

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

На правах рукопису

**ЖУК КАТЕРИНА ІГОРІВНА**

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ  
В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ**

Спеціальність: 202 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма Фармація

Робота на здобуття другого (магістерського) рівня «\_\_\_\_\_»

Науковий керівник:

**ФЕДОРОВСЬКА МАР'ЯНА ІВАНІВНА,**

доктор фармацевтичних наук, професор

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № 8

засідання кафедри фармації та фармакології

від 21 травня 2024 р.

Завідувач кафедри

проф. Федоровська М.І. \_\_\_\_\_

**ЛУЦЬК – 2024**

## АНОТАЦІЯ

Магістерська робота

### «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ»

Лікування хвороб дитячої шкіри є одним з актуальних проблем сучасної педіатрії. Одним із захворювань, кількість хворих якого щорічно збільшується є atopічний дерматит (АД) – хронічне захворювання шкіри, яке характеризується свербінням та подразненням шкіри, часто із спадковим фактором. Ця патологія потребує ефективного лікування підчас загострень та постійного зволоження та догляду в період ремісії. Зовнішня терапія є основною складовою лікування atopічного дерматиту у дітей. Сучасний фармацевтичний ринок складається з лікарських і косметичних засобів різних форм. Компонентами основи цих лікарських форм (ЛФ) є емульгатори, які часто попри відповідність споживчим вимогам, спричиняють такі побічні ефекти, які є особливо небажаними для засобів, що застосовуються у педіатрії. Альтернативою є використання «зелених» емульгаторів, які є безпечними для дітей, і утворюють емульсії з відмінними органолептичними та фізико-хімічними показниками. Зважаючи на велику кількість імпортованих препаратів для лікування АД на ринку України, перспективною є розробка нових препаратів вітчизняного виробництва.

**Мета роботи** – розробка складу і технології крему на емульсійній основі першого роду для лікування АД у дітей.

**Результати роботи.** Опрацьовані літературні джерела про етіологію та патогенез atopічного дерматиту, проведено аналіз ринку м'яких лікарських засобів для наскірного застосування при АД, розглянуто ЛФ, які використовуються для лікування дерматиту, охарактеризовано АФІ та допоміжні речовини в складі м'яких лікарських і косметичних засобів.

Здійснено комплекс органолептичних, фізико-хімічних та технологічних досліджень, що дозволив розробити склад емульсійної основи крему, а саме: олія персикова – 15,0; масло Ши – 5,0; віск бджолиний – 5,0; емульгатор Planta M –

5,0; калію сорбат – 0,2; вода очищена до 100,0.

Теоретично опрацьовано кінцевий склад крему з алантоїном і сечовиною. Розроблено лабораторну технологію і технологічну схему промислового виготовлення препарату, яка складається з наступних стадій: зважування компонентів, приготування масляної (гідрофобної) фази, приготування водної (гідрофільної) фази, приготування первинної емульсії, приготування розчину лікарських речовин, приготування вторинної емульсії, гомогенізація (до повного охолодження), фасування крему у баночки, пакування баночок крему у пачки, пакування пачок у ящики.

## **SUMMARY**

Master's Work

### **«COMPOSITION AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT OF THE CREAM FOR USE IN PAEDIATRIC PRACTICE IN ATOPIC DERMATITIS»**

Treatment of paediatric skin diseases is one of the most pressing issues in modern paediatrics. One of the diseases with an increasing number of patients each year is atopic dermatitis (AD), a chronic skin disease characterised with itching and irritation of the skin, often with a hereditary factor. This pathology requires effective treatment during exacerbations and constant moisturising and care during remission. External therapy is the main component of the treatment of atopic dermatitis in children. The modern pharmaceutical market consists of medicinal and cosmetic products in various forms. The components of the base of these dosage forms (DF) are emulsifiers, which often, despite meeting consumer requirements, cause side effects that are particularly undesirable for products used in paediatrics. An alternative is the use of 'green' emulsifiers, which are safe for children and form emulsions with excellent organoleptic and physicochemical properties. Given the large number of imported drugs for the treatment of AD on the Ukrainian market, the development of new domestically produced drugs is promising.

**The purpose of the work** is to develop the composition and technology of the first type of emulsion-based cream for the treatment of AD in children.

**Results of work.** Literary sources on the etiology and pathogenesis of atopic dermatitis were reviewed, the market for soft medicines for topical use in AD was analysed, the drugs used to treat dermatitis were considered, APIs and excipients in soft medicines and cosmetics were characterised.

