва лікарських засобів в Україні. *Фармацевтичний журнал.* 2020. № 75(3). С. 29–38.
10. Decravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: results of the 52-week, randomized, double-blind, placebo-

controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial / A. Armstrong et al. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2023. Vol. 88. P. 29–39.

11. Carrascoza Zh.-M., Del-Alcazar E. Apremilast for the treatment of psoriasis. *G. Italian. Dermatol. Venereol.* 2020. Vol. 155. P. 421–433.

12. Estevinho T., Le A., Torres T. Deucravacitinib in the treatment of psoriasis. *J. Dermatologist. Treat.* 2023. Vol. 34(1). P. 2154122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36453809/> (Date of access: 16.12.2025).

13. Kim H., Lebwall M. Biologics and psoriasis: the victory continues. *Dermatol. Clin.* 2019. Vol. 37. P. 29–36.

14. Papp A. Prevalence and severity of psoriasis according to expert definition. *Dermatol.* 2021. Vol. 11. P. 1053–1064.

15. Armstrong A. W., Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 2020. Vol. 323(19). P. 1945–1960.

16. Rousset L., Halioua B. Stress and psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 2018. Vol. 57(10). P. 1165–1172.

17. Advances in topical treatments for psoriasis using eucalyptus extract / A. Mohamed et al. *Advances in integrative medicine.* 2023. Vol. 10(1). P. 67–76.

18. Efficacy of eucalyptus extract in reducing psoriatic lesions / H. Zhang et al. *Phytomedicine.* 2020. Vol. 88. P. 133–143.

19. Formulation and evaluation of topical herbal ointments for psoriasis using celandine extract / R. Kumar et al. *Journal of herbal medicine.* 2021. Vol. 30. P. 101–109.

20. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J. Dermatol.* 2021. Vol. 48(6). P. 732–740.

21. Korman N. J. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br. J. Dermatol.* 2020. Vol. 182(4). P. 840–848.

22. Current developments in the immunology of psoriasis / F. Grän et al. *Yale J. Biol. Med.* 2020. Vol. 93(1). P. 97–110.

23. Асортимент м'яких лікарських засобів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України / І. Блажко та ін. *Матеріали XXIV*

Міжнародного медичного з'їзду студентів і молодих учених. м. Тернопіль, 13-15 квіт. 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 141.

24. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/> (дата звернення: 16.12.2025).

25. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 16.12.2025).

26. Технологія косметичних засобів : підруч. для студентів вищ. навч. закл. / О. Г. Башура та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2017. 552 с.

27. 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.

28. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

29. Тихонов О., Ярних Т. Аптечна технологія лікарських засобів. Вінниця : Нова книга. 2019. 536 с.

30. Фармацевтична технологія / О. Мазулін та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 81 с.

31. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ 2000, 2018. 526 с.

32. Теоретичні основи фармацевтичної технології : навч. посіб. / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2016. 203 с.

33. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ-42-4.0. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.

34. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 / розроб.: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2012. 22 с.

ДОДАТКИ