

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ  
Кафедра фармації та фармакології

**ЗАКАЛА ДІАНА-ІРИНА СЕРГІЇВНА**

**ОПРАЦЮВАННЯ СКЛАДУ ЕМУЛЬСІЙНОГО КРЕМУ ДЛЯ  
ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ПСОРИАЗІ**

Спеціальність: 226«Фармація.Промислова фармація»

Робота на здобуття освітнього ступеня «магістр»

Науковий керівник:

**ПОЛОВКО НАТАЛЯ ПЕТРІВНА,**

доктор фармацевтичних наук, професор

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № 8 засідання кафедри фармації і фармакології від 21.05.2024 р.

Завідувач кафедри

(\_\_\_\_\_) Федоровська М.І.

(підпис)

ПІБ

## АНОТАЦІЯ

На підставі аналізу літературних джерел показана розповсюдженість псоріазу, який впливає не тільки на стан шкіри, а й на якість життя пацієнта. За результатами аналізу літературних джерел та сучасного стану фармакотерапії псоріазу показана перспективи створення препарату комбінованої дії у формі крему на емульгелевій основі. За результатами дослідження фізико-хімічних, структурно-механічних властивостей, органолептичних і споживчих показників дослідних зразків емульсійних основ з різним вмістом олійної фази і комплексних емульгаторів і різних за природою гелеутворювачів обґрунтовано використання основи, яка містить вазелінового масла 7,5 %, кукурудзяної олії 7,5, емульгатору Емульфарма 1000 6,0%, карбополу 0,5%, трометамолу 0,5%, пропіленгліколю 5%, води очищеної до 100. До складу розробленої основи в якості АФІ запропоновано вводили, натрію піролідонкарбонovu кислоту, 5%, березовий дьоготь 1%, саліцилову кислоту 3%. Запропоновано послідовність технологічного процесу виробництва крему на емульгелевій основі.

Кваліфікаційна робота викладена на 59 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, 3-х розділів досліджень, висновків, списку літературних джерел та 1 додатку. Робота ілюстрована 6 таблицями і 12 рисунками. Список літератури містить 50 джерел.

*Ключові слова:* дерматологічний крем, псоріаз, емульгелева основа, технологія ліків.

## ANNOTATION

Based on the analysis of literary sources, the prevalence of psoriasis is shown, which affects not only the skin condition, but also the patient's quality of life. According to the results of the analysis of literary sources and the current state of pharmacotherapy of psoriasis, the prospects of creating a combined action drug in the form of an emulgel-based cream are shown. According to the results of the study of

physico-chemical, structural-mechanical properties, organoleptic and consumer indicators of test samples of emulsion bases with different contents of the oil phase and complete emulsifiers and different gelling agents, the use of a base containing 7.5% petroleum jelly is justified. corn oil 7.5, emulsifier Emulfarma 1000 6.0%, carbopol 0.5%, trometamol 0.5%, propylene glycol 5%, purified water up to 100. It was proposed to introduce sodium pyrrolidone carboxylic acid, 5 %, birch tar 1%, salicylic acid 3%. The sequence of the technological process of production of emulgel-based cream is proposed.

The qualification work is laid out on 59 pages and consists of an introduction, a literature review, 3 sections of research, conclusions, a list of literary sources and 1 appendix. The work is illustrated with 6 tables and 12 figures. The bibliography contains 50 sources.

*Key words:* dermatological cream, psoriasis, emulgel base, drug technology.

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВУ ПСОРІАЗУ...8	8
1.1.Класифікація, етіопатогенез та клінічні прояви псоріазу.....8	8
1.2.Терапія псоріазу.....13	13
1.3.Аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів, що застосовуються при лікуванні псоріазу.....21	21
Висновки до розділу 1 .....	30
РОЗДІЛ 2 ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ .....	31
2.1. Характеристика кремів як м'якої лікарської форми.....31	31
2.2.Характеристика допоміжних речовин, які використовуються для виробництва м'яких лікарських форм .....	34
2.3. Аналіз асортименту кремів на фармацевтичному ринку України.....37	37
Висновки до розділу 2 .....	47
РОЗДІЛ 3. ОПРАЦЮВАННЯ СКЛАДУ ЕМУЛЬСІЙНОГО КРЕМУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ПСОРІАЗІ.....48	48
3.1. Розробка складу та дослідження крему .....	48
3.2. Розробка технології крему на емульгелевій основі .....	57
Висновки до розділу 3.....	58
ВИСНОВКИ .....	59
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	60
ДОДАТКИ.....	65

**Актуальність дослідження.** Псоріаз є хронічним, рецидивуючим, мультифакторним захворюванням з яскраво вираженими шкірними симптомами, в основі якого лежить генетично обумовлене порушення кератинізації, викликане гіперпроліферацією та порушенням диференціювання кератиноцитів.

Проблеми лікування псоріазу знайшли відображення у наукових дослідженнях: А. Алкаммаз, А. Біловол, В. Білоног, Л. Болотна, І. Возняк, Л. Галузинська, Г. Кондакова, Я. Кутасевич, В. Ніколаєва, О. Сизон, Р. Степаненко, О. Сокол, К. Хобзей та ін.

Пацієнти з псоріазом відчують не тільки фізичні, а й психологічні страждання – депресію, почуття тривоги, зумовлені порушеннями емоційного стану і, навіть елементами соціальної дискримінації. Вибір методу та засобів лікування псоріазу залежить від ступеня тяжкості захворювання.

У терапії легких форм псоріазу застосовують препарати місцевої дії – синтетичні аналоги вітаміну D<sub>3</sub>, кератолітичні мазі, мазі на основі кортикостероїдів, традиційні мазі, що містять дьоготь, нафталанську нафту, іхтіол та саліцилову кислоту. Також використовуються лікарські засоби, які мають фотосенсибілізуючі властивості. Незначний асортимент дерматологічних лікарських засобів вітчизняного виробництва обумовлює актуальність розробки нового ефективного лікарського препарату для застосування у фармакотерапії псоріазу.

**Метою даного дослідження** є проведення досліджень з обґрунтування складу крему на емульсійній основі для застосування при псоріазі.

Для досягнення даної мети були визначені **наступні завдання**:

1. Розглянути сучасні дослідження щодо особливостей прояву псоріазу.
2. Проаналізувати класифікацію, етіологію і патогенез та клінічні прояви псоріазу.
3. Вивчити використання комплексних методів терапії, обстеження та лікування псоріазу;
4. Провести аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів, що застосовуються при лікуванні псоріазу.

5. Дослідити технологічні аспекти виробництва м'яких лікарських форм, допоміжних речовин (компонентів олійної фази, емульгаторів, неводних розчинників, консервантів, тощо), які використовуються для виробництва м'яких лікарських форм.
6. Дослідити асортимент лікарських засобів у формі крему на фармацевтичному ринку України.
7. Обґрунтувати склад, скласти технологічну схему виробництва та дослідити органолептичні та фізико-хімічні показники розробленого крему.

**Предмет дослідження:** експериментальне опрацювання складу емульсійного крему для застосування при псоріазі.

**Об'єкт дослідження:** емульсійні основи та крем для застосування при псоріазі

Для проведення експерименту були використані *методи дослідження*: загальнонаукові (аналіз та структурування даних наукових досліджень), маркетингові (проведення дослідження асортименту лікарських засобів, що використовуються у терапії псоріазу, та ринку м'яких лікарських засобів у формі крему) фізико-хімічні (, потенціометричне визначення рН), фармакотехнологічні (структурна в'язкість, колоїдна стабільність, термостабільність дослідних основ і ЛЗ у формі крему).

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтовано склад емульсійної основи, складено технологічну схему виробництва лікарського засобу у формі крему.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати досліджень кваліфікаційної роботи обговорювались на 1 Міжнародній науково-практичній конференції з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі», 16 травня 2024 року, м Харків, у вигляді постерної доповіді (див. Додаток А).

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел. Зміст роботи викладено на 63 сторінках машинопис-

ного тексту. Перелік літератури містить 37 джерел. Робота ілюстрована 4 таблицями та 10 зображеннями.

## **РОЗДІЛ 1**

### **СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВУ ПСОРИАЗУ**

## 1.1 Класифікація, етіопатогенез та клінічні прояви псоріазу

Псоріаз – це хронічне захворювання шкіри, при якому спостерігаються шкірні висипи у вигляді червоних плям з сріблястими лусочками [10]. Проявляється на будь-якій частині тіла.

Причини псоріазу повністю з'ясовані, однак їх пов'язують зі змінами в імунній системі, спадковістю та зовнішніми факторами, такими як травми, інфекційні захворювання, стрес та прийом деяких лікарських засобів.

Псоріаз має вплив не лише на шкіру, а й на загальний стан організму. Це хронічне захворювання може призводити до психологічних та емоційних проблем, таких як стрес, депресія або втрата самооцінки через зовнішній вигляд шкіри. Крім того, у деяких людей псоріаз може спричиняти біль у суглобах (псоріатричний артрит), що призводить до обмеження рухливості та дискомфорту.

Історично псоріаз вважається одним із найдавніших відомих захворювань шкіри. Перші документовані згадки про псоріаз та його описи зустрічаються ще в давньоримських, грецьких та єгипетських текстах. Однак, конкретне ім'я першої особи, яка вивчила чи описала псоріаз як наукову проблему, не зберегся в історичних джерелах. Зазвичай такі хвороби, в описах стародавніх медичних текстів зустрічалися під загальними термінами, які могли включати різноманітні шкірні висипання та хвороби.

Класичний опис псоріазу зробив англійський лікар Роберт Віллан у 1809 році, а уже в 1841 році австрійський дерматолог Фернанд Герба виділив псоріаз як окреме захворювання.

Пізніше німецький дерматолог Кебнер виявив, що нові ураження виникають на травмованих ділянках шкіри. Це явище пізніше почали називати Феномен Кебнера.

У 1923 – 1925 роках вперше використали ультрафіолетове випромінювання для лікування, а також з'явилась теорія про генетичну природу захворювання.



Псоріатричний артрит, як одна із форм псоріазу, вперше був описаний французьким дерматологом П'єром Базіном у 1960 році.

У 1961 році з'ясувалось, що у людей які хворіють на псоріаз, хворі клітини шкіри ростуть у 8 разів швидше, ніж здорові.

В. Возняк у своєму дослідженні представляє теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання з визначення патогенетичної ролі Toll подібних рецепторів 2 та 4 типів при псоріазі в прогресуючій стадії внаслідок інфекційної патології на підставі вивчення показників вродженого та адаптивного імунітету, цитокинового балансу й мікробіологічного статусу залежно від клінічної форми захворювання та показника PASI [6, с.10].

А. Алкаммаз, Р. Степаненко досліджують ліпідний обмін у шкірі хворих на псоріаз та перспективи вивчення значення його порушень у патогенезі дерматозу [1, с.94].

Я. Кутасевич, О. Сокол, Г. Кондакова розглядають процеси, які при псоріазі супроводжуються патологічними змінами в лімфоцитах, нейтрофілах, кератиноцитах, ендотеліальних та інших клітинах, індукуються комбінованими ефектами багатьох цитокинів, хемокінів та інших медіаторів запалення [11, с.9].

К. Хобзей, В. Білоног демонструють результати дослідження важливістю моніторингу пацієнтів із псоріазом з метою виявлення ураження печінки та метаболічних порушень, а також необхідність їхньої корекції паралельно із лікуванням шкірних проявів дерматозу [20, с.28].

Окрім цього, деякі дослідження (А. Алкаммаз, А. Біловол, В. Білоног, Л. Болотна, І. Возняк, Л. Галузинська, Г.Кондакова, Я. Кутасевич, В. Ніколаєва, О. Сизон, Р. Степаненко, О. Сокол, К. Хобзей та ін.) показують, що псоріаз може мати зв'язок з іншими захворюваннями, такими як серцево-судинні захворювання, діабет, ожиріння та іншими хронічними станами. Оскільки псоріаз – це системне захворювання, його вплив на організм може виявлятися в різних аспектах здоров'я, тому важливо отримувати відповідний медичний контроль та лікування для зменшення симптомів та можливих ускладнень.

Загострення псоріазу також можуть викликати певні фактори середовища, такі як паління, важка атмосферна забрудненість, деякі ліки, алкоголь, або навіть реакція на певні харчові продукти. Хоча псоріаз не є заразною хворобою, існує думка, що вірусні або бактеріальні інфекції також можуть сприяти появі або загостренню псоріазу в окремих випадках. Точні механізми взаємодії всіх цих факторів і псоріазу все ще вивчаються дослідниками для кращого розуміння цього захворювання.

Хоча конкретні причини виникнення псоріазу ще не повністю зрозумілі, існують кілька ключових аспектів його етіології:

*Генетика:* спадковість вважається важливим фактором у розвитку псоріазу. Близько третини людей, які хворіють псоріазом, повідомляють про сімейну історію хвороби, а вчені виявили генетичні локуси. Дослідження близнюків говорить про те, що якщо один близнюк хворіє, то 70% шанс розвитку псоріазу у іншого. З розвитком пов'язано багато генів, але досі незрозуміло, як ці гени працюють разом. Більшість їх відносяться до імунної системи – комплексу гістосумісності та Т-лімфоцитів.

Клінічний аналіз геному показав, що дев'ять локусів на різних хромосомах – асоційовані з псоріазом. Всередині цих локусів є гени, саме вони і приводять до запалення. Деякі мутації цих генів зазвичай зустрічаються при псоріазі. Деякі з цих генів також відіграють роль у інших аутоімунних захворюваннях.

*Імунна система:* псоріаз пов'язаний з аномальною реакцією імунної системи на зовнішні агенти. Імунні клітини та цитокіни викликають запалення та призводять до утворення сухих, лускатих плям.

*Зовнішні фактори:* стрес, травми, інфекції, певні ліки, паління, алкоголь і деякі харчові продукти.

Псоріаз може виявлятися у будь-кого, незалежно від віку чи статі, але деякі фактори можуть збільшити ризик його розвитку. Зазвичай псоріаз діагностують в молодому віці. За статистикою, ця хвороба виявляється трохи частіше у чоловіків.

Розповсюдженість псоріазу варіюється в залежності від країни, регіону та етнічних груп. Загалом, це досить поширена хвороба. Деякі дослідження свідчать про те, що висока поширеність псоріазу спостерігається в Північній Америці, Західній Європі та окремих регіонах Азії.

Псоріазом страждають близько 2-3% світового населення. В Україні в 2013 році офіційно було зареєстровано 101 048 пацієнтів, серед яких понад 6 000 дітей.

За даними Української Асоціації Псоріазу, станом на 2019 рік, в Україні налічується близько півтора мільйона хворих на псоріаз.

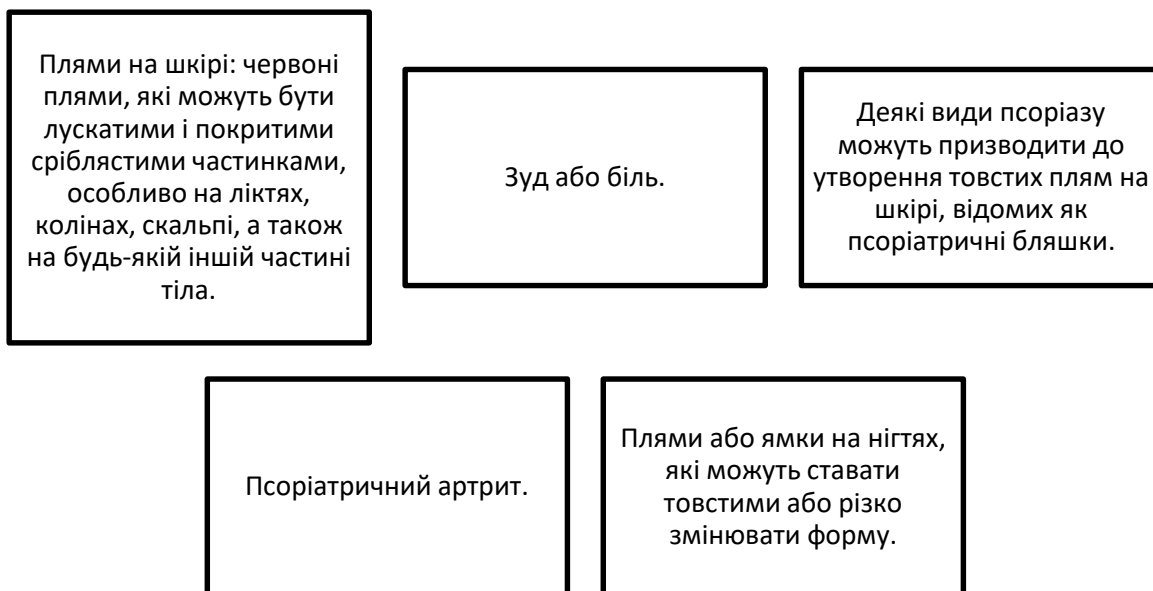


Рис. 1.1 Клінічні прояви псоріазу

*Локації псоріазу.* Розташування псоріазу може бути будь-де на тілі. Поширені локалізації псоріазу: вуха, повіки, ноги, руки, нігті, шкіра голови, шкірні складки (включаючи статеві органи).