A set of organoleptic, physicochemical and technological studies was carried out, which allowed to develop the composition of the emulsion base of the cream, namely: peach oil - 15.0; Shea butter - 5.0; beeswax - 5.0; emulsifier Planta M - 5.0; potassium sorbate - 0.2; purified water to 100.0.

The composition of the cream with allantoin and urea, intended for use in paediatrics with hypertension, was theoretically substantiated. A laboratory technology of the drug and a technological scheme for the manufacture of the cream, consisting of the following stages, were developed: weighing the components, preparation of the oil (hydrophobic) phase, preparation of the aqueous (hydrophilic) phase, preparation of the primary emulsion, preparation of the drug solution, preparation of the secondary emulsion, homogenisation (until complete cooling), packing the cream into jars, packing the cream jars into packs, packing the packs into boxes.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	7
ВСТУП .....	8
РОЗДІЛ I. ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ КРЕМУ ДЛЯ НАШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ (огляд літератури).....	11
1.1 Атопічний дерматит у дітей: етіологія і патогенез.....	11
1.2 Аналіз ринку лікарських засобів для нашкірного застосування при атопічному дерматиті .....	14
1.3 Характеристика лікарських форм, активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, які використовуються у терапії дітей з атопічним дерматитом.....	20
1.3.1 Лікарські форми для нашкірного використання у хворих на атопічний дерматит.....	20
1.3.2. Активні фармацевтичні інгредієнти, які застосовують у фармакотерапії атопічного дерматиту.....	22
1.3.3. Допоміжні речовини у лікарських формах для нашкірного застосування при атопічній шкірі .....	24
Висновки до розділу 1 .....	25
РОЗДІЛ II. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	26
2.1 Обґрунтування етапів експериментальних досліджень.....	26
2.2 Об'єкти дослідження .....	26
2.3 Методи дослідження.....	30
Висновки до розділу 2 .....	33
РОЗДІЛ III. РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬСІЙНОЇ ОСНОВИ КРЕМУ З ВИКОРИСТАННЯ «ЗЕЛЕНИХ» ЕМУЛЬГАТОРІВ .....	34

3.1 Обґрунтування вибору типу основи для м'якої лікарської форми, призначеної для місцевого застосування при atopічному дерматиті.....	34
3.2. Розробка складу модельних зразків емульсійних основ і дослідження їх фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей. ....	38
3.3 Опрацювання лабораторної технології емульсійної основи .....	45
3.4. Опрацювання промислової технології модельного складу крему для лікування atopічного дерматиту у дітей.....	48
Висновки до розділу 3 .....	51
ВИСНОВКИ .....	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	53

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД – атопічний дерматит

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс

ДСТУ – Державний стандарт України

ДФУ – Державна фармакопея України

ДФУ 2.0. – Державна фармакопея України, 2 видання

ЄФ – Європейська фармакопея

КЗ – косметичний засіб

ЛЗ – лікарський засіб

ЛКЗ – лікарський косметичний засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛР – лікарська речовина

ЛФ – лікарська форма

МЛЗ – м'який лікарський засіб

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

USP/NF – The United States Pharmacopeia and the National Formulary

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Лікування хвороб дитячої шкіри є одним з актуальних проблем сучасної педіатрії. Одним із захворювань, кількість хворих якого щорічно збільшується є атопічний дерматит (АД), що може супроводжуватись додатковими інфекціями, постійним дискомфортом і тривалими загостреннями.

АД – це хронічне захворювання шкіри, яке характеризується свербінням та подразненням шкіри, часто із спадковим фактором. Причиною розвитку АД є сукупність екзогенних та генетичних чинників, що зумовлюють постійну сухість шкіри. Ця патологія потребує ефективного лікування підчас загострень та постійного зволоження та догляду в період ремісії.

Зовнішня терапія є основною складовою лікування атопічного дерматиту у дітей. Сучасний фармацевтичний ринок складається з лікарських і косметичних засобів різних форм (мазей, кремів, емульсій, гелів тощо). Компонентами основи цих лікарських форм (ЛФ) є емульгатори, які часто попри відповідність споживчим вимогам, спричиняють такі побічні ефекти як місцевоподразнювальна дія, алергічні реакції, лущення шкіри, які є особливо небажаними для засобів, що застосовуються у педіатрії. Альтернативою є використання «зелених» емульгаторів, які є безпечними для дітей, і утворюють емульсії з відмінними органолептичними та фізико-хімічними показниками.

Проаналізувавши літературні дані щодо терапії АД у дітей і враховуючи клінічні прояви перебігу, актуальним напрямком наукових досліджень є розробка крему на емульсійній основі першого роду із «зеленими» емульгаторами.

**Мета роботи:** Розробка складу і технології крему на емульсійній основі першого роду для лікування АД у дітей.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання**:

– розглянути і проаналізувати літературні джерела щодо інформації про етіологію та патогенез АД, ЛФ, активні та допоміжні речовини, які застосовуються в терапії цього захворювання;

– дослідити вітчизняний ринок засобів для лікування АД;



- обґрунтувати вибір складу емульсійної основи першого роду і провести дослідження органолептичних і фізико-хімічних показників;
- опрацювати склад і технологію у лабораторних і промислових умовах готового лікарського засобу (ЛЗ).

**Об'єкти дослідження:** емульсійні основи першого роду, «зелені» емульгатори (Planta M, Montanov 68 і 202, Olivem 1000), готовий ЛЗ.

**Предмет дослідження:** ринок засобів для лікування АД, склад, технологія і фізико-хімічні показники емульсійної основи з «зеленими емульгаторами» і готового крему.

**Методи дослідження:** маркетингові дослідження (аналіз ринку КЗ і ЛЗ), органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), фізико-хімічні (визначення термо- та колоїдної стабільності емульсійних основ, в'язкості, рН, дисперсність), біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин з основи), технологічні (виготовлення емульсійних основ і крему), математичні (статистична обробка результатів) методи дослідження, які рекомендовані ДФУ 2.0 і ДСТУ і дозволяють об'єктивно оцінити якісні і кількісні показники емульсійної основи і готового крему для лікування АД в педіатрії.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Проведено маркетингові дослідження, які підтверджують актуальність розробки нового засобу для лікування дерматиту, який містить екологічні та безпечні компоненти для дітей.

На основі комплексних експериментальних досліджень обґрунтовано склад і технологію емульсійної основи і готового крему, рекомендованого для нашкірного застосування при АД.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано новий ЛЗ, основа якого не містить шкідливих, місцевоподразнювальних компонентів і володіє належними споживчими властивостями.

**Особистий внесок здобувача.** Разом з науковим керівником визначено мету і ключові завдання досліджень, на основі яких здійснювався вибір методів виконання практичної частини магістерської роботи. Магістранкою було самостійно проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження,

опрацьовано і узагальнено результати експерименту. Авторкою проведено маркетингові дослідження вітчизняного ринку ЛЗ і КЗ і підтверджено потребу в розробці нового крему для лікування АД, який не подразнює чутливу шкіру дітей і містить екологічні компоненти. Також обґрунтований і експериментально розроблений оптимальний склад емульсійної основи крему, здійснені технологічні, біофармацевтичні, фізико-хімічні дослідження, а також сформульовані висновки з проведеної роботи.

**Апробація результатів магістерської роботи.** Основні фрагменти магістерської роботи викладено і обговорено на Всеукраїнському науково-практичній конференції з міжнародною участю “Запорізький фармацевтичний форум – 2023 ” (м. Запоріжжя, 23-24 листопада 2023 р.).

**Публікації.** Результати магістерської роботи були опубліковані у вигляді тез у збірнику матеріалів на Всеукраїнському науково-практичній конференції з міжнародною участю “Запорізький фармацевтичний форум – 2023” (м. Запоріжжя, 23-24 листопада 2023 р.).

**Обсяг і структура магістерської роботи.** Магістерська робота викладена на 56 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту – 44 сторінки), складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел. Робота містить 13 рисунків і 14 таблиць. Список використаної літератури містить 34 джерела, серед яких 10 іноземних авторів.

## РОЗДІЛ І

### ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ КРЕМУ ДЛЯ НАШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ (огляд літератури)

#### 1.1 Атопічний дерматит у дітей: етіологія і патогенез

Атопічний дерматит (АД) або атопічна екзема – запальне, хронічне або хронічне рецидивувальне захворювання шкіри, яке супроводжується свербінням і часто виникає в родинях, які страждають на інші атопічні захворювання, такі як: бронхіальна астма та/або алергічний ринокон'юнктивіт [1].