Бляшки можуть являти собою кілька невеликих плям або можуть вражати великі ділянки. Псоріатичні бляшки та лусочки можуть бути одночасно в кількох місцях на тілі. Псоріаз у певних місцях, які називаються місцями сильного впливу, може мати підвищений негативний вплив на якість життя, незалежно від загальної площі, ураженої псоріазом.

*Тригери для спалахів псоріазу* включають: гострий фарингіт, холодна погода, куріння, стрес, укуси клопів, сонячний опік, ліки від високого тиску.

Розвиток та перебіг псоріазу можуть бути різними і змінюватись з часом. Зокрема, початок псоріазу індивідуальний для кожної людини. Від появи перших плям до повного розвитку захворювання може пройти тривалий час. Виникнення перших симптомів може бути спровоковане зовнішніми факторами або стресом.

Захворювання характеризується періодами загострення, коли симптоми активні та видимі, та періодами полегшення, коли симптоми можуть зменшуватись або зникати.



Рис. 1.2 Типи псоріазу

Класифікація захворювання. Найчастіше захворювання поділяють на категорії гідно гістологічних характеристик (кожна форма має спеціальний код ICD-10).

Також псоріаз можна поділити на пустульозний та непустульозний.

Інша схема для класифікації псоріазу враховує демографічні та генетичні фактори.

Тип 1 – має позитивний сімейний аналіз, пов'язаний з антигеном лейкоцитів людини HLA-Cw6 та починається у віці до 40 років (на цей тип припадає 75% осіб, які хворіють псоріазом).

Тип 2 – немає сімейної схильності, прояви починаються після 40 і не асоціюється з антигеном.

Також , псоріаз класифікують за тяжкістю перебігу: Легкий – BSA, PASI, DLQI менше 10; Помірний – BSA, PASI, DLQI більше 10; Тяжкий.

*Пояснення показників:*

BSA – відсоток площі ураження поверхні тіла.

PASI – індекс тяжкості псоріазу, який оцінює тяжкість ураження та уражену ділянку, поєднує ці два фактори в єдиний бал від 0 до 72, де 72 максимальна хвороба.

DLQI – показник оцінки якості дерматологічного життя. Включає 10 запитань, які використовуються для вимірювання впливу на щоденне функціонування. Оцінка варіюється від 0 до 30 (максимальне порушення) [11].

Інші фактори ризику розвитку ПсА у пацієнтів з псоріазом: родичі першої лінії, хворі на ПсА; тяжкий псоріаз (PASI >10); ожиріння; сук лінічні ознаки м'язово-скелетного запалення; сироваткові біомаркери: клітини: T<sub>H</sub>17, CD8+, клітини – попередники остеокластів; розчинні фактори: хемокін ліганд-10.

## **1.2 Терапія псоріазу**

Розвиток псоріазу зумовлює використання комплексних методів терапії і потребує обстеження та лікування різними спеціалістами.

Згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на псоріаз, включаючи псоріатичні артропатії (наказ МОЗ України №762 від 20.11.2015 р.) для лікування захворювання використовують:

- хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати;
- інгібітори кальциневрину;

- кортикостероїди для місцевого застосування; глюкокортикостероїди для системного застосування;
- нестероїдні протизапальні;
- біологічні агенти;
- препарати саліцилової кислоти;
- вітамін Д3 та його аналоги.

Зокрема, лікування може допомогти почуватись краще. Тоді, знадобитися місцеве, пероральне або терапія, що поширюється на весь організм (системна). Навіть якщо важка форма псоріазу, є хороші способи впоратися зі своїми загостреннями. Можливо, і повністю позбутися симптомів.

До місцевого лікування псоріазу відносять препарати, які хворий втирає безпосередньо в шкіру. Разом із хорошим зволожуючим кремом, це зазвичай перше, що запропонує лікар, особливо при псоріазі легкого та помірного ступеня. Є безрецептурні (OTC) і рецептурні варіанти.

Місцеве лікування псоріазу представлено у вигляді мазей, кремів, розчинів або піни та включає:

*Стероїдні креми.* Вони уповільнюють роботу імунних клітин вашої шкіри. Вони можуть зняти набряк і почервоніння. М'які стероїдні креми доступні без рецепта. Вам знадобиться рецепт від лікаря на щось сильніше. Стероїди мають побічні ефекти, тому їх слід використовувати з обережністю на чутливих ділянках, таких як обличчя або геніталії. Вони можуть спалити або стоншити шкіру. Використовуйте їх точно так, як сказав вам лікар.

*Саліцилова кислота.* Це може пом'якшити та стоншити лускату шкіру. Але це також може подразнити шкіру, якщо залишити його надовго. Це може послабити волосяні фолікули та призвести до тимчасової втрати волосся. Тіло може засвоїти саліцилову кислоту, якщо нанести її на великі ділянки шкіри.

*Кальципотріол (Calcipotriene).* Це сильна форма синтетичного вітаміну D. Відомо, що він контролює надмірну активність клітин шкіри. Лікар може поєднати його зі стероїдним кремом.

*Рофлуміласт ( Zoryve )* – це крем без стероїдів, який можна використовувати один раз на день для усунення бляшок. Інгібітор PDE-4, він може блокувати фермент, який викликає запалення.

*Tapinarof ( Vtama )* – новий крем для місцевого застосування без стероїдів, який є агоністом арил-вуглеводневих рецепторів, схвалений для лікування бляшкового псоріазу у дорослих. Наноситься один раз на день, його можна використовувати на чутливих ділянках тіла та безпечно для тривалого використання.

*Тазорак ( тазаротен )* доступний у вигляді гелю, крему або піни і застосовується один або два рази на день. Не рекомендується вагітним, годуючим грудьми або плануючим завагітніти.

*Імуномодулятори.* Це не стероїди, але вони змінюють роботу імунних клітин. Варіанти включають пімекролімус і такролімус. Лікар може дати вам їх для використання на чутливих ділянках, таких як обличчя, пах або шкірні складки.

*Дегтярна мазь і шампунь.* Відомо, що кам'яновугільна смола полегшує запалення, свербіж і лусочки, пов'язані з псоріазом. Але це може викликати такі побічні ефекти, як почервоніння та сухість шкіри. Це також може зробити вашу шкіру більш чутливою до ультрафіолетового світла. Ці засоби не рекомендовані вагітним і годуючим жінкам.

*Ретиноїд за рецептом.* Це мазі, виготовлені на основі синтетичного вітаміну А. Лікар може захотіти, щоб ви використовували стероїди одночасно. Це може знизити ймовірність подразнення шкіри, викликаного ретиноїдом.

*Фототерапія псоріазу.* Сонячне світло використовувалося для лікування захворювань шкіри протягом тисяч років. Зараз лікарі використовують машини, щоб просвічувати ультрафіолетовими (УФ) променями безпосередньо на шкіру. Світлотерапія може уповільнити швидкий ріст клітин шкіри у людей, які страждають на псоріаз . Зазвичай це те, що дерматолог робить у своєму кабінеті кілька разів на тиждень. Але є кілька домашніх наборів, якими можна скористатися.

*Види фототерапії псоріазу включають:*

*Вузькосмугова UVB терапія.* Це цілеспрямована форма ультрафіолетового світла. Ви будете стояти в світловій коробці або ваш лікар проведе щіткою або гребінцем по уражених ділянках. Це безпечно для дітей, людей, які вагітні або годують грудьми, а також для тих, хто має ослаблену імунну систему або тривалу хворобу.

*Широкосмугова UVB терапія.* Це надсилає ширший діапазон ультрафіолетового випромінювання. Він не використовується так часто, як вузькосмугова терапія UVB, оскільки він не настільки ефективний.

*Ексимерлазерна терапія (лазер XTRAC).* Ексимерна лазерна терапія допомагає позбутися червоних плям шляхом впливу на них цілеспрямованого ультрафіолетового випромінювання В (UVB).

*Псорален + UVA (PUVA).* Це змішує препарат під назвою псорален з ультрафіолетовим світлом А, або UVA. Хворий може приймати псорален всередину або сидіти у ванні. Це робить шкіру більш чутливою до світла, що збільшує кількість UVA-променів, які шкіра може поглинути. Ця комбінація дійсно ефективна при псоріазі. Але це старіший метод лікування, який використовується не так часто, як вузькосмугова терапія UVB.

Фототерапія може викликати короткострокові та довгострокові побічні ефекти. Це може спричинити відчуття, що ви отримали сонячний опік, і збільшити ризик розвитку раку шкіри. Не рекомендується, якщо: був рак шкіри, захворювання, яке підвищує шанси отримати рак шкіри, захворювання або приймаєте ліки, які роблять вашу чутливість до ультрафіолетового випромінювання,

*Системне лікування*

*Імунодепресанти.* Якщо інші методи лікування не працюють або хворого помірний або важкий псоріаз, лікар може призначити препарати для уповільнення всієї імунної системи. Вони можуть ускладнити боротьбу з інфекціями та викликати інші небажані побічні ефекти.

Деякі імунодепресанти, які використовуються для лікування псоріазу, включають:



*Метотрексат.* Це лише для людей із серйозними симптомами. Це може підвищити шанси на захворювання печінки та проблеми з легенями чи нирками. Лікар час від часу призначатиме хворому лабораторні аналізи, щоб переконатися, що органи здорові.

*Циклоспорин.* Це найчастіше використовується для серйозного псоріазу. Це може викликати високий кров'яний тиск або проблеми з ниркам. Хворий може мати чутливу шкіру або біль у м'язах і суглобах.

*Інгібітор ферменту.* Новіший препарат під назвою апреміласт може націлюватись і сповільнювати запалення в певних імунних клітинах. Це таблетка, яку хворий приймає двічі на день. Зазвичай це вважається безпечним. Але повідомте лікаря, якщо зміниться настрій. Це може підвищити ймовірність депресії або суїцидальних думок.

*Пероральні ретиноїди.* Ацитретин є синтетичною формою вітаміну А. Хворий приймає його всередину. Експерти не впевнені, чому це допомагає при псоріазі. Вони вважають, що це тому, що ретиноїди впливають на швидкість росту клітин шкіри. Пероральні ретиноїди часто використовуються для лікування пустульозного псоріазу. Але вони можуть викликати небажані побічні ефекти, включаючи випадання волосся та проблеми з печінкою чи кістками. Лікар може знизити дозу, коли симптоми покращаться. Небезпечно приймати ацитретин, якщо є алергія на ретиноїди. Оральні ретиноїди також можуть призвести до вроджених дефектів. Хворий не приймає ці препарати, якщо: вагітні, хочете завагітніти або годуєте грудьми, серйозне захворювання печінки або нирок, високий рівень тригліцеридів, системне біологічне лікування

*Препарати, виготовлені з живого матеріалу.* Біопрепарати поділяються на групи: інгібітори фактора некрозу пухлин (TNF), інгібітори інтерлейкіну (IL)-23, інгібітори IL-17 та інгібітори IL-12/23. Кожен тип спрямований на специфічні імунні клітини або білки, які викликають псоріаз. На відміну від імунодепресантів, вони не впливають на всю імунну систему хворого. Біопрепарати найкраще працюють при помірному та тяжкому псоріазі та псоріатичному артриті . Але вони можуть бути дорогими. Ці препарати, як правило, вважаються

безпечними. Але необхідні додаткові дослідження щодо їх довгострокових наслідків.

*Біопрепарати, що використовуються для лікування псоріазу, включають:* Adalimumab (Humira), Brodalumab (Siliq), Certolizumab-pegol (Cimzia), Deucravacitinib (Sotyktu), Etanercept (Enbrel), Golimumab (Simponi) and Abatacept (Orencia) (for psoriatic arthritis), Guselkumab (Tremfya), Infliximab (Avsola, Inflectra, Remicade), Ixekizumab (Taltz Autoinjector, Taltz Syringe), Risankizumab (Skyrizi), Secukinumab (Cosentyx), Tildrakizumab (Ilumya, Ilumetri), Tofacitinib (Xeljanz), Ustekinumab (Stelara).

*Природне лікування псоріазу.* Багато людей пробують трави, вітаміни чи інші домашні засоби, щоб полегшити симптоми.

*Ось кілька поширених природних методів лікування псоріазу:*

*Сольова ванна.* Це може підняти частину лусочок і допомогти менше свербіти. Додайте сіль Мертвого моря або англійської солі в теплу воду. Витримати 15 хвилин. Нанесіть зволожуючий крем після ванни, щоб шкіра не стала надто сухою.

*Колоїдна вівсянка.* Деякі люди кажуть, що їхня шкіра менше червоніє та свербить, коли вони приймають ванну з вівсянкою або наносять пасту на шкіру. Немає багато доказів того, що вона лікує псоріаз.

*Алое віра.* Крем з 0,5% алое може зменшити лусочки і на короткий час зменшити почервоніння. Використовувати можна до трьох разів на день.

*Яблучний оцет.* Це іноді використовується для полегшення свербіння від псоріазу шкіри голови. Хворий може використовувати його кілька разів на тиждень. Потрібно вважати, що більше частин води, ніж оцту. Інакше оцет може обпекти шкіру. Уникайте будь-яких відкритих ран.

*Здорова дієта.* Не існує спеціального плану харчування для лікування псоріазу. Але якщо є надмірна вага або ожиріння, симптоми можуть покращитися, якщо втратити зайву вагу. Експерти вважають, що це тому, що певні клітини, наприклад ті, що знаходяться у животі, посилюють запалення. Це ускладнює правильну роботу імунних клітин шкіри та тіла. Хворому потрібно тримати

лікаря у курсі свого стану. З часом їм може знадобитися оновити план догляду. Це може означати перехід на інший місцевий препарат або спробу поєднання методів лікування псоріазу.

У 19 столітті миш'як став популярним засобом лікування псоріазу. Він був випробуваний для різних дерматологічних захворювань, але виявився найбільш ефективним для псоріазу. Його приймали перорально або місцево – і навіть додавали у воду для СПА. Вузький терапевтичний діапазон означав, що він зазвичай був неефективним у низьких дозах, а високі дози були пов'язані з клінічно значущими порушеннями зору та шлунково-кишкового тракту [Бейкер Б.,2008].

З більш широким розповсюдженням рецептів несприятливі ефекти, пов'язані з хронічним використанням, стали більш очевидними. Шкірні побічні ефекти, включаючи гіперпігментацію, кератотичні та ракові новоутворення, були відзначені наприкінці 19 століття, але його продовжували використовувати для лікування псоріазу протягом першої половини 20 століття. Сьогодні токсичність миш'яку добре відома [Shi CR і Nambudiri VE.,2017].

Балманно Сквайр вперше описав використання порошку Гоа (хризаробіну), попередника дитранолу (антраліну), для лікування псоріазу та опублікував це в Британському медичному журналі в 1876 році [Сквайр Б.,1876]. Порошок Гоа, виготовлений із дерева араба в Бразилії, століттями використовувався для лікування грибкових інфекцій. Сквайр використовував порошок Гоа для пацієнта з псоріазом, який, на його думку, мав *tinea corporis*; псоріаз пройшов, що спонукало його випадково виявити, що це ефективний засіб лікування захворювання. Імпорт цього продукту з Бразилії до Європи був ускладнений під час Першої світової війни; у 1916 році була синтезована синтетична версія, відома як цигнолін або дитранол, яка здавалася більш ефективною, ніж природний варіант. Існує кореляція між ефективністю та побічними ефектами подразнення та зміни кольору шкіри, нігтів, одягу.

У 1953 році Інграм запропонував використовувати дитранол як фотосенсибілізатор з ультрафіолетовим випромінюванням В (UV-B) [Інграм Дж.,1953].

Використання дитранолу короткого контакту стало популярним на початку 1980-х років. Це включає в себе застосування концентрованої версії дитранолу, який змивається через кілька хвилин і тому є більш практичним і прийнятним для пацієнтів. Зараз дитранол рідко використовується амбулаторними пацієнтами, більшість випадків лікуються в денних лікувальних центрах або стаціонарно.

Рентгенівські промені вперше почали використовувати для лікування псоріазу на початку 20 століття. Канцерогенні та інші побічні ефекти з часом стали очевидними, і тому цей метод був припинений до 1950-х років [Фрай Л.,1988; Harber L,1958]. Про сприятливий ефект геліотерапії при лікуванні псоріазу вперше було повідомлено в 1923 році [Олдерсон Н.,1923], хоча протягом століть пацієнти знали, що сонячне світло покращує їх псоріаз.

У 1925 році Гекерман використав ртутну лампу високого тиску для отримання штучного широкосмугового УФ-В і продемонстрував, що ефект УФ-В був посилений попереднім застосуванням сирого вугілля як фотосенсибілізатора [Гекерман В.,1925].

Отже, на сьогоднішній день лікування псоріазу не існує, але є багато варіантів лікування симптомів. При легких формах захворювання використовують місцеві засоби. При помірних ураженнях – фототерапію, та при важких – імуносупресорні й імуномодулюючі препарати.

Найефективнішими засобами лікування є кортикостероїдні препарати. Ретиноїди та вугільний дьоготь показують вибіркочу ефективність. Також поєднують кортикостероїди з вітаміном Д. Збільшують проміжки псоріатричних бляшок: мінеральне масло, кальципотріол та вазелін.

Лікувальні мазі та креми, які застосовуються безпосередньо на псоріатичні бляшки, допомагають зменшити запалення, зняти нагромадженні луски та очистити уражену шкіру.

### **1.3 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів, що застосовуються при лікування псоріазу**

На попередньому етапі нашого дослідження важливим було проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються в терапії псоріазу, для пошуку найбільш ефективних лікарських засобів та лікарської форми, враховуючи, насамперед, існуючий стан розвитку зазначеного сегмента вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ.

Предметом аналізу були дані Державного реєстру ЛЗ.

Результати аналізу фармацевтичного ринку лікарських препаратів, що використовуються для місцевої фармакотерапії псоріазу наведено в табл. 1.1.

Таблиця 1.1

## Лікарські та парафармацевтичні засоби для терапії псоріазу

Найменування препарату	Країна-виробник, фірма-виробник	Форма випуску	Лікарські речовини, мг/г
1	2	3	4
Лікарські засоби			
Дермовейт	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poland	Крем	Клобетазолу пропіонат 0.05%
Дермовейт	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.	Мазь	Клобетазолу пропіонат 0.05%
Бетасалік	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	Мазь	Бетаметазон дипропіонат 0.64 мг/г, Кислота саліцилова 30 мг/г
Продовження табл.1.1			
1	2	3	4
Фокорт-Д	ПрАТ Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	Крем	Триамцинолон ацетонід мікронізований 1 мг
Форкал	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ.ЛТД., Індія	Мазь	Кальцитріол 3 мкг
Елоком	Дельфарм Монреаль	Лосьйон	Мометазон фураат 1 мг

	Інк., Канада		
Елоком	Органон Хейст бв., Бельгія	Мазь	Моментазон фуруат 1 мг
Елоком	Органон Хейст бв., Бельгія	Крем	Моментазон фуруат 1 мг
Діпросалік	Шерінг-Плау, Франція	Лосьйон	Бетаметазон дипропіонат 0,64 мг
Протопик	Astellas Pharma Europe, Нідерланди	Мазь	Такролімус 0,3 мг
Метрогіл	Юнік Фармасьютикал Лабораторіз, Індія	Гель	Метронідазол 10 мг
Тримістин	Дарниця ЗАО, Київ, Україна	Мазь	Триамцінолон ацетонід мікронізований 0,25 мг Мірамістин 1 мг
Тридерм	Schering-Plough Central East, Швейцарія	Мазь	Бетаметазон дипропіонат 0,5 мг, лотримазол 10 мг, гентаміцин сульфат 1 мг
Адвантан	Intendis, Німеччина	Крем	Метилпреднізолон ацетонат 1 мг
Локоїд ліпок-рем	Astellas Pharma Europe, Нідерланди	Крем	Гідрокортизон 17-бутират 1 мг
Продовження табл.1.1			
1	2	3	4
Кремген	Сперко Україна СП ТОВ, Україна, Вінниця	Мазь	Флуоціонід гентаміцин 1 мг
Бетаметазон	Дарниця ЗАО, Україна, Київ	Крем	Бетаметазон валерат 1,22 мг, цетилпіридиній хлорид 4 мг

Целестодерм В	Schering-Plough Central East , Швейцарія	Крем	Бетаметазон 1 мг Гентаміцин 1 мг
Триакутан	Київмедпрепарат ВАТ, Україна, Київ	Мазь	Бетаметазон дипропіонат 0,64 мг, гентаміцин сульфат 10 мг
Молескін	Фармак ВАТ, Україна, Київ	Крем	Мометазон фууроат 0,1 г
Бетазон ультра	Здоров'я ТОВ , Україна, Харків	Мазь	Бетаметазон 0,5 мг Клотримазол 10 мг Гентаміцин сульфат 1 мг
Елідел	Novartis Pharma, Швейцарія	Крем	Пімекролімус 1 г
Флуцинар	Jelfa , Польща	Гель	Флуоцинолон ацетонід 0,25 мг
Фторокорт	Gedeon Richter, Угорщина	Мазь	Триамцинолон ацетонід 1 мг
Дермабін	Біофарма ТОВ, Київ	Мазь	Бетаметазон дипропіонат 0,64 мг Кислота саліцилова 30 мг

Як свідчать дані таблиці, комбінована терапія є найпоширенішим способом лікування псоріазу, що передбачає поєднання двох препаратів для досягнення покращених терапевтичних результатів для пацієнтів, які не відповідають на один препарат. Крім того, комбінована терапія може зменшити занепокоєння щодо безпеки та кумулятивної токсичності, оскільки менша доза двох окремих агентів може запропонувати кращий профіль безпеки та ефективності при комбінованому застосуванні. Широкий діапазон призначених комбінованих методів лікування може відображати підвищену увагу до індивідуалізації лікування відповідно до різноманітних уподобань пацієнтів. На даний час схвалені

місцеві методи лікування включають рецептурні препарати, такі як кортикостероїди, похідні вітаміну D, похідні вітаміну A (тазаротен) і антралін.

Найбільш використовувані комбінації: місцевий стероїд плюс інші місцеві, кілька місцевих стероїдів, місцевий стероїд плюс аналог вітаміну D і місцевий стероїд плюс системне лікування. Зростаюче впровадження комбінованої терапії, ймовірно, підживить ринок лікування псоріазу в найближчі роки. На графіку, наведеному нижче, показано препарати, які використовуються в наступних дозах.

Сегменти ринку лікування псоріазу, засновані на класі препаратів, включають інгібітори фактора некрозу пухлини (TNF), які далі роздвоюються на адаліумаб, інфліксимаб і етанерцепт, а потім антихолінергічні засоби, які далі сегментуються на устекінумаб, SecU.K.Inumab, іксекізумаб, Бродалумаб і аналоги вітаміну D далі роздвоюються на кальцитріол, кальципотріол, такальцитол.

Сегмент інгібіторів фактора некрозу пухлини (TNF) займав більшу частку в 2021 році щодо доходів ринку лікування псоріазу. В першу чергу це пов'язано зі зниженням цін на фірмові продукти внаслідок виходу на ринок біоподібних версій і збільшення обсягу рецептів на інгібітори інтерлейкіну. Крім того, очікується, що інгібітори інтерлейкінів будуть найшвидшим сегментом завдяки зростаючій кількості досліджень, які проводяться по всьому світу для оцінки ефективності цих препаратів у лікуванні цього захворювання.

Ефективність препаратів, що використовуються для лікування псоріазу середнього та важкого ступеня, згідно доступних джерел наведена на рисунку 1.3.

Майбутнє лікування псоріазу демонструє багатообіцяючі нові тенденції. Нові біологічні агенти, спрямовані на нові шляхи, такі як інгібітори інтерлейкіну 23, такі як мірікізумаб, пропонують підвищену ефективність: Інгібітори фактора некрозу пухлин, Адаліумаб, Інфліксимаб, Етанерцепт, Антихолінергічні засоби, Устекінумаб, К.Інумаб, Іксекізумаб, Бродалумаб, Аналоги вітаміну D, Кальцитріол, Кальципотріол, Такальцитол.



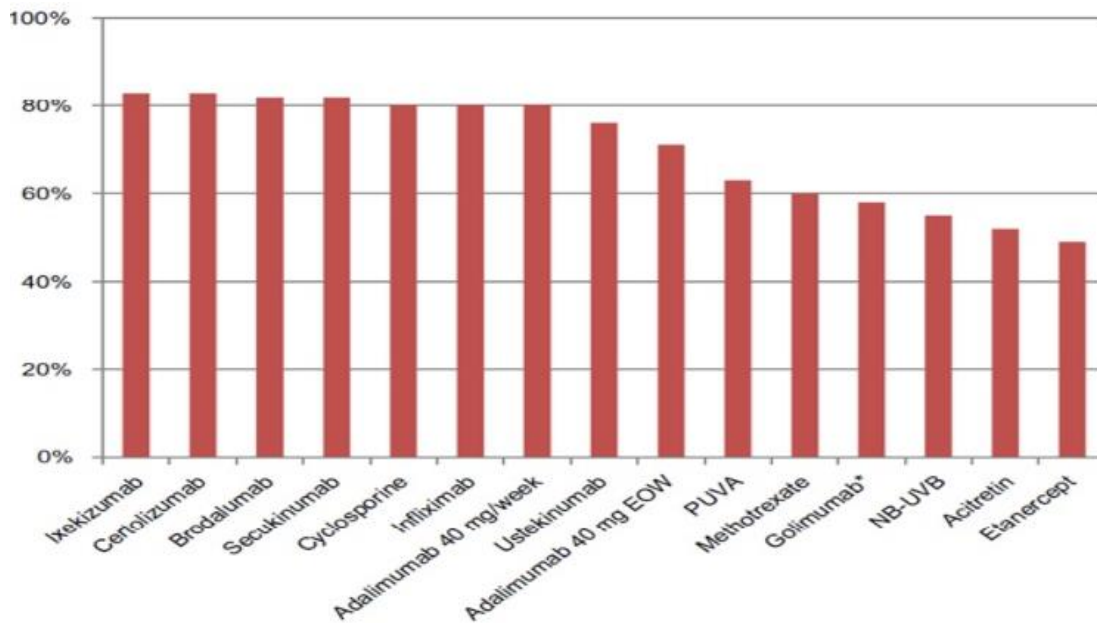


Рис 1.3 Ефективність препаратів, що використовуються для лікування псоріазу середнього та важкого ступеня

Місцева терапія є відправною точкою для легких та помірних випадків атопічного дерматиту та бляшкового псоріазу, із системними варіантами, такими як біопрепарати та пероральні препарати, які використовуються для помірних та важких випадків. Існують відмінності в конкретних використовуваних ліках через такі фактори, як супутні захворювання, переваги пацієнта та платника, а також страхове покриття.

Аналіз ринку препаратів для терапії псоріазу показав (див. рис. 1.4), що найчастішою формою випуску є мазі – 48 % , далі крем – 36 % , лосьйони – 2 % і гель – 2 %.

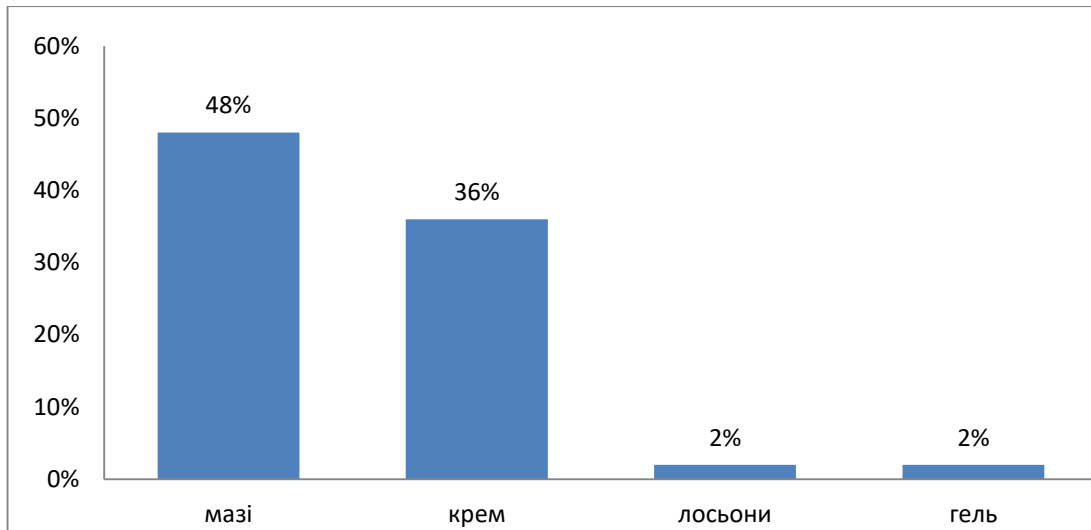


Рис. 1.4 Аналіз ринку препаратів для терапії псоріазу

Для ефективного лікування псоріазу фармкомпанії регулярно випускають нові препарати. Але перед надходженням на ринок ці ліки спочатку повинні пройти клінічні дослідження. Класифікація препаратів для лікування псоріазу за країнами виробниками наведена на рис. 1.5.

За класифікацією АТС група D05A – Антипсоріатичні засоби для місцевого застосування в свою чергу поділяються на:

D05A X03 – Кальцитріол

D05A X52 – Кальципоріол, комбінації

D05A X55 – Тазаротен і улобетазол

D05A X10\*\* – Інші.

Ринок препаратів для лікування псоріазу наразі знаходиться на важливому етапі розвитку. Протягом останніх 20 років на ринку домінували ін'єкційні біологічні препарати. Більш інноваційні методи почали з'являтися протягом останніх 5 років. Ключовими гравцями виступали AbbVie, J&J та Pfizer. Однак ринок активно розвивається протягом наступних 10 років, оскільки термін патентного захисту декількох ключових гравців закінчується, а фармвиробники відходять від ін'єкційних форм до нових механізмів дії.

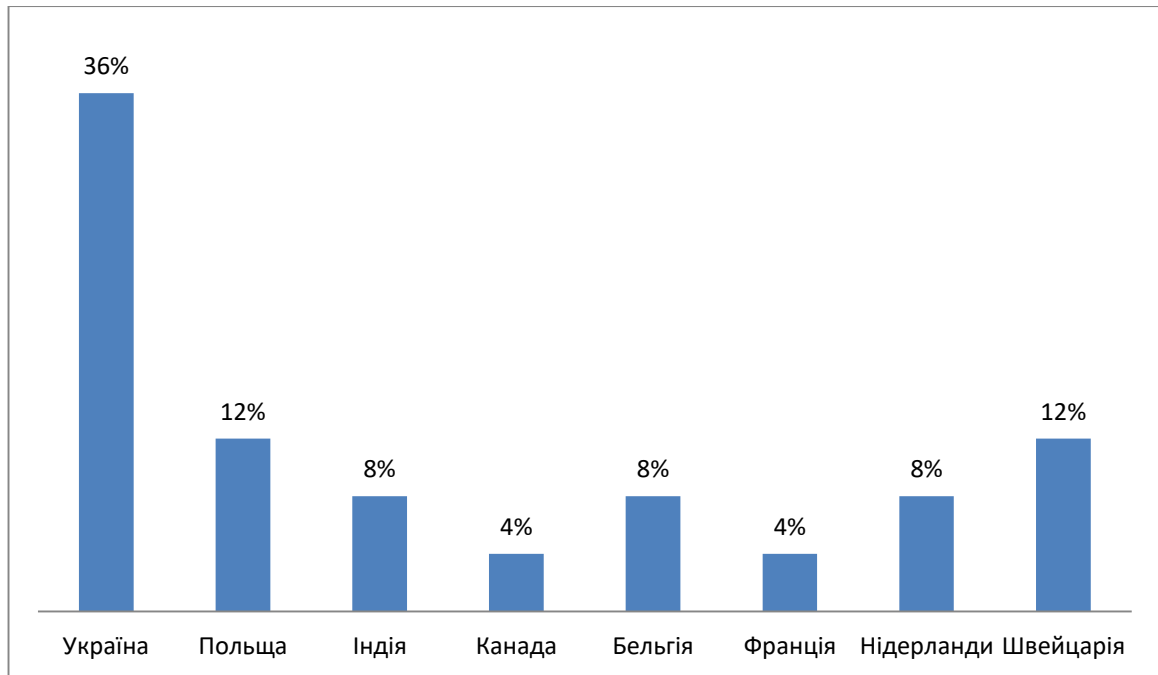


Рис. 1.5 Класифікація препаратів для лікування псоріазу за країнами виробниками

Таблиця 1.2

Таблиця препаратів лікування псоріазу

Виробник	Препарати, що використовуються для лікування псоріазу				
AbbVie	Мометазон 1 мг/г мазь 15 г	Тіаміну хлорид (вітамін В1) 50 мг/мл розчин для ін'єкцій 1 мл №10	Іхтіолова мазь 10% туба 25 г	Інфларакс мазь 100 г	Дерілайф 0,5 мг/г крем туба 50 г
AbbVie	Дуобрії лосьйон 0,01%/0,045% туба 45 г	Скін-кап спрей, 100 мл	Хуміра 40 мг/0,4 мл розчин для ін'єкцій шприц №2	Хуміра 20 мг/0,2 мл розчин для ін'єкцій	Дайвобет мазь 30 г
Продовження табл.1.2					