Питання вивчення етіології патогенезу АД залишаються актуальним, оскільки причини і механізми цього захворювання недокінця з'ясовано і досліджено на сучасному етапі. АД обумовлений не лише впливом зовнішніх подразників, що становлять 18 % від наявних етіологічних причин виникнення захворювання, але й генетичні чинники є потужним механізмом запуску АД і становлять 82 %. Велика кількість науковців світу вважають, що АД – це спадкове захворювання з полігенним типом успадкування [2].

Дані літератури свідчать про ріст захворюваності на АД у всьому світі, що пов'язано із несприятливим впливом багатьох факторів сучасної цивілізації. В Україні протягом 2001–2009 рр. відзначалося поступове зростання захворюваності та поширеності АД серед дітей віком від 0 до 14 років, яка у 2009 році становила 7,61%, причому переважно за рахунок дітей віком 0–6 років (11,84%). Протягом 2009–2014 рр. також спостерігалось поступове зростання захворюваності та поширеності АД серед дітей віком від 0 до 17 років [3].

Перші прояви АД найчастіше виникають у ранньому дитячому віці: вперше проявляється у віці 3–6 місяців у 45% випадків, протягом першого року життя – у 60% і до 5 років – у 85–90% випадків [4]. У більшості пацієнтів захворювання продовжується і у дорослому віці, у 10–30% воно зникає, проте на все життя залишається суха шкіра, яка потребує ретельного догляду з

використанням зволожувальних і пом'якшувальних засобів. Лише у незначного відсотка хворих симптоми АД вперше розвиваються у дорослому віці [3].

Дані літератури свідчать, що 80% дітей, які хворіють на АД, мають обтяжений сімейний анамнез. При наявності в обох батьків atopічних захворювань збільшує ризик АД у дитини до 60-80% [5].

Зовнішні (екзогенні) чинники, які викликають загострення АД, також можна назвати тригерами [6]. Перелік тригерів наведено у таблиці 1.1.

*Таблиця 1.1*

### **Зовнішні етіологічні тригери, що викликають АД**

<b>Тригери</b>		<b>Фактори, які посилюють дію тригерів</b>
<b>Алергенні</b>	<b>Неалергенні</b>	
Харчові Побутові Пилкові Грибкові Бактеріальні	Стрес Гормони Метеорологічні явища Ксенобіотики	Гострі респіраторні захворювання Кліматично-географічні Вакцинація Порушення догляду за шкірою, порушення характеру харчування

Екзогенні чинники по-різному впливають на загострення АД у різному віці. Наприклад, харчові алергени є частими тригерами у віці до 2-х років [7], натомість у віці з 3-х до 7-и років значною мірою на прояви дерматиту впливають побутові алергени.

Офіційно загальноприйнятої класифікації АД немає, проте фахівці ділять ступені важкості, форму захворювання, поширеність процесу, клініко-морфологічні ознаки і стадії АД наступним чином [8]:

1. Класифікація за форму захворювання (враховують вікові особливості перебігу):
  - малюкова (до 2 років);
  - дитяча (2–12 років);
  - підліткова і доросла (старше 12 років).
2. За стадією захворювання:

- загострення (фаза виражених чи помірних клінічних проявів);
  - ремісія (повна чи неповна).
3. За поширеністю процесу:
- локалізована форма (площа ураження менше 10% поверхні тіла);
  - розповсюджена (10–50%);
  - дифузна (більше 50%).
4. За ступенем тяжкості (існує бальна система оцінювання SCORAD):
- легкий АД (локалізоване ураження шкіри, кількість загострень – 1–2 рази на рік переважно у холодний період року, ремісія тривала, хороша відповідь на терапію);
  - середній АД (поширене ураження шкіри, частота загострень – до 3–4 разів на рік, тривалість ремісії – менше 4 місяців, незначний ефект терапії);
  - тяжкий АД (розповсюджене чи дифузне ураження шкіри, часті та тривалі загострення, тривалість ремісії – менше 2 місяців, терапія малоефективна, покращення стану несуттєве).
5. За характером клініко-морфологічних змін шкіри:
- ексудативна форма;
  - еритематозно-сквамозна форма;
  - еритематозно-сквамозна з ліхеніфікацією;
  - ліхеноїдна;
  - прurigіозна.

Діагностика АД не потребує ніяких клінічних чи гістологічних досліджень. Лікар може поставити діагноз вже після огляду і збору сімейного анамнезу [9].

Існують загально прийняті діагностичні критерії, які ділять на основні та додаткові (табл. 1.2). Щоб підтвердити наявність у хворого діагнозу АД потрібна наявність не менше 3-х основних критеріїв, а понад 3 додаткових, при мінімальному терміні збереження симптомів не менше 6 тижнів [10].

Таблиця 1.2

## Діагностичні критерії atopічного дерматиту

Основні:	Додаткові:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– шкірний свербіж;</li> <li>– типова морфологія (основний первинний елемент - папуловезикула + вторинні елементи) і локалізація уражень шкіри: у дітей перших років життя – висипання на обличчі і розгинальній поверхнях кінцівок, у більш старших дітей і дорослих – ліхеніфікація і розчісування в області згинів кінцівок;</li> <li>– хронічний рецидивувальний перебіг;</li> <li>– початок захворювання у ранньому дитячому віці (до 2-х років);</li> <li>– atopія в анамнезі або спадкова схильність до atopії.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ксероз;</li> <li>– іхтіоз / посилення малюнка на долонях;</li> <li>– часті інфекційні ураження шкіри, в основному стафілококової і герпетичної етіології, пов'язані з ослабленням клітинного імунітету;</li> <li>– реакції негайного типу при шкірному тестуванні з алергенами;</li> <li>– периорбітальнагіперпігментація, темні кола під очима;</li> <li>– локалізація шкірного процесу на кистях і стопах;</li> <li>– катаракта, кератоконус;</li> <li>– додаткові суборбітальні складки Денні-Моргана;</li> <li>– еритродермія, білий дермографізм та ін.</li> </ul>

Оскільки лікування АД напряду залежить від ступеня важкості захворювання, існує бальна система індексу SCORAD, яка дозволяє оцінити тяжкість хвороби за трьома напрямками: оцінка свого стану пацієнтом, розповсюдженість уражень по шкірі та їх інтенсивність.

Сума балів визначає SCORAD index який є показником важкості АД і впливає на вибір лікарем тактики лікування [11]. Основу лікування завжди складають пом'якшуючі засоби (емоленти), а також за потреби топичні глюкокортикостероїди, топичні інгібітори кальциневрину і топичні антибактеріальні засоби.

## 1.2 Аналіз ринку лікарських засобів для нашкірного застосування при atopічному дерматиті

Згідно покрокового алгоритму лікування АД (рис. 1.1) [11] розміщеного у Наказі МОЗ України від 04.07.2016 р. № 670 «Про затвердження та

впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при atopічному дерматиті» для лікування різного ступеня важкості дерматиту використовуються препарати групи D «Дерматологічні засоби», а саме 8 груп препаратів класифікації АТС.



Рис. 1.1 Покроковий алгоритм лікування АД

До цих 8 груп належать наступні:

- D01 Протигрибкові препарати для застосування в дерматології
- D02 Препарати з пом'якшувальною та захисною дією
- D03 Засоби для лікування ран і виразкових уражень
- D04 Протизудні препарати (в тому числі антигістамінні, місцевоанестезуючі та інші засоби)
- D06 Антибіотики і хіміотерапевтичні препарати для використання в дерматології
- D07 Кортикостероїди для застосування в дерматології
- D08 Антисептичні і дезінфікуючі засоби
- D11 Інші препарати для застосування в дерматології.

Всього в Україні станом на 19.03.2019 р за даними «Державного реєстру лікарських засобів України» було зареєстровано 579 лікарських препаратів усіх типів лікарських форм, які використовуються для профілактики і лікування АД. [12]. Співвідношення груп цих лікарських препаратів (ЛП) згідно АТС класифікації зображено на рис. 1.2.

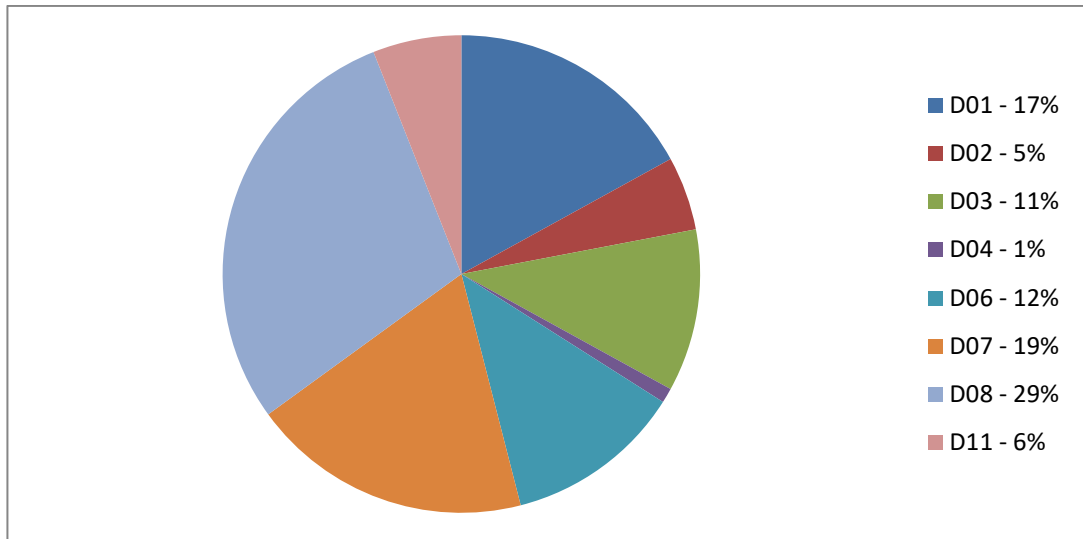


Рис. 1.2 Співвідношення ЛП зареєстрованих в Україні, згідно АТС класифікації

Згідно цих даних найбільша частка препаратів припадає на групи D01 Протигрибкові препарати для застосування в дерматології, D07 Кортикостероїди для застосування в дерматології та D08 Антисептичні і дезінфікуючі засоби .

В контексті нашого дослідження пропоную розглянути препарати групи D02 куди належать емоменти, ЛП які застосовуються при легкому ступеню АД, а також D07 (топічні глюкокортикостероїди) та D011, зокрема D011АН (топічні інгібітори кальценеврину).

Група D02 Препарати з пом'якшувальною та захисною дією представлена на фармацевтичному ринку України ЛП, які містять вазелін, сечовину, оксид цинку, саліцилову кислоту. Дані препарати зареєстровані в різноманітних лікарських формах (рис. 1.3).

Група D07 Кортикостероїди для застосування в дерматології представлена на ринку України 108-ма торговими назвами, з них 63% імпорتنі ЛП, а 37% - вітчизняні. Згідно статистичних даних (рис. 1.4.) найбільшим імпортером дерматологічних препаратів є Німеччина (23,5%), найменша частка ринку належить препаратам з Польщі (2,9 %) та Угорщини (1,5 %).



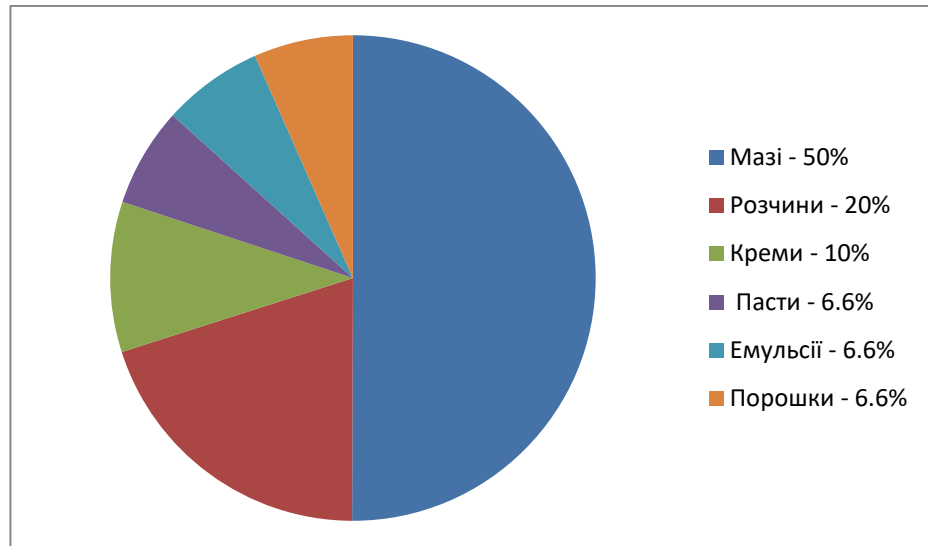


Рис. 1.3 Розподіл ЛП групи D02 за лікарськими формами

Група D07 Кортикостероїди для застосування в дерматології представлена на ринку України 108-ма торговими назвами, з них 63% імпорتنі ЛП, а 37% - вітчизняні. Згідно статистичних даних за березень 2016 року (рис. 1.4.) найбільшим імпортером дерматологічних препаратів є Німеччина (23,5 %), найменша частка ринку належить препаратам з Польщі (2,9 %) і Угорщини (1,5 %).

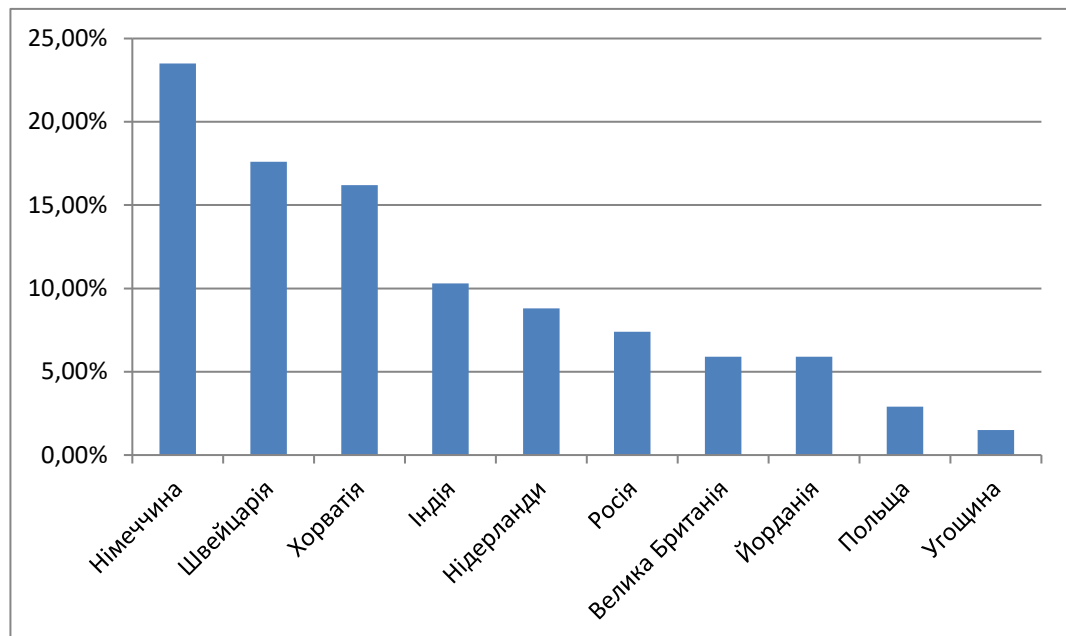


Рис. 1.4 Структура ринку імпорتنих ЛП з кортикостероїдами за країнами – виробниками

Група D07 представлена на ринку України різними ЛФ такими як мазі, креми, емульсії, розчини для зовнішнього застосування, аерозолі і спреї, лосьйони, гелі і жирні креми. В основному асортимент топічних глюкокортикоїдів складають мазі 46,3% та креми 38,9%. Частка інших ЛФ становить по 2,8% та гелі 0,9% від обсягу усіх лікарських форм (рис. 1.5).

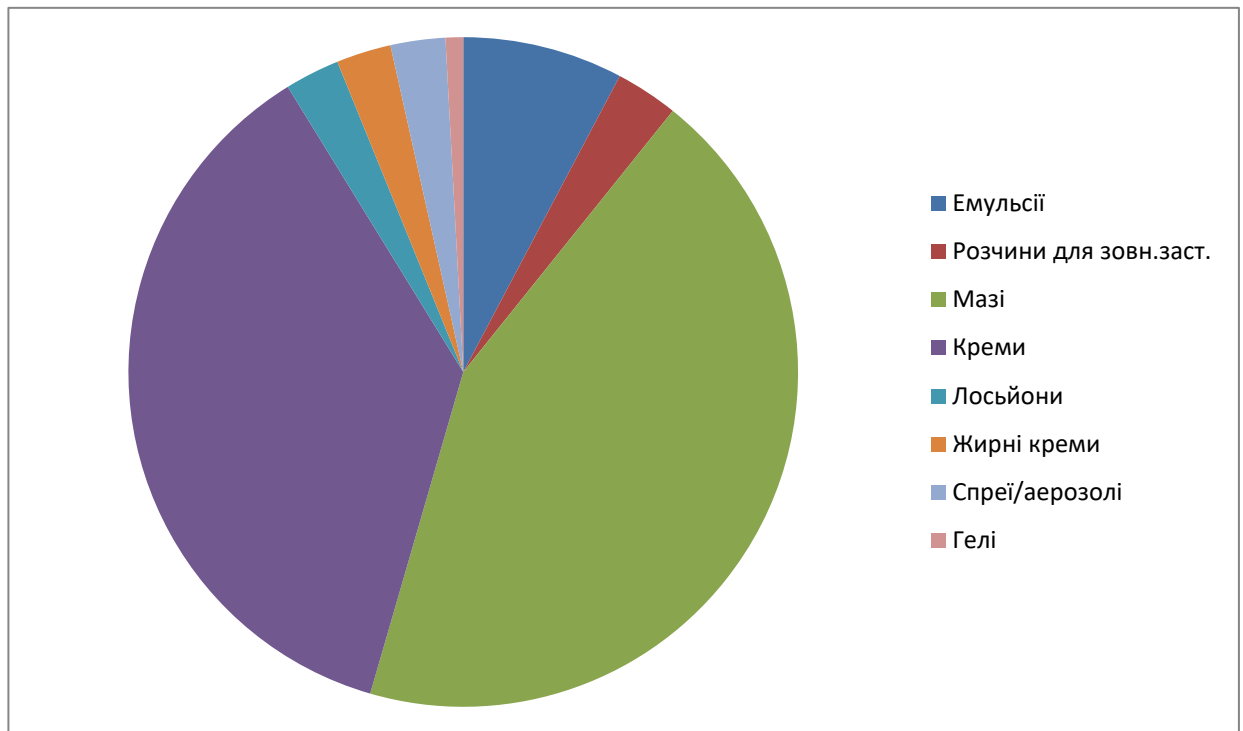


Рис. 1.5 Розподіл групи D07 за лікарськими формами

На Українському ринку представлена велика кількість активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з класу топічних глюкокортикостероїдів (ТГКС), та не всі з них дозволені до застосування в педіатричній практиці.

Зазвичай ТГКС класифікують як слабкі, помірно сильні, сильні та дуже сильні. Перші два класи рекомендовані для лікування АД у дітей. Класифікацію і кількість ЛЗ із кортикостероїдами вітчизняного та закордонного виробництва, зареєстрованих в Україні станом на 2022 рік [13], наведено в табл. 1.3.

Таблиця 1.3

**Лікарські засоби з кортикостероїдами, зареєстровані в Україні  
станом на 2023 рік**

Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Клас ТГКС	Кількість торгових назв зареєстрованих у 2023 році	
		Вітчизняні	Закордонні
1. Клобетазол	Дуже сильні	2	12
2. Метилпреднізолонацепонат	Сильні	2	2
3. Преднікарбат	Сильні	-	2
4. Гідрокортизону-17- бутират	Помірно сильні	2	3
5. Флутиказонупропіонат	Сильні	-	2
6. Мометазонуфуроат	Сильні	7	9
7. Бетаметазон	Сильні	13	21
8. Беклометазон	Сильний	-	2
9. Флуцинонід	Сильні	-	2
10. Флуоцинолуацетонід	Сильні	8	3
11. Тріамцинолуацетонід	Помірно сильні	3	1
12. Алклометазону- дипропіонат	Помірно сильні	-	2
13. Преднізолон	Слабкі	4	4

Згідно з даними таблиці видно, що деякі ТГКС, такі як преднікарбат, флутиказонупропіонат, беклометазон, флуцинонід і алклометазондипропіонат, представлені на ринку України лише імпортними препаратами. Тому актуальним є збільшення асортименту ЛЗ з кортикостероїдами для лікування АД вітчизняного виробництва.

Щодо групи D11, зокрема D11АН Препарати, які застосовуються при дерматиті, крім кортикостероїдів, то до них належать топічні інгібітори кальцеврину і нестероїдні топічні імуномодулятори, зокрема пімекролімусітакролімус. Ці ЛП є другою лінію фармакотерапії при АД, тому не

є широко розповсюдженими засобами на ринку України. Усі препарати цієї групи є імпортованими та дороговартісними і не виготовляються в Україні.

### 1.3 Характеристика лікарських форм, активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, які використовуються у терапії дітей з