Віола, ФФ, ПрАТ	Саліцилова мазь 5 % по 25 г у тубах	Саліцилова мазь 5 % по 25 г у конт.	Саліцилова мазь 2 % по 25 г у конт		
Ботані- ка, ТОВ	Псорі Актив ша- мпунь дермато- лог. по 250 мл у флак. у пач	Псорі Актив крем лікува- льно-проф. по 100 мл у тубах	Псорі Актив гель для ду- шу дермато- логічний, 250 мл		
Артері- ум Кор- порація	Псорікап крем 2 мг/г по 30 г у ту- бах				
mibe GmbH Arzneim ittel	Псотріол мазь 50 мкг/0.5 мг по 30 г у тубах	Псотріол гель 50 мкг/г/0.5 мг/г по 30 г у флак. з доз. пристр			
Kusum Pharm	Форкал мазь 3 мкг/г по 30 г у тубах				
ХеміГ- руп Франс	Скін-кап крем 0.2 % по 50 г у тубах	Скін-кап спрей по 100 мл у флак.	Скін кап ае- розоль 0.2 % по 100 мл у моноблок.- балон		
ЛЕО Фарма А/С	Дайвобет мазь по 30 г у тубах				
Продовження табл.1.2					

Голден-Фарм, ТОВ	Дігтярний бальзам по 50 мл у тубах				
Bausch Health Companies Inc.	Дуобрії лосьйон 0.01 %/0.045 % по 45 г у тубах				
Еліксир, ТОВ	Псорілам крем-бальзам по 75 мл у тубах				
ФЕММ А, ТОВ	Віропсор Yvonika Wiropsor краплі по 30 мл у флак.	Віропсор Yvonika Wiropsor капсули №60	Віропсор Yvonika Wiropsor крем-віск по 30 г в бан.		
ЛЕО Фарма А/С	Дайвобет мазь по 15 г у тубах				
Здоров'я, ФК, ТОВ	Фладекс мазь 20 мг/г по 15 г у тубах				
Каталізіс С.Л.	Блу кап (Blue Cap) пінка по 100 мл у флак.				
Pierre Fabre	Крем-концентрат Ducray Kertyol P.S.O. 100 мл				

Національні протоколи ведення пацієнтів із псоріазом визначають топічні глюкокортикостероїди як терапію першої лінії у випадках легкого або помірного псоріатичного ураження шкіри. Кортикостероїди потужно діють на різні асоціації дерматопатогенезу і надають унікальну можливість впливати безпосередньо на вогнища ураження. Надають унікальну можливість впливати безпосередньо на осередки ураження, інгібують запальний процес у шкірі та можуть значно зменшити або усунути суб'єктивні симптоми, не вдаючись до системного лікування. Креми, мазі, лосьйони можна наносити безпосередньо на шкіру для зменшення симптомів псоріазу легкого та середнього ступеня тяжкості.

### **Висновки до розділу 1**

1. Сучасний погляд на особливості прояву псоріазу показав, що псоріаз є багатофакторним. Розгляд класифікації, етіопатогенезу та клінічні прояви псоріазу, показали, що псоріаз зазвичай проявляється симетрично розподіленими червоними лускатими бляшками з чітко окресленими краями. Лусочки зазвичай сріблясто-білі, за винятком шкірних складок, де бляшки часто виглядають блискучими з вологою поверхнею, що відшаровується. Найпоширенішими місцями є шкіра голови, лікті та коліна, але може бути залучена будь-яка частина шкіри. Бляшки зазвичай дуже стійкі без лікування. Псоріаз діагностується за клінічними ознаками. При необхідності діагноз підтверджується типовими результатами біопсії шкіри. Медичне обстеження передбачає ретельний збір анамнезу, огляд, опитування про вплив псоріазу на повсякденне життя та оцінку супутніх факторів.

2. Пацієнти з псоріазом повинні бути добре поінформовані про стан своєї шкіри та її лікування. Рекомендації включають: відмову від куріння, безпечні межі вживання алкоголю, підтримання оптимальної ваги, місцева терапія.

3. Дослідження терапії псоріазу показало, що легкий псоріаз, як правило, лікується лише місцевими засобами. Вибране лікування залежить від ділянки тіла, ступеня та тяжкості псоріазу та може включати: пом'якшувачі та зволожувачі, препарати кам'яновугільної смоли, дітранол, саліцилова кислота,

аналог вітаміну D (наприклад, кальципотріол), топічні кортикостероїди, комбінована мазь / гель або піна кальципотріол/бетаметазону дипропіонат, інгібітори кальциневрину ( такролімус , пімекролімус), фототерапія.

4. Найпоширеніші препарати для лікування: Метотрексат, Циклоспорин, Ацитретин. Інші ліки, які іноді використовуються для лікування псоріазу це: Апреміласт, Гідроксисечовина, Диметилфумарат. Краще уникати системного застосування кортикостероїдів через ризик важкого загострення псоріазу та побічних ефектів.

## РОЗДІЛ 2

### ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

#### 2.1 Характеристика кремів як м'якої лікарської форми

Одним з ефективних методів лікування запальних захворювань шкіри, особливо псоріазу, є комбінація засобів місцевої дії, Її фармакологічні властивості обумовлені потенціюванням терапевтичної дії кожного компонента. Застосування м'яких лікарських форм має ряд важливих переваг перед іншими лікарськими формами. Діють локально на місце ураження і, як правило, не діють системно. Мають поступове наростання терапевтичного ефекту, низьку токсичність та зручність у застосуванні. Вони прості у застосуванні і мають мало протипоказань. У зв'язку з недостатньою кількістю препаратів вітчизняного виробництва існує необхідність розробки кремових лікарських форм на основі рослинних лікарських інгредієнтів для лікування та профілактики псоріазу [33]. Найкращим засобом лікування в дерматології вважаються м'які лікарські форми (МЛФ). Також МЛФ широко застосовуються в гінекології, офтальмології, стоматології, отоларингології та інших сферах.

Завдяки різноманітності текстур і застосувань крем є найпоширенішою лікарською формою для доставки ліків на шкіру. З сенсорної точки зору крем може забезпечити повний спектр текстур, від ультралегкої до насиченої та кремової.

З макроскопічної точки зору крем може являти собою емульсію олія-у-воді (O/W) або вода-в-маслі (W/O), або множинну емульсію (O/W/O, W/M/W). З мікроскопічної точки зору він складається з щільної дисперсії крапель олії у водній безперервній фазі (O/W) або навпаки для емульсій W/O. Залежно від фізико-хімічних властивостей препарату та складу рецептури можуть застосовуватися різні процеси емульгування [4].



Використання м'яких лікарських форм має багато переваг, такі як придбання характеристики контрольованого споживання ліків. Підбір та вивчення складу і технології виготовлення МЛФ ґрунтується на виборі відповідної основи. І внаслідок цього спостерігається необхідний терапевтичний ефект.

Вимоги до фармацевтичних субстанцій строго регламентовані і спрямовані на забезпечення якості лікарського засобу. До них відносяться: хімічна індиферентність при контакті один з одним та з первинною упаковкою, сумісність субстанцій, зниження побічної дії, а також позитивний терапевтичний ефект [6].

Креми є однією з м'яких лікарських форм, що застосовуються зовнішньо на шкіру. Так як переважна більшість кремів є емульсійними системами, то вони відповідно складаються з водно-олійної основи, яка дозволяє легко розподілятися на шкірі, забезпечуючи зволоження та захист. Креми швидко вбираються, що дозволяє активним речовинам проникати в шкіру, забезпечуючи лікувальні ефекти. Вони часто використовуються для зволоження, лікування висипань, запалень та інших шкірних проблем.

*Креми також мають такі переваги* як: легка текстура, здатність до змішування з різними активними інгредієнтами для досягнення певного ефекту на шкірі, а також можуть бути призначені для різних типів шкіри – від жирної до сухої. Крім того, їх легко транспортувати та використовувати завдяки зручній тарі. Вони досить стійкі, але водночас легко видаляються зі шкіри за допомогою води [7].

*Недоліки кремів:*

- *висока вологість*: креми можуть мати велику водянистість, що робить їх менш стійкими порівняно з іншими лікарськими формами;
- *швидке висихання*, внаслідок цього креми потребують частішого нанесення;
- *можливий залишок на шкірі*: деякі креми можуть залишати липкий або жирний залишок на шкірі, особливо якщо це емульсійні основи типу вода/олія, а також якщо вони використовуються у великих кількостях;

- *коротший термін придатності*: вміст води в кремах може призводити до швидкого псування, тому за умови неправильного вибору стабілізаторів, вони мають обмежений термін зберігання порівняно з іншими лікарськими формами;
- *вміст консервантів*: щоб зберегти стійкість та тривалий термін придатності, креми можуть містити консерванти, які можуть викликати алергічні реакції у деяких осіб.

Таким чином, сучасні технології та різноманітні характеристики МЛФ дають можливість отримати бажані фармакокінетичні результати. Застосування МЛФ характеризується відсутністю процесів метаболічної деградації в печінці, а також контрольоване споживання препарату.

Виробництво МЛФ в основному значною мірою залежить від вибору відповідних субстратів У свою чергу, субстрат, його якісні та кількісні показники є ключовими факторами, які гарантуватимуть терапевтичну ефективність.

Наслідки розвитку сучасної фармації в галузі створення нових МЛФ, розширення спектру використовуваних допоміжних речовин, відкриття нових властивостей раніше вивчених речовин; поглиблення інформації щодо вимог до якості пошук нових та вдосконалених формуляцій, пошук нових і вдосконалених рецептур лікарських засобів, наприклад, за допомогою модельних препаратів і сучасних комп'ютерних технологій.

## **2.2 Характеристика допоміжних речовин, які використовуються для виробництва м'яких лікарських форм**

До складу м'яких лікарських форм для лікування псоріазу окрім обраних синтетичних речовин, асортимент яких наведено в попередньому розділі, доцільно включати екстракти лікарських рослин, які проявлятимуть протизапальну, заспокійливу, репаративну, пом'якшуючу, захисну дію, зменшуватимуть свербіж та почервоніння.

Вищезазначеними властивостями володіють екстракти рослин, що є досить поширеними у нашому регіоні. До таких відносяться екстракт листя череди трироздільної, екстракт календули, екстракт шавлії, екстракт листя горіху волоського, екстракт листя і стебел чистотілу, екстракт листя любистку, екстракт фіалки нічної, екстракт омани, екстракт коріння лопуха, екстракт мучниці звичайної. Крім вищезазначених екстрактів, рекомендовано також вводити до складу кремів екстракт алое, що активує процес клітинного оновлення та зволожує шкіру. Доцільним є поєднання екстрактів лікарських рослин з рослинними оліями, такими як олія обліпихова, та ефірними оліями ялівцю, чайного дерева, лаванди. Також для посилення протизапальної дії та сприяння м'якому відлущуванню зроговілих клітин до складу м'яких лікарських форм додають солі цинку, березовий дьоготь і саліцилову кислоту. Для пом'якшення та зволоження шкіри додають гліцерин.

Допоміжні речовини, які використовуються для виробництва м'яких лікарських форм, включають цілу низку різних за функціональним призначенням речовин. Наведемо основні групи і номенклатуру допоміжних речовин в складі кремів.

*Олійна фаза:* основні олії або жири. Це можуть бути рослинні олії (наприклад, соняшникова, кукурудзяна, оливкова, кокосова, тощо), вазелінова олія, вазелін або синтетичні аналоги (синтетичні воски). Вони забезпечують зволоження шкіри за рахунок створення бар'єру для утримання вологи в шкірі.

*Емульгатори:* допомагають стабілізувати водну та олійну фази для створення стабільної емульсії. Прикладами емульгаторів є воски емульсійні, емульгатор № 1, стеарат натрію, гліцерилмоностеарат тощо.

*Неводні розчинники:* використовуються для розчинення речовин, які важко розчиняються в воді, але можуть бути розчинені у жирах або інших розчинниках. Наприклад, пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленоксиди тощо.

*Консерванти:* допомагають запобігти розмноженню бактерій, грибків та інших мікроорганізмів у лікарських засобах. Вони зберігають стабільність продукту та забезпечують його безпеку для використання. Приклади: парагідрок-

сибензойна кислоти (ПГБК) і її етери, феноксіетанол, бензоїнова кислота, сорбінова, бензойна кислота і їх солі, тощо.

*Запахові та барвникові добавки:* деякі м'які лікарські форми можуть містити ароматичні речовини або барвники для покращення зовнішнього вигляду або запаху. Однак ці складові можуть бути потенційними алергенами для окремих людей і не завжди рекомендуються для використання у лікувальних препаратах, особливо для тих, хто має чутливу шкіру або алергічні реакції.

*Стабілізатори рН:* деякі лікарські засоби можуть містити речовини для регулювання рН, що допомагає підтримувати оптимальне середовище для зберігання та стабільності кінцевого продукту та надання йому специфічних властивостей, наприклад відбілювальних при гіперпігментації, тощо.

*Емоленги та зволожувачі:* зменшують втрату вологи шкіри та підтримують її зволоженість. Ці компоненти можуть включати гліцерин, гіалуронову кислоту, шовковий протеїн, амінокислоти тощо.

*Заспокійливі та протизапальні речовини:* м'які лікарські форми можуть міститися компоненти, які мають заспокійливі або протизапальні властивості, такі як алое вера, пантенол, екстракти ромашки чи календули. Вони сприяють зменшенню подразнення та свербіжу на шкірі.

*Діючі компоненти:* деякі лікарські засоби включають складові, що досить близькі за своєю структурою до структурних компонентів шкіри (наприклад, кераміди, жири, які мають аналогічні властивості до компонентів, присутніх у себумі шкіри). Це допомагає відновлювати бар'єрну функцію шкіри та підтримувати її стан.

*Текстурні та консистенційні компоненти:* деякі компоненти допомагають у формуванні та підтриманні бажаної текстури продукту, щоб забезпечити зручність та легкість його застосування на шкірі. Це можуть бути стабілізатори, загусники, які використовуються для досягнення потрібної консистенції (наприклад, такі ВМС як гідроксиетилцелюлоза, карбомер, ксантанова камедь, тощо).

*АФІ або діючі речовини для забезпечення призначення МЛЗ:* у складі лікарських засобів можуть бути включені специфічні речовини для вирішення конкретних проблем чи потреб пацієнтів, наприклад, речовини для захисту від ультрафіолетового випромінювання, АФІ для лікування різних форм дерматитів, мікозів та інших дерматологічних захворювань або засоби для покращення зовнішнього вигляду шкіри.

### 2.3 Аналіз асортименту кремів на фармацевтичному ринку України

Станом на грудень 2023 року, на ринку ЛЗ України зареєстровано 924 найменувань м'яких лікарських засобів. З них креми складають 11,90%. В свою чергу вони поділяються: креми для зовнішнього нашкірного застосування, відсоток яких займає близько 86%, вагінальні креми складають майже 10% та тільки 4% припадає на ректальні креми (див. рис.2.1).

На нашому ринку представлені креми виробників різних країн, зокрема найпоширенішими є Україна (34 %), на долю Німеччини припадає 13 %, а Індії 11 %. Меншу частку складають Велика Британія (4 %), Франція (5 %), Бельгія (6 %), Хорватія (7 %) та Італія (8 %) (див. рис.2.2).

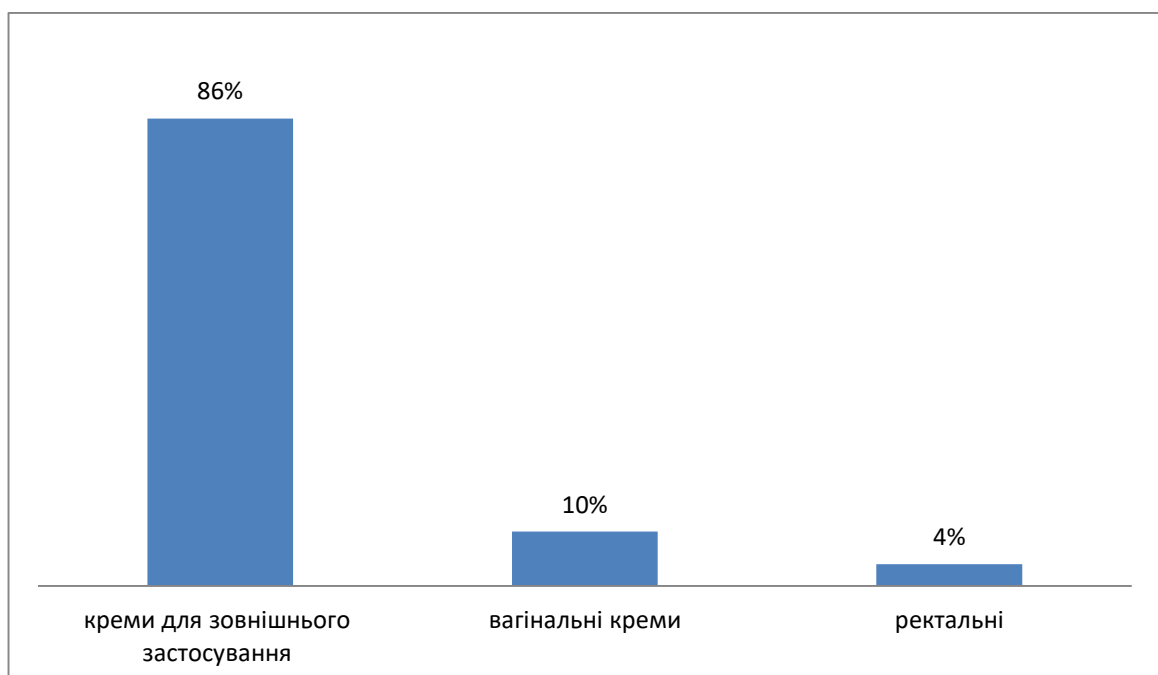


Рис. 2.1 Розподіл кремів за призначенням

Низка країн, таких як Аргентина, Австрія, Боснія і Герцеговина, Йорданія, Іспанія, США, Угорщина, Швеція та Швейцарія імпортують не більше трьох препаратів.

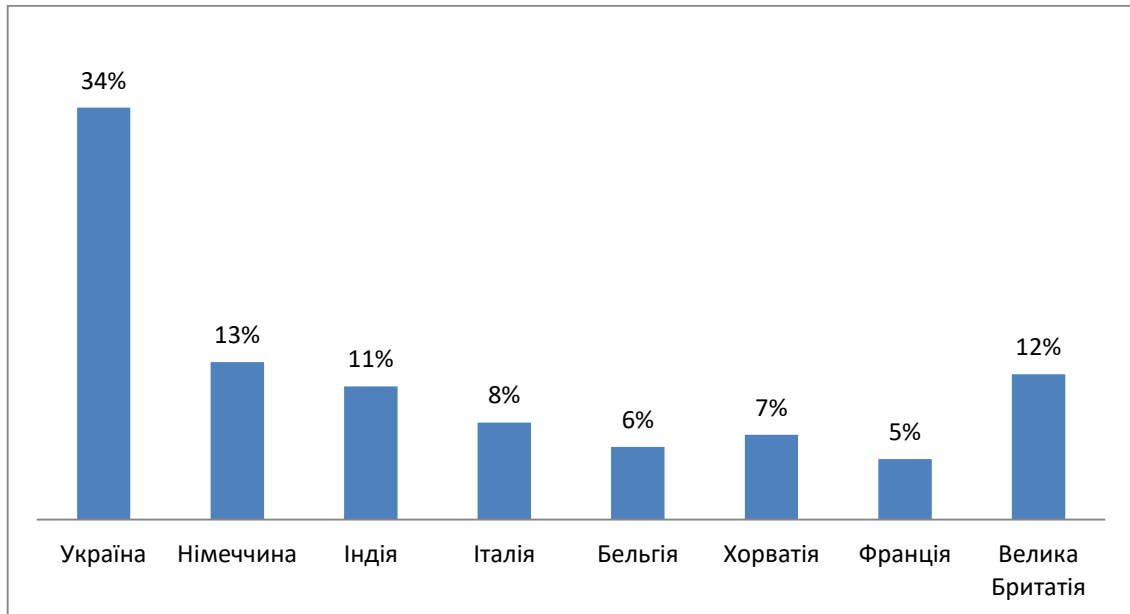


Рис. 2.2 Країни виробники кремів, представлених на фармацевтичному ринку України

До АТС класифікації лікарських засобів для лікування захворювань шкіри відносять:

- D01 – Протигрибкові препарати для лікування захворювань шкіри,
- D02 – Препарати з пом'якшувальною і протекторною дією,
- D03 – Препарати для лікування ран і виразок,
- D04 – Препарати для лікування сверблячки (включаючи антигістамінні препарати і анестетики),
- D05 – Препарати для лікування псоріазу,
- D06 – Протимікробні препарати для лікування захворювань шкіри,
- D07 – Кортикостероїди для лікування захворювань шкіри для зовнішнього застосування,
- D08 – Антисептики і дезинфікуючі препарати,
- D10 – Препарати для лікування вугрів,

D11 – Інші препарати для лікування захворювань шкіри,

D09 – Перев'язувальний матеріал.

Таблиця 2.1.

АТС класифікація лікарських засобів для лікування псоріазу

D05 Препарати для лікування псоріазу	Різновиди препаратів
D05A Препарати для лікування псоріазу для зовнішнього застосування	
D05AX Інші препарати для лікування псоріазу для зовнішнього застосування	D05AX02 Кальципотріол D05AX52 Кальципотріол в комбінації з іншими препаратами D05AX03 Кальцитріол D05AX10 Інші D05AX55 Тазаротен та улобетазол
D05AA Дьоготь	
D05AD Псоралени для місцевого застосування	Дайвобет®. Мазь, туба, 30 г, № 1 LEO Pharmaceutical Products Дуобрії™ Лосьйон, 0,01 % + 0,045 %, туба, 45 г, № 1 Vausch Health Псоріатен Мазь, туба, 50 г, № 1 Alpen Pharma AG Псотріол® Гель, 50 мкг/г + 0,5 мг/г, флакон, 30 г, № 1 Мібе Україна Псотріол® Мазь, 50 мкг/г + 0,5 мг/г, туба, 30 г, № 1 Мібе Україна Форкал® Мазь, 3 мкг/г, туба, 30 г, № 1 Гледфарм
D05B Препарати для лікування псоріазу для системного застосування	
D05BA Псоралени для системного застосування	D05BA02 Метоксален
D05BB Ретиноїди для лікування псоріазу	D05BB02 Ацитретин
D05BX Інші антипсоріатичні засоби для системного застосування	D05BX10 Різні препарати

*Розглянемо розподіл дерматологічних МЛЗ за АТС класифікацією:*

D01 – Протигрибкові препарати для застосування в дерматології.

D01A – Протигрибкові препарати для місцевого застосування.

D01B – Протигрибкові препарати для системного застосування.

D02 – Препарати з пом'якшувальною та захисною дією.

D02A B – Препарати цинку.

D02A C – Препарати жирів та м'якого парафіну.

D02A E – Препарати карбаміду.

D02A F – Препарати саліцилової кислоти.

D02A F – Інші пом'якшувальні та захисні засоби.

D03 – Засоби для лікування ран та виразкових уражень.

D03A – Препарати, що сприяють загоєнню (рубцюванню) ран.

D03A X – Різні препарати, що сприяють загоєнню.

D03B – Ферменти.

D03B A – Протеолітичні ферменти.

D04 – Протисвербіжні препарати (включаючи антигістамінні, місцевоанестезуючі та інші засоби).

D04A – Протисвербіжні препарати (включаючи антигістамінні, місцевоанестезуючі та інші засоби)

D04A A – Антигістамінні засоби для місцевого застосування.

D04A B – Місцевоанестезуючі препарати.

D04A X10– Різні препарати

D05 – Антипсоріатичні засоби.

A05A – Антипсоріатичні засоби для місцевого застосування.

D05A X – Різні антипсоріатичні препарати для місцевого застосування.

D05B – Антипсоріатичні засоби для системного застосування.

D05B X – Інші антипсоріатичні засоби для системного застосування.

D06 – Антибіотики і хіміотерапевтичні препарати для застосування в дерматології.

D06A – Антибіотики для місцевого застосування.

D06B - Хіміотерапевтичні засоби для місцевого застосування.

D06C – Антибіотики в комбінації з хіміотерапевтичними засобами.

D07 – Кортикостероїди для застосування в дерматології.

D07A – Прості препарати кортикостероїдів.

D07B – Кортикостероїди в комбінації з антисептиками.



D07C – Кортикостероїди в комбінації з антибіотиками.

D07X – Кортикостероїди в комбінації з іншими препаратами.

D08 – Антисептичні і дезінфікуючі засоби.

D08A – Антисептичні і дезінфікуючі засоби.

D10 – Препарати для лікування акне.

D10A – Місцеві засоби для лікування акне.

D10B – Препарати для системного лікування акне.

D11 – Інші дерматологічні препарати.

D11A – Інші дерматологічні препарати.

Аналіз ринку препаратів показав, що згідно АТС класифікації креми поділяються на: дерматологічні засоби, доля яких становить 44%, протигрибкові препарати займають 28% ринку МЛЗ, противірусні препарати – 16%, засоби, що застосовуються для лікування суглобового і м'язового болю 5%, на проктологічні засоби припадає 4% асортименту, засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони займають 3% ринку (рис. 3.2).

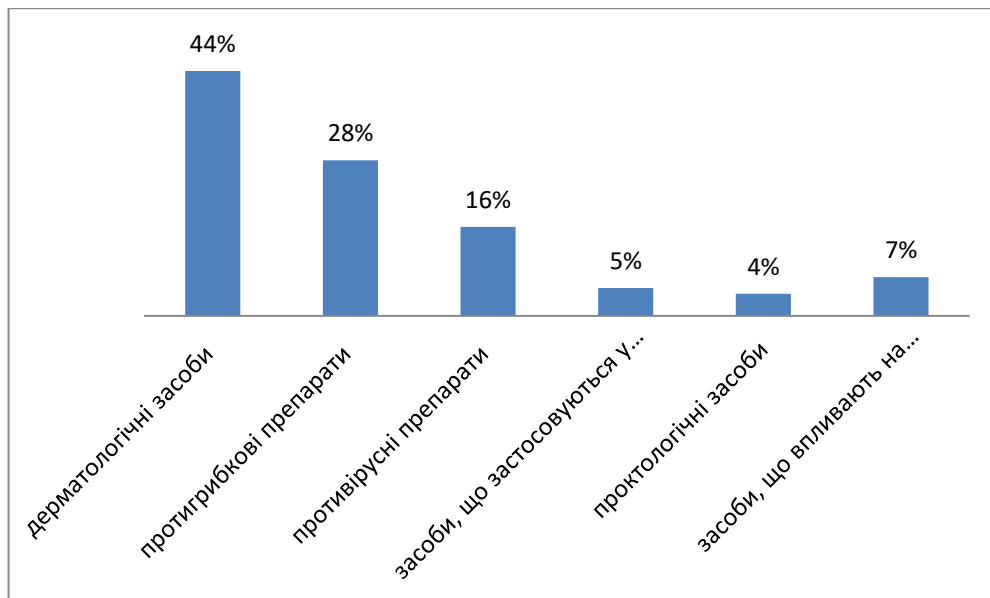


Рис. 2.3 Розподіл кремів за АТС класифікацією

Активний інгредієнт або лікарський засіб у препараті для місцевого застосування змішують з неактивним інгредієнтом (носієм). Транспортний засіб визначає консистенцію продукту (наприклад, густу та жирну або легку та водянисту), а також те, чи залишається активний інгредієнт на поверхні чи проникає

через шкіру. Залежно від типу використовуваного носія одні й ті самі ліки можна вводити в: мазі, креми, лосьйони, ванни, піни, порошки, гелі.

Крім того, багато препаратів доступні з різним дозуванням (концентраціях). Вибір засобу залежить від того, де застосовуватиметься препарат, як він виглядатиме, наскільки зручно наносити та залишати (рис. 2.4).

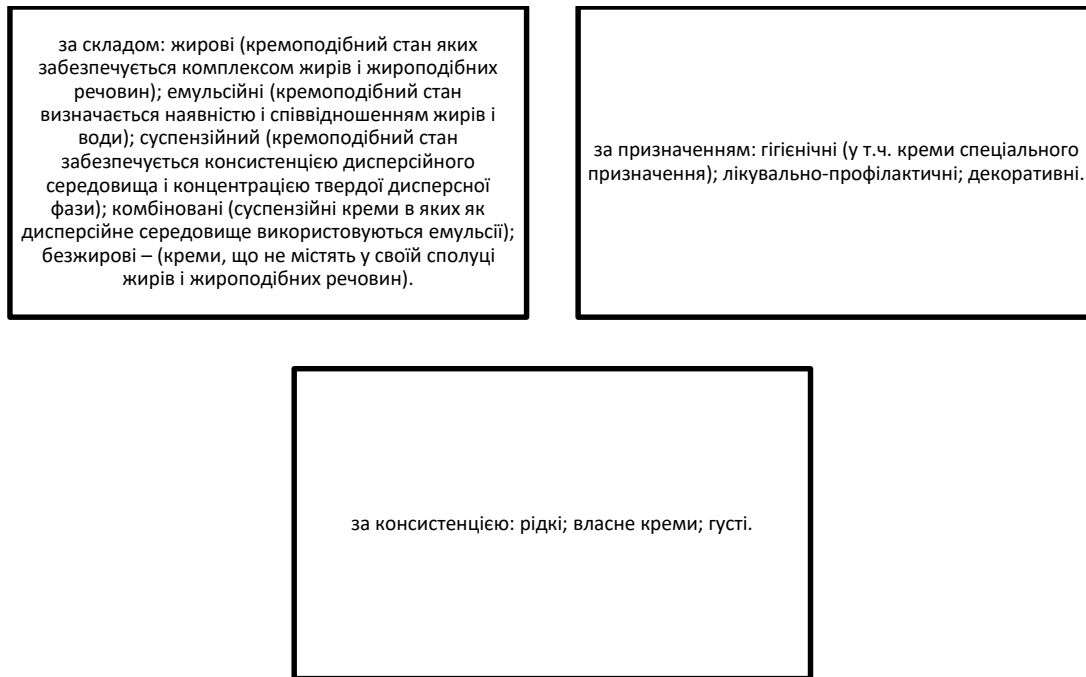


Рис. 2.4 Класифікація сучасних кремів (відповідно до Державного стандарту України 2472-94 Продукція парфюмерно-косметичної промисловості)

В останні роки запропоновано багато нових способів та методів лікування псоріазу. Однак зовнішня терапія займає важливе місце у комплексному лікуванні цієї хвороби. Залежно від клінічної картини псоріазу та локалізації ураження шкіри зовнішні лікувальні засоби раціонально використовувати ЛЗ у різних лікарських формах (розчини, емульсії, лосьйони, аерозолі, гелі, креми, мазі пасти та ін.) та в різних концентраціях (рис.2.5).

Вибір лікарською форми визначається стадією і тяжкістю захворювання. Необхідно звернути увагу на те, що при проведенні зовнішньої терапії та, щоб уникнути ускладнень, необхідно дотримуватися певної послідовності застосування місцевих препаратів відповідно до розвитку шкірного процесу. У реабілітаційний період необхідний правильний догляд за шкірою (обмеження водних

процедур мочалками, лужними миючими засобами), використання пом'якшувальних, зволожуючих засобів з вітамінами.

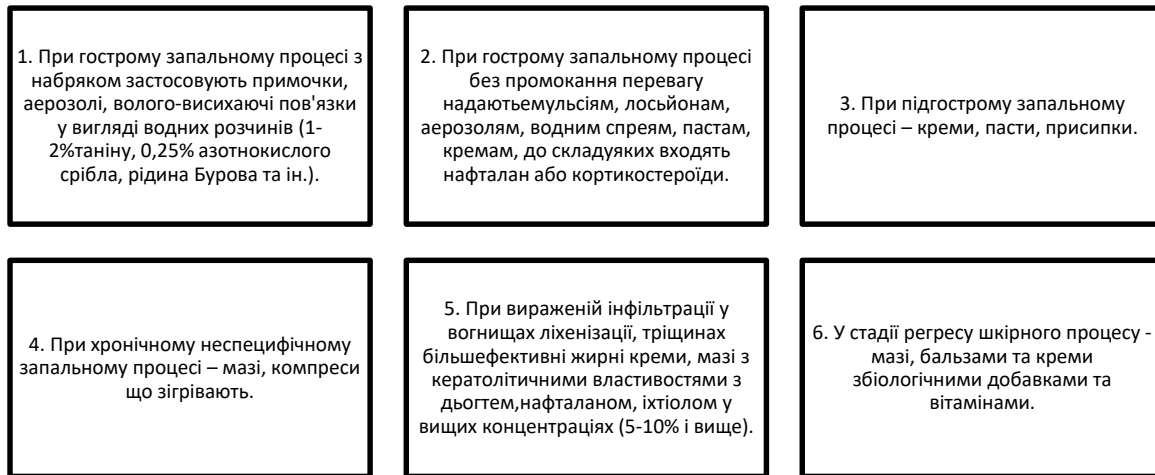


Рис. 2.5 Застосування місцевих препаратів відповідно до розвитку шкірного процесу

Креми, які можуть використовуватися на всіх стадіях захворювання мають охолоджуючу, протизапальну, поверхнево-абсорбуючу дію, яка характерна для емульсійних кремів 1 роду. Креми на емульсійних основах 2 роду мають менш виражений охолоджуючий ефект, але мають більш глибокий «жирний» ефект.

Щоб знизити гострі прояви у вигляді запалених поверхонь шкіри та скоринок, призначають примочки, що підсушують і дезінфікують, наприклад з настою ромашки.

При ураженні волосистої частини голови особливо корисні лосьйони та емульсії, а за її відсутності креми або мазі (пасти не застосовують).

Паста містить високу концентрацію порошкоподібних речовин. Мазь містить одну або кілька лікарських речовин, рівномірно змішаних з основою. Мазі призначають при хронічному процесі, що супроводжується сухістю, ліхенізацією, інфільтрацією у випадках, так як містять досить високу концентрацію ліпідів.

Гель не залишає ефекту жирних плям немає. Гелі практично не використовують в терапії псоріазу.

На шкіру обличчя краще використовувати креми чи лосьйони (емульсії). Не рекомендується використовувати мазі на області зі складками, особливо пахвовими та пахвинно-стегновими. Перевагу слід надавати іншим лікарським формам. У лікуванні хворих на псоріаз з успіхом застосовують препарати нафталіну, дьогтю, іхтіолу. Їх застосовують у вигляді паст, мазей, кремів у різних концентраціях залежно від стадії захворювання та клінічної форми захворювання (чим гостріший запальний процес, тим нижчою має бути концентрація препаратів, що входять до лікарської форми).

*Нафталанова мазь* має пом'якшувальну, абсорбуючу, протизапальну, протисвербіжну дію на шкіру, стимулює репаративні процеси. Лікувальні властивості олії залежать від вуглеводнів і смол, що містяться в ньому. Препарати нафталінової олії застосовують для інфільтраційних змін шкіри у вигляді нафталінової мазі (суміш 70 частин масла рафінованої, 18 частин парафіну, 12 частин вазеліну), лініменту нафталінової олії (10% лініменту масла нафталінової рафінованої, оксид цинку і крохмаль 5-10 % нафталінової пасту). Пов'язку накладають на уражені ділянки шкіри 1-2 рази на добу. Олія та її похідні проти-показані в процесах змочування.

*Дьоготь* – продукт сухої перегонки різних дерев (сосни, бука, ялівцю, берести) та вугілля. Дігтярні препарати покращують кровопостачання тканин, стимулюють регенерацію епідермісу, мають протизапальну дію, сприяють розсмоктуванню інфільтратів, мають антисептичні властивості, впливають на рецептори шкіри, заспокоюють свербіж. У чистому вигляді дьоготь рідко застосовують для короткочасних аплікацій, частіше використовують у концентрації 5-15% у складі дьогтьової пасту чи мазі. Чим гостріший запальний процес, тим нижче має бути концентрація дьогтю. При призначенні препаратів, що містять дьоготь, слід враховувати його фотосенсибілізуючу дію та ускладнень у хворих із захворюваннями нирок. У зв'язку з цим дігтярні препарати не наносять на великі ділянки шкіри.

*АСД* – антисептик-стимулятор Дорогова (3-я фракція), виготовлений з тканин тварин. Чинить антисептичну дію, розсмоктуючи інфільтрат. Недоліком препаратів від *АСД* є специфічний неприємний запах. *АСД* застосовують у вигляді 2-5-10% пасти, рідше застосовують у вигляді мазі. Іхтіол містить 10,5% пов'язаної сірки, має протизапальну дію, прискорює розчинення інфільтратів, зменшує свербіж, перешкоджає розвитку патогенної мікрофлори. У гострій стадії захворювання слід застосовувати зовнішні засоби з низьким вмістом іхтіолу. У разі хронічного перебігу процесу з вираженою інфільтрацією застосовують пасти та мазі, що містять від 5 до 20% іхтіолу.

Перелічені препарати давно застосовуються для лікування хворих на псоріаз, особливо в стаціонарних умовах. Їх загальний недолік – неприємний запах і те, що вони бруднять одяг. Останнє обмежує їхнє використання в амбулаторній допомозі. Ефективність бляшкового псоріазу залежить від правильності вибору зовнішніх засобів. Однак навіть найпотужніші лікарські препарати не допоможуть при недотриманні дієтотерапії та інших рекомендацій дерматолога.

Оскільки метою роботи є створення препарату для лікування псоріазу важливим завданням є вибір оптимальної форми. При псоріазі шкіра стає сухою та грубою, роговий шар епідермісу стає потовщений. Через порушення клітинних процесів шкірі стає важче утримувати вологу, і вона піддається дегідратації. Тому рекомендується використовувати пом'якшувальні засоби, для того щоб зробити шкіру більш пластичною.

Також рекомендується використовувати засоби з кератолітичною дією, які допомагають видаляти лусочки, наприклад глюкокортикоїди та похідні вітаміну Д).

Кератолітичну та антисептичну дію має саліцилова кислота, яка використовується при подразненні і лущенні шкіри.

Найбільш прийнятною основою для лікування псоріазу, яка легко усмоктується, не залишаючи жирний блиск, і забезпечує захисну живильну і зволожувальну дію є емульсія першого роду. Безперечною перевагою цих основ слід віднести те, що в них є можливість розчинення активних і допоміжних речовин

як у внутрішній олійній, так і в зовнішній водній фазі, що дозволяє вводити як гідрофільні, так і гідрофобні лікарські речовини та розширяти спектр фармако-терапевтичної дії. Емульсійні основи першого роду можна створювати різної консистенції навіть без введення високого відсотку олійної фази, а лише за рахунок використання гідрофільних згущувачів, наприклад таких як карбопол, та його нейтралізований аналог аристофлекс. Крім того до зовнішнього водного дисперсійного середовища емульсії 1-го роду можна вводити зволожувальні речовини, наприклад такі як гліцерин, сечовину, гіалуронат натрію та ін. Щоб уникнути подразливого ефекту, обирають декілька емульгаторів, внаслідок цього можна знизити загальну суму ПАР і не призводить до порушення бар'єрних функцій і водного балансу шкіри. Цей тип емульсій варто використовувати не лише для сухої шкіри, але й для нормальної та жирної.

Ідеальна терапія псоріазу є економічно ефективною та пропонує легкість використання, ефективність і безпеку з мінімальними побічними ефектами. Оскільки наше розуміння патогенезу псоріазу розвивалося за останні десятиліття, біологічні агенти досягли найбільшого прогресу з кількома новими агентами, схваленими для лікування цього захворювання. Однак пероральна терапія розвивається повільніше, незважаючи на те, що ці препарати є більш економічно ефективними та загалом віддають перевагу пацієнтам. Наразі розробляються пероральні препарати для лікування псоріазу з добре перевіреними та новими механізмами дії. JNJ-2113, агент, націлений на рецептор IL-23, нещодавно розпочав випробування III фази захворювання після багатообіцяючих результатів у дослідженнях II фази. Орісміласт, селективний інгібітор PDE4, був успішним у зниженні тяжкості захворювання у фазі випробувань II, однак несприятливі шлунково-кишкові явища можуть бути обмежуючим фактором, і для кращого визначення профілю безпеки та переносимості необхідні більші дослідження. Нові інгібітори JAK також вивчаються з більшою ефективністю для алостеричного сайту TYK2. Агоністи 3 AR і нові пероральні мікробні препарати є перспективними, пропонуючи нові класи терапії для пацієнтів з псоріазом.

## Висновки до розділу 2

1. На сьогоднішній день на фармацевтичному ринку України представлена велика кількість ЛЗ, зокрема і ЛЗ із пластично-пружно-в'язким середовищем, які традиційно для зручності об'єднані терміном мазі. Вони представлені переважно мазями, кремами, гелями та лініментами. Встановлено, що креми складають 11,90%, які в свою чергу вони поділяються: креми для зовнішнього шкірного застосування, відсоток яких займає близько 86%, вагінальні креми складають майже 10% та тільки 4% припадає на ректальні креми

2. За результатами проведеного нами аналізу фармацевтичного ринку України встановлено, що понад 70% з них імпортується і лише близько 30% виробляється вітчизняними підприємствами. Показано, що МЛФ постачають понад 160 іноземних фірм-виробників із 40 країн світу. В Україні виробляють близько 30 фармацевтичних підприємств.

3. На основі аналізу літературних джерел, встановлено, що вибір лікарської форми визначається стадією і тяжкістю захворювання. Необхідно звертати увагу на те, що при проведенні зовнішньої терапії та, для уникнення ускладнень, необхідно дотримуватися послідовності застосування місцевих препаратів відповідно до розвитку патологічного шкірного процесу.

### РОЗДІЛ 3.

## ОПРАЦЮВАННЯ СКЛАДУ ЕМУЛЬСІЙНОГО КРЕМУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ПСОРИАЗІ

### 3.1 Розробка складу та дослідження крему

Враховуючи вагомі переваги емульсійних систем, а також з огляду на функціональне призначення і необхідні медико-біологічні й споживчі властивості більшість мазей і кремів є емульсійними системами типу м/в, які містять невелику кількість гідрофобних речовин, серед яких основними речовинами є рослинні олії або мінеральне (вазелінове) масло й рідше синтетичні ефіри, такі як ізопропілмірістат, капрілати, тощо. Ці речовини є формоутворювачами, емолентами (мають пом'якшувальну дію і перешкоджають висушуванню шкіри [ 12, 13, 15]).

У складі емульсійних кремів часто застосовують різноманітні рослинні олії, які мають низку переваг – це наявність в їх складі БАС (ненасичених жирних кислот, фосфоліпідів, стеринів, жиророзчинних вітамінів, які живлять шкіру, мають захисну, регенерувальну, протизапальну та іншу дію [17]. До переваг рослинних олій також відносять їх здатність всмоктуватися через епідерміс (трансдермальний шлях), протоки сальних (трансфолікулярний шлях) і потових (трансгландулярний шлях) залоз та є активними носіями БАР у глибші шари шкіри, та до системного кровотоку.

На відміну від рослинних олій, вазелінове масло і другі вуглеводні володіють наступними перевагами: хімічна і мікробіологічна індиферентність і стабільність протягом тривалого терміну зберігання, не окислюються, сумісні з іншими компонентами основ.

Вуглеводневі похідні не проникають через епідерміс шкіри, тому жиророзчинні БАР, що містяться в МЛФ, мають лише поверхневу дію. Недоліком мінеральних речовин, особливо за високої концентрації в'язких і твердих вугле-



воднів є утворення жирової плівки на поверхні шкіри, а вона перешкоджає екскреторній і дихальній функції шкіри [31].

Таким чином, для емульсійної основи крему для забезпечення топічної дії, ми вводили суміш мінерального вазелінового масла з рослинною кукурудзяною олією.

Важливим елементом в розробці емульсійної основи крему є вибір емульгаторів. При виборі оптимального емульгатору необхідно враховувати їх стабілізувальну здатність, значення рН, при якому вони проявляють цю здатність, хімічну сумісність з АФІ та іншими допоміжними речовинами, токсичність. Хімічна структура, природа і властивості ПАР визначають їх емульгуючу здатність, тип емульсії, яка утворюється, ефективною концентрацію емульгатору, кількість масляної фази, яку може стабілізувати ПАР, однорідність, і, відповідно, якість МЛЗ [33].

Окрім стабілізувальної здатності, емульгатори підвищують проникність шкіри для БАС, так як є активатором всмоктування за рахунок збільшення діаметру пор у шкірі і гідрофілізації поверхні шкіри [22]. Кількісний вміст і хімічна природа ПАР впливають на біодоступність МЛЗ [31, 42]. Для отримання стабільної емульсії необхідно використовувати емульгатор з урахуванням значення ГЛБ ПР та в надлишковій концентрації тільки при цьому забезпечується колоїдна і термостабільність гетерогенної емульсійної системи.

Більшість емульгаторів виявляють негативну дію, тому при виборі природи і концентрації ПАР обов'язково враховують їх вплив на шкіру, який пов'язаний зі здатністю ПАР емульгувати ліпиди й руйнувати структуру епідермісу [26].

Таким чином, для створення емульсійної основи, з мінімально можливим негативним впливом на суху, уражену псоріазом шкіру з лущенням, необхідно застосовувати максимально безпечні ПАР з різного типу з різним значенням ГЛБ, сума яких відповідає значенню ГЛБ олійної фази і дає можливість зменшити суму емульгаторів.

У наш час використовується велика кількість сучасних комплексних емульгаторів [10], які містять переважно більш безпечні неіоногенні ПАР. Прикладом таких емульгаторів є суміш неіоногенних ПАР I і II-го роду – цетеарилового спирту і цетеарилового глюкозиду.

Не рідко в складі емульсійних систем I роду для підвищення колоїдної стабільності емульсії при низькій сумарній концентрації ПАР, додатково використовують розчини ВМС (карбопол, натрію альгінат, ксантанова і гуарова камеді до 1 % та інші), або інші ПАР, структуроутворювачі і загусники, наприклад цетилстеариловий спирт (ЦСС) тощо [4, 6].

Частим компонентом емульсійної основи є вологоутримувальні і зволожувальні компоненти, які попереджають випаровування водного дисперсійного середовища і відповідно висихання емульсійної основи в процесі зберігання. З цією метою до складу емульсії вводять пропіленгліколь, гліцерин, дипропіленгліколь, поліетиленоксид, тощо у концентрації 5 %.

Враховуючи вищезазначені тенденції для розробки складу основи нами обрано вазелінове масло і кукурудзяну олію, комплексні емульгатори Емульфарма 1000 і Олівем 1000.

Моделльні зразки емульсійних основ готували методом зворотного емульгування (частину зовнішнього дисперсійного середовища додавали до внутрішньої дисперсної фази, емульгували і додавали залишок зовнішнього дисперсійного середовища). В якості водної фази використали 0,5% розчини ВМС. Для прискорення змочування, набухання та розчинення природних ВМС обирали натрію альгінат, ксантанову камедь, які попередньо змішували солюбілізували з пропіленгліколем. 0,5% Дисперсію карбополу після набухання нейтралізували рівною кількістю трометамолу.

Склад основ наведено в табл. 3.1.

Дослідні зразки аналізували за органолептичними, споживчими властивостями, визначали фізико-хімічні та фармакотехнологічні параметри – колоїдну та термостабільність, значення рН. Реологічними дослідженнями визначали

значення структурної в'язкості, а мікроскопічними – дисперсність часток олійної фази [17].

Таблиця 3.1.

## Склад модельних зразків

№ з/п	Назва, компонента	Кількість компонента, г									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Масло вазелінове	7,5									
2	Олія соняшникова	7,5									
3	Емульфарма 1000	-					6				
4	Олівем 1000	6					-				
5	Натрію альгінат	0,5					0,5				
6	Гуарова камедь		0,5					0,5			
7	Ксантанова камедь			0,5					0,5		
8	ГЕЦ				0,5					0,5	
9	Карбопол					0,5					0,5
10	Трометамол					0,5					0,5
11	Пропіленгліколь	10									
12	Вода очищена	до 100									

Результати визначення даних показників наведені в табл. 3.2. Як показали результати дослідження усі зразки були однорідні за зовнішнім виглядом, білого кольору без запаху; рН основ мали значення в межах норми для МЛФ для зовнішнього (нашкірного) застосування (6,8-7,1).

Результати дослідження показали, що зразки з ВМС (гуаровою, ксантановою камеддю та карбополом), були візуально однорідними, мали кремоподібну консистенцію, були стабільними як безпосередньо після виготовлення, так і під час зберігання. Усі зразки добре наносилися і розподілялися на поверхні шкіри залишали легку плівочку, яка надасть зволожувальну і пом'якшувальну дію

витримували тест на стабільність при фізичному навантаженні, тобто були термостабільними і колоїдностабільними, відповідали зазначеним вимогам. Експериментальні основи, що загущувались 0,5% гуарової камеді (зразки № 3 і 8) та ГЕЦ (зразки 4 і 9) мали досить рідку консистенцію і відповідно низькі показниками в'язкості (в діапазоні 2100-3000 мПа·с).

Таблиця 3.2

## Результати дослідження показників якості модельних зразків основ

№ основи	Показники				
	Термостабільність	Колоїдна стабільність	Однорідність	pH	Структурна в'язкість, (20об/хв., 20°C)
1	Стабільна	Стабільна	Однорідна	6,9 ± 0,1	2050 ± 40
2	Стабільна	Стабільна	Однорідна	7,1 ± 0,1	3880 ± 67
3	Стабільна	Стабільна	Однорідна	6,8 ± 0,1	4060 ± 50
4	Стабільна	Стабільна	Однорідна	6,9 ± 0,1	3020 ± 45
5	Стабільна	Стабільна	Однорідна	6,9 ± 0,11	5320 ± 80
6	Стабільна	Стабільна	Однорідна	7,1 ± 0,08	2105 ± 40
7	Стабільна	Стабільна	Однорідна	7,1 ± 0,1	4000 ± 80
8	Стабільна	Стабільна	Однорідна	6,8 ± 0,1	4180 ± 65
9	Стабільна	Стабільна	Однорідна	6,9 ± 0,05	3127 ± 55
10	Стабільна	Стабільна	Однорідна	6,9 ± 0,1	5100 ± 50

Основи № 5 і 10, що містили карбопол мали високу в'язкість (понад 5000 20 об/хв., 20°C мПа·с). Враховуючи результати дослідження для подальших експериментів обрано основи, які мали задовільні органолептичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості, це зразки, які містили емульгатори Оливем або Емульфарма 1000 з ВМС: 2 і 7 (з 0,5% гуарової камеді), 3 і 8 (з 0,5% ксантанової камеді), 5 і № 10 (з 0,5% карбополу).

Конфігурацію часток масляної фази в основі досліджували за допомогою електронного мікроскопа «Delta Optical Genetic Pro» з камерою (об'єктив

40/0,65 160/0.17; окуляр WF 10×/18). Результати досліджень модельних зразків основ наведені на рис. 3.1.

При аналізі фотографій можна зробити висновки, що зразки з комплексним емульгатором і гуаровою камеддю (зразок 2, 7), ксантановою камеддю і карбополу (зразок 3 і 5) є неоднорідними за дисперсністю. Про це свідчать досить великий відсоток фракції з великими розмірами (рис. 3.1). Середні розміри дисперсної фази цих зразків становить від 5,0 до 7,0 мкм. Дослідження показали, що основи 8 і 10 є більш однорідними, і мають розмір часток дисперсної фази близько 3 -3,5 мкм зразок 8, і 2,5 мкм для зразка 10.

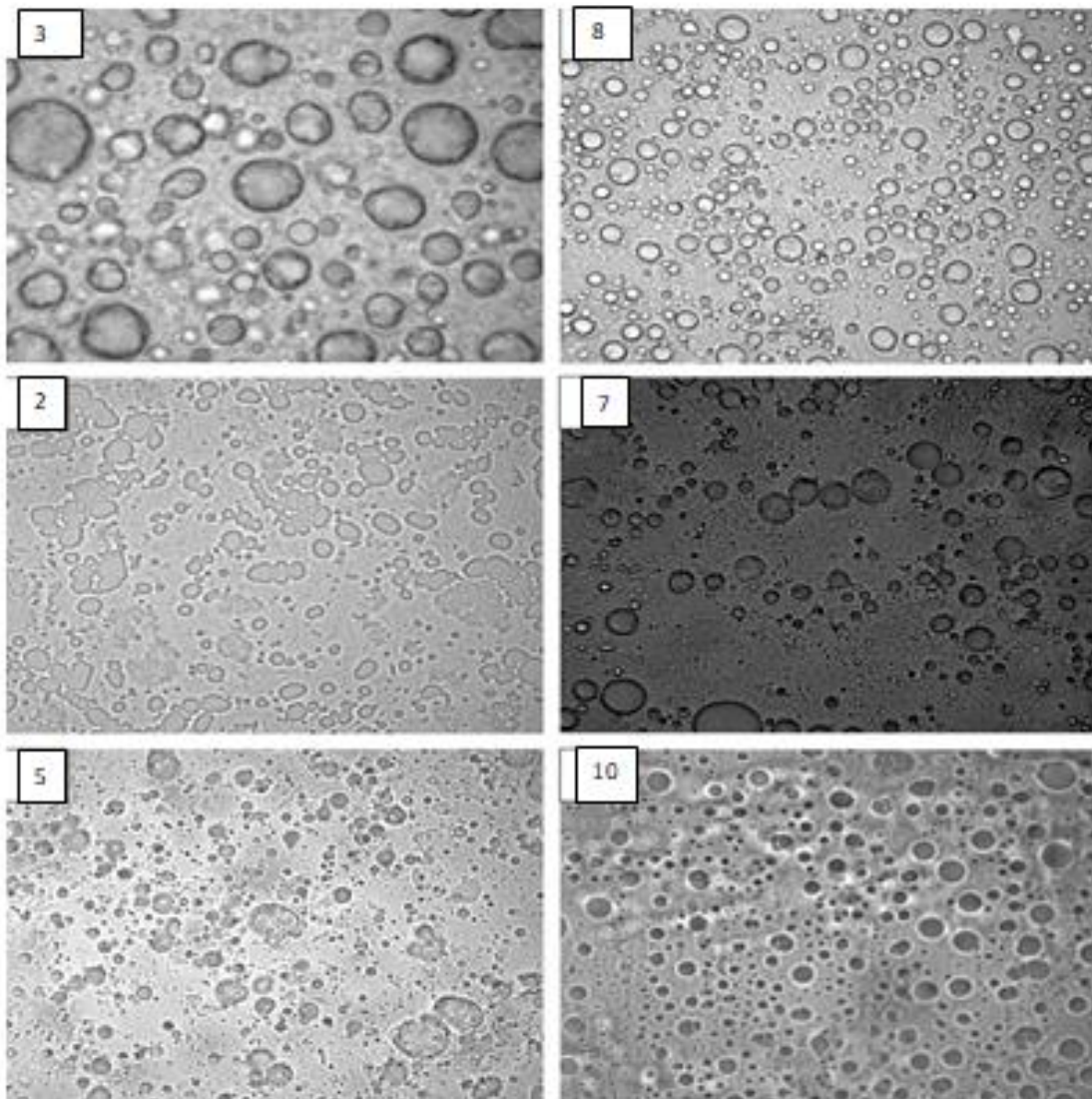


Рис. 3.1 Мікрофотографії основ, де: номер відповідає номеру зразку в таблиці 3.1

Отже більшу однорідність часток дисперсної фази і необхідний розмір має зразок 10. Однорідність і висока ступінь дисперсності фази забезпечує рівномірний розподіл АФІ і швидкість вивільнення з основи та ефективність терапевтичної дії.

На наступному етапі експерименту вивчалися реологічні властивості обраних експериментальних зразків (значення структурної в'язкості) згідно вимог ДФУ. Дослідження проводили при температурі 20 °С на ротаційному віскозиметрі Брукфільд НВ DV-II PRO (шпindelь SC4-21, камера об'ємом 8,3 мл).

Експериментальні дослідження показали, що структурна в'язкість при 20 об./хв. та 20°С для основ мала наступні значення: зразок 2 – 3880 мПас – саме низьке з отриманих значень, а № 5 – 5320 мПас саме високе значення. Усі значення в'язкості знаходяться в межах оптимальних значень для МЛФ для даних умов дослідження. Усі емульсійні основи мають неньютонівський тип течії та тиксотропні властивості, які відрізняються площею гістерезису (рис. 3.2).

Основи 3, 8 і 10 мали петлі гістерезису з середньою величиною площі. Пластичний тип течії і помірні тиксотропні властивості обумовлюють гарну здатність видавлюватися з туб і легко наноситися і розподілятися на поверхні шкіри.

Отже, за результатами визначення органолептичних властивостей, однорідності, стабільності, в т.ч. колоїдної, термостабільності, значення рН, мікроскопічних і реологічних досліджень, показано, що необхідними властивостями володіє основа, які містять 7,5% вазелінового масла і 7,5 олії кукурудзяної, комплексний емульгатор Емульфарма 1000 з ВМС 0,5% карбополу, який нейтралізували рівною кількістю трометамолу.

Таким чином, на підставі результатів всебічних досліджень оптимальні значення усіх досліджуваних параметрів нами обрано емульгелеву основу крему, яка містила комплексний емульгатор Емульфарма і карбопол марки Ультрез 21 у концентрації 0,5 %.

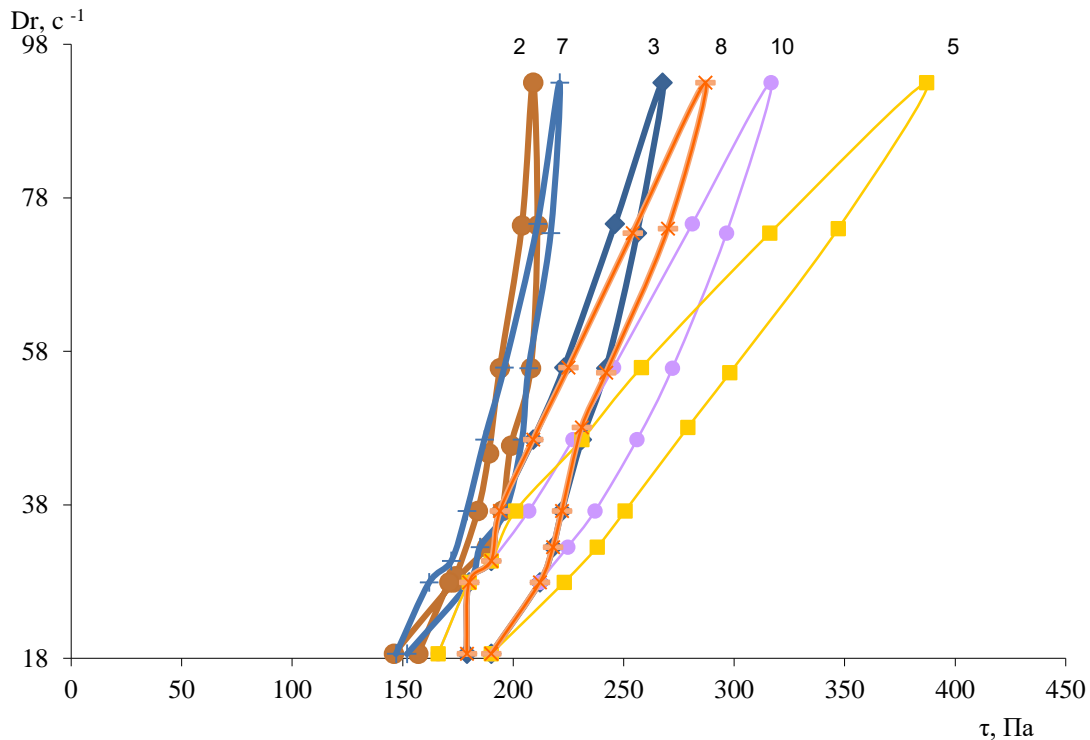


Рис. 3.2 Реограми емульсійних основ

Відомі два механізми зволоження шкіри, це вологоутримувальний, за рахунок утворення плівки на поверхні шкіри і насичення шкіри речовинами, спроможними утримувати вологу, так званими факторами природного зволоження (NMF). До цих речовин відносяться сечовина, амінокислоти, гіалуронова кислота, піролідонкарбонова кислота і її солі. Ці речовини здатні проникати в дерму шкіру і в міжклітинному матриксі зв'язувати і утримувати воду. Останні є більш ефективними і прийнятними на відміну від допоміжних речовин, які утворюють плівку (вазелін і інші продукти переробки нафти, силіконові масла, тощо).

У якості зволожувального агента нами обрано натрію піролідонкарбонову кислоту, (Sodium DL-Pyrrolidonecarboxylate, Sodium PCA 50%, натрій PCA, содіум PCA, Nalidone PCA), у вигляді 50% розчину – це речовина, яка входить до складу міжклітинного матриксу шкіри і відіграє важливу роль у зволоженні шкіри, зменшує запалення, це вискоефективний абсорбент вологи, натуральний зволожуючий чинник (NMF), який присутній в шкірі, і є більш ефективним ніж гліцерин та пропіленгліколь. Натрій PCA використовується у бага-

тьох косметичних засобах для догляду за шкірою та волоссям. За властивостями: безбарвна рідина без запаху, точка замерзання:  $-35^{\circ}\text{C}$ , точка кипіння:  $108^{\circ}\text{C}$ , розчинність: у воді, етанолі; нерозчинна в оліях. рН: 6,8-7,4, в'язкість: 16,5 сП (при  $30^{\circ}\text{C}$ ), температура розкладання:  $350^{\circ}\text{C}$ . Хімічно стабільна, несумісність з сильними окисниками. Може використовуватися в різних видах косметичних засобів, наприклад мило, креми, очищувальні засоби для обличчя, лосьйони, основи, шампуні, кондиціонери тощо. Рекомендована концентрація 0,2–2,5 % в незмивних косметичних засобах, до 3 % в засобах, що змиваються. Некомедогенна речовина, не подразнює очі та шкіру навіть при високих концентраціях. Країна-виробник: Франція. Склад розробленої основи з натрію PCA, наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

## Склад розробленої основи

<i>Назва, компонента</i>	<i>Кількість компонента, г</i>
Вазелінове масло	7,5
Кукурудзяна олія	7,5
Комплексний емульгатор Емульфарма 1000	6,0
Карбопол	0,5
Трометамолу	0,5
Пропіленгліколь	15
Розчин PCA, 50%	5,0
Вода очищена	до 100

Основними фармакологічними ефектами, які повинен володіти засіб, що розробляється є протизапальний, цитостатичний у поєднанні з нормалізацією процесу кератинізації кератиноцитів і їх десквамації, а також зволожувальний. З огляду на вищесказане окрім традиційного використання ГКС, використовуються березовий дьоготь, саліцилова кислота і кальцитріол.



У якості АФІ до складу засобу, що розробляється запропоновано вводили березовий дьоготь 1%, саліцилову кислоту 3%. Дьоготь відомий своїми антисептичними властивостями і використовується в дерматології вже понад 100 років для лікування псоріазу, екземи та інших шкірних розладів. Він також полегшує такі прояви, як свербіж. Саліцилова кислота 3% – протигрибковий засіб, який ефективно зменшує та контролює бактеріальні забруднення. Вона необхідна при лікуванні псоріазу, пітіріазу (сильна лупа), «молочних скорінок» (густа, жовта, луската висипка на шкірі голови у немовлят і новонароджених) і себорейному дерматиті.

### **3.2. Технологія крему на емульгелевій основі**

Розглянемо розробку технології крему на емульгелевій основі.

Технологічний процес виробництва м'яких ЛЗ складається з декількох послідовних стадій і технологічних операцій, які надають можливість отримати якісний і стабільний продукт. Серед основних процесів, які забезпечать розчинення, емульгування і диспергування допоміжних і активних (діючих) речовин є такі як нагрівання, диспергування, розчинення, змішування, емульгування, гомогенізація [32, 32]. Розробка технологічної схеми має на меті забезпечити необхідні фізико-хімічні та реологічні властивості, розчинення, або рівномірний розподіл АФІ в основі, стабільність ЛЗ за визначених умов протягом усього терміну зберігання; необхідну ступінь вивільнення АФІ і діючих речовин, необхідну терапевтичну активність ЛЗ [31, 32].

Обґрунтування технології здійснюють з урахуванням фізико-хімічних властивості АФІ (і в першу чергу їх розчинності, стабільності, сумісності) і допоміжних речовин, типу дисперсної системи, що лежить в основі ЛЗ і технологічного обладнання, яке є в наявності в аптеці, або на підприємстві.

Нами запропоновано технологічну схему виробництва крему. Виготовлення крему здійснюють за допомогою спеціального промислового обладнання – реактор-змішувач з паровою сорочкою, обладнані різними мішалками; гомо-

генізатори різного типу, оснащені наприклад роторно-статорними, млинами тощо, або лабораторних гомогенізаторів.

Основний технологічний процес виробництва ЛЗ на емульгелевій основі передбачає виконання наступних операцій:

- приготування водної фази;
- приготування розчину ВМС;
- розчинення натрію РСА;
- приготування масляної фази;
- змішування фаз, емульгування, охолодження;
- введення саліцилової кислоти і березового дьогтю;
- гомогенізація;
- фасування, пакування.

### **Висновки до розділу 3**

1. На підставі результатів дослідження фізико-хімічних, структурно-механічних властивостей, органолептичних і споживчих показників дослідних зразків емульсійних основ з різним вмістом олійної фази і комплектних емульгаторів і різних за природою гелеутворювачів обґрунтовано використання основи, яка містить вазелінового масла 7,5 %, кукурудзяної олії 7,5, емульгатору Емульфарма 1000 6,0%, карбополу 0,5%, трометамолу 0,5%, пропіленгліколю 5%, розчину РСА, 50% 5,0%, води очищеної до 100.

2. Враховуючи досвід терапевтичної дії, клінічного застосування та складу препаратів до складу розробленої основи в якості АФІ запропоновано вводили березовий дьоготь 1%, саліцилову кислоту 3%.

3. Запропоновано послідовність технологічного процесу виробництва крему на емульгелевій основі.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Аналіз літературних джерел продемонстрував розповсюдженість псоріазу, які впливають не тільки на стан шкіри, а й на якість життя пацієнта.

1. На підставі аналізу літературних джерел та сучасного стану фармакотерапії псоріазу показана перспективи створення препарату комбінованої дії у формі крему на емульгелевій основі.

2. На підставі результатів дослідження фізико-хімічних, структурно-механічних властивостей, органолептичних і споживчих показників дослідних зразків емульсійних основ з різним вмістом олійної фази і комплектних емульгаторів і різних за природою гелеутворювачів обґрунтовано використання основи, яка містить вазелінового масла 7,5 %, кукурудзяної олії 7,5, емульгатору Емульфарма 1000 6,0%, карбополу 0,5%, трометамолу 0,5%, пропіленгліколю 5%, води очищеної до 100.

3. Враховуючи досвід терапевтичної дії, клінічного застосування та складу препаратів до складу розробленої основи в якості АФІ запропоновано вводили, натрію піролідонкарбонову кислоту, 5%, березовий дьоготь 1%, саліцилову кислоту 3%.

4. Запропоновано послідовність технологічного процесу виробництва крему на емульгелевій основі. За результатами дослідження показано, що розроблений засіб на емульсійній основі відповідає вимогам чинної нормативної документації.

5. Роботу апробовано під час роботи 1 Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі», 17 травня 2024 року, м Харків. Доповідь на тему: Обґрунтування використання емульсійних основ для створення м'яких лікарських засобів у формі кремів для терапії псоріазу, atopічного і себорейного дерматиту.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.
2. Беловол А., Ніколаєва В., Галузинська Л. Стан реактивності сполучної тканини у хворих на поширений псоріаз. *Український журнал дерматології, венерології та косметології*. 2017. № 1. С. 14-17.
3. Блажко І., Ширко А., Павлюк Б., Чубко М. Асортимент м'яких лікарських засобів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного з'їзду студентів і молодих учених*, м. Тернопіль, 13-15 квіт. 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 141.
4. Болотна Л. Псоріаз: вибір оптимального топічного кортикостероїдного препарату. *Український журнал дерматології, венерології та косметології*. 2019. № 1. С. 55-62.
5. Возняк І., Сезон О. Аналіз особливостей ряду цитокінових та імуноморфологічних змін у хворих на псоріаз. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 3(62). С. 9-15.
6. Глущенко О., Полова Ж. Аналіз м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 4. С. 51-56.
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. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : РІРЕГ, 2015. Т. 1. 1127 с.
9. Державний реєстр лікарських засобів України URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 22.10.2023).

10. Державний формуляр лікарських засобів / ред. кол.: В. Є. Бліхар та ін. Київ, 2012. Вип. 4. 1159 с..
11. Довідник лікарських засобів, зареєстрованих в Україні. URL: <https://medhub.info/31246dcb>. (дата звернення: 22.10.2023)
12. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред.. І.М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
13. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм : довід. посіб. / Ф. Жогло та ін. Львів, 1996. 95 с.
14. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01]. Вид. офіц. Київ : Держспоживстандарт України, 2009. 11 с
15. Зуйкіна Є., Половко Н. Технологія виготовлення в умовах аптек емульсійної основи для м'яких лікарських та косметичних засобів : інформ. лист. № 381–2018. Київ, 2018. 4 с.
16. Калинюк Т., Бокшан Є., Зарума Л. Методичні вказівки з дисципліни «Технологія косметичних засобів». Львів : ЛНМУ, 2008. 92 с.
17. Ковальова Т., Половко Н. Фізико-хімічне та реологічне дослідження емульсійних основ з комплексним емульгатором Olivem 1000. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2013. Вип. 2. С. 222–229.
18. Коляденко В. Г. До проблеми лікування псоріазу. Сучасні лікарські засоби та їхня ефективність. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2008. № 4. С. 11-13.
19. Компендіум. Лікарські препарати України. 2022. URL: <https://compendium.com.ua>. (дата звернення: 22.10.2023).
20. Кутасевич Я., Сокол О., Кондакова Г. Імунологічні механізми патогенезу псоріазу. *Дерматовенерологія*. 2022. № 1-2 (95-96). С. 7-13.

21. Мазулін О., Андрєєва Г., Фуклева Л., Малюгіна О. Фармацевтична технологія: навч. посіб. Для пр. зн.пр.за спец. «Загальна фармація». Запоріжжя: ЗДМУ. 2018. 81 с.
22. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Фармацевтична розробка (ІСН Q8) : настанови з якості / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 33 с.
23. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанови з якості / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2015. 315 с.
24. 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.
25. Організація фармацевтичної допомоги в Україні: реалії фармацевтичного виробництва лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 4. С.87-98.
26. Пелех І., Білоус С. Сучасні підходи до використання емульгаторів і консервантів у складі дерматологічних препаратів. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 3. С.52-57.
27. Пилипенко Т., Рябчун Ю. Удосконалення композиційного складу косметичних продуктів. *Die Relevanz und die Nueheit der modernen wissenschaftlichen Studien*. 2019. № 3. С. 95-96.
28. Половко Н., Зуйкіна Є. Стан екстемпоральних рецептів і проблеми сучасності. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО освіти імені П. Л. Шупика*. 2018. № 32. С. 294–307.
29. Самборський О. Дослідження можливостей екстемпорального виробництва в Україні та за кордоном. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 1. С.102-112.
30. Самборський О., Євтушенко О., Слободянюк М. Організація фармацевтичної допомоги в Україні: реалії аптечного виготовлення лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2017.4. С.87-98.

31. Технологія косметичних засобів : підручник для студ. вищ. навч. Закладів / О. Г. Башура та ін. Харків : НФаУ; Оригінал, 2017. 552 с.
32. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.
33. Тихонов О., Ярних Т. Аптечна технологія лікарських засобів. Вінниця : Нова книга. 2019. 536 с.
34. Умінська К. Розробка методик для контролю якості та визначення стабільності комбінованих екстемпоральних мазей з компонентами рослинного походження.[дисертація]. Харків: НФаУ. 2018. 193с.
35. Фармацевтична технологія / О. Мазулін та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 81 с.
36. Фармацевтична технологія : навч. посіб. для самостійної роботи провізорів-інтернів за спец. «Загальна фармація» / Г. Самойлова та ін. Запоріжжя : ЗДМУ. 2017. 97 с.
37. Хобзей К., Білоног В. Псоріаз і метаболічно пов'язане захворювання печінки. Обґрунтування гепатотропної терапії в комплексній терапії хворих на псоріаз. *Український журнал дерматології, венерології та косметології*. 2023. № 3 (90). 25–35.
38. Armstrong A, Gooderham M., Warren R., Papp K., Strober B., Tachi D., Morita A., Szepietowski J., Imafuku S., Colston E. etc. 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. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2023. № 88. P.29-39.
39. Armstrong A., Gordon K., Menter M., Wu J. The evolution of the psoriasis treatment landscape. *Seven Kutans*. Honey. Surg. 2018. № 37. P. 39-43.
40. Armstrong A., Warren R., Zhong Yu, Zhuo J., Tsykhevich A., Kadambi A., Junqueira D., Westley T., Kisa R., Daamen K. etc. Short-, medium-, and long-term efficacy of deucravacitinib compared with biologics and nonbiologics in plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Dermatol. Tel.* 2023. № 13. P.2839-2857.

41. Carrascoza Zh.-M., Del-Alcazar E., Apremilast for the treatment of psoriasis. *G. Italian. Dermatol. Venereol.* 2020. №155. P.421-433.
42. Damiani G., Bragazzi N., Aksut C., Wu D., Alicandro G., McGonagle D., Guo K., Dellavalle R., Grada A., Wong P. etc. Global, regional and national burden of psoriasis: results and conclusions of the. *Global Burden of Disease Study. Front. Honey.* 2021. № 8. P. 74-31-80.
43. Estevinho T., Le A., Torres T. Deucravacitinib in the treatment of psoriasis. *J. Dermatologist. Treat.* 2023. №34. P.21-54-122.
44. Ezejimofor M., Exton L., Manuna L., Burden A. Coates L., de Brito M., McGuire A., Murphy R., Owen C. etc. Comparison of efficacy and tolerability of biologic treatments for psoriasis: an updated network meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2020. №183. P.638-649.
45. Igani A.,Georgakopoulos J., Landslide N, Walsh S., Yeung J. Short-term reasons for discontinuation and adverse events associated with apremilast therapy for psoriasis in real-world practice compared with clinical trials: A multicenter retrospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018. № 78. P.801-803.
46. Jang D., Lee A., Shin H., Song H., Park J., Kahn T., Lee S., Yan S. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF-a) in autoimmune diseases and modern TNF-a inhibitors in therapy. *International J. Mol. Sci.* 2021. №2. P. 27-19.
47. Kamata M., Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J. Dermatol.* 2018. № 45. P. 279-286.
48. Kim H., Lebwall M. Biologics and psoriasis: the victory continues. *Dermatol. Clin.* 2019. № 37. P. 29-36.
49. Oversized microbiogram on the skin: residence of wool presented through the backgrounds of therapy and cover / M. R. Mahmud et al. *Intestinal microbes.* 2022. № 14. P. 289-95.
50. Papp A. Prevalence and severity of psoriasis according to expert definition. *Dermatol.* 2021. № 11. P. 1053-1064.



## ДОДАТКИ

Постерна доповідь на тему: Обґрунтування використання емульсійних основ для створення м'яких лікарських засобів у формі кремів для терапії псоріазу, atopічного і себорейного дерматиту. Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі», 17 травня 2024 року, м Харків.

**ОБґРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ КРЕМІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ПСОРІАЗУ, АТОПІЧНОГО І СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ**

ЗАКАЛА ДІАНА-ІРИНА,  
СТЕЦЮК ЯРОСЛАВА

д.фарм.н., проф. Федоровська М.І.,  
д.фарм.н., проф. Половко Н.П.

**Актуальність.** Місцева терапія є відправною точкою для легких та помірних випадків себорейного дерматиту та псоріазу. Існує різниця в лікарських засобах, які використовуються через їх ефективність, супутні захворювання, переваги пацієнта тощо. Незважаючи на достатню велику кількість запропонованих нових засобів і методів лікування себорейного дерматиту і псоріазу, важливе місце в комплексному лікуванні цих захворювань займає зовнішня терапія. Залежно від клінічної картини і локалізації уражень шкіри застосовують зовнішні засоби в різних лікарських формах (водні розчини, лосьйони, емульсії, спреї, піни, пасти, креми, мазі та ін.). При проведенні зовнішньої терапії з метою запобігання ускладнень необхідно дотримуватися певної послідовності застосування топічних препаратів в оптимальній лікарській формі відповідно до розвитку шкірного процесу.

**Лікарські препарати, для зовнішнього застосування, що містять кетоконазол і цинку піртіон**

**Мета роботи:** Провести аналіз ринку м'яких лікарських форм, представлених на фармацевтичному ринку України, а також проаналізувати асортимент і склад лікарських засобів, що використовуються в терапії себорейного дерматиту та псоріазу

**Результати і обговорення** Станом на грудень 2023 року на ринку ліків України зареєстровано 924 найменування м'яких лікарських засобів. З них на креми припадає 11,90%. У свою чергу вони поділяються: креми для зовнішнього застосування - 86%, вагінальні креми - 10% і ректальні лише 4%

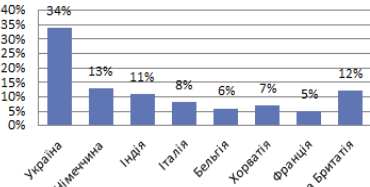
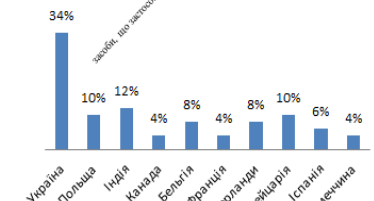
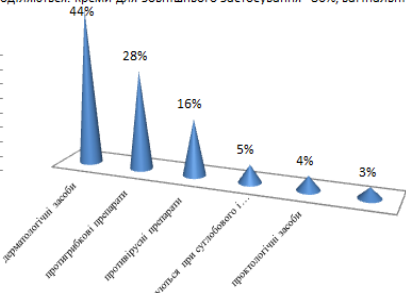
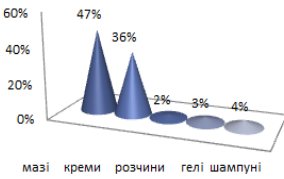


Рис. 1. Розподіл кремів, як м'якої лікарської форми, за країнами-виробниками



Назва препарату	Лікарські речовини, /форма випуску	Показання для застосування
Низорал® Stada, Німеччина	Кетоконазол, 20 мг/г Крем, туба, 15 г,	Для місцевого застосування при лікуванні інфекції шкіри, спричинених дерматофітами: епідермофіті тіла, рук, ступні, пахової епідермофіті, спричинених
Дермазол Гледфарм, Індія	Кетоконазол, 20 мг/г Крем, туба, 15 г, 30 г	Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Microsporum canis та Eriidermophyton flocosum, а також для лікування кандидозу шкіри. Також слід призначати
Кетодин Сперко, Україна	Кетоконазол, 20 мг/г Крем, туба, 15 г	для лікування себорейного дерматиту - стану шкіри, пов'язаного з наявністю Malassezia furfur.
Кетоконазол Фітофарм Фітофарм	Кетоконазол, 2% Крем, туба, 15 г	
Низорал® Stada, Німеччина	Кетоконазол, 2% Шампунь, 20 мг/г, 60 мл	Для місцевого застосування при лікуванні лупи та себорейного дерматиту (себорейна екзема): 2 рази на тиждень протягом 2-4 тижнів; висівковий лишай: щодня протягом 5 днів. Профілактика: лупа та себорейний дерматит (себорейна екзема): щотижня або 1 раз на 2 тижні; висівковий лишай: щодня протягом 3 днів (разовий курс лікування) перед початком літнього сезону
Дермазол Гледфарм, Індія	Кетоконазол, 2% Шампунь 2 шампунь, 20 мг/мл, саше 8 мл, №20, флякон 50 мл	Лікування та профілактика уражень шкіри волосистої частини голови, викликаних дрожжеподібними мікроорганізмами malassezia furfur ( pityrosorum ovale), як висівковий лишай, себорейний дерматит волосистої частини голови та різні види лупи.
Кето Плюс Гленмарк, Індія	Кетоконазол 2% Піртіон цинк 1 г (у вигляді 48% суспензії) на 100 г Шампуню 60 мл	Лікування та профілактика уражень шкіри волосистої частини голови, викликаних дрожжеподібними мікроорганізмами malassezia furfur ( pityrosorum ovale), як висівковий лишай, себорейний дерматит волосистої частини голови та різні види лупи.
Арттеріум Корпорація ВАТ	Піртіон цинк, 2% Крем, туба, 15 г	Псоріаз, atopічний дерматит, себорейна екзема у дорослих і дітей віком старше 6 років, особливо при виражених формах, а також при свербінні, роздратуванні, запаленні та підвищеній сухості шкіри.
Сметімова, Іспанія	Піртіон цинк, 2%	Лікування та профілактика уражень шкіри волосистої частини голови, викликаних дрожжеподібними мікроорганізмами malassezia furfur ( pityrosorum ovale), як висівковий лишай, себорейний дерматит волосистої частини голови та різні види лупи.
Арттеріум	Піртіон цинк, 0,2%	Лікування та профілактика уражень шкіри волосистої частини голови та різні види лупи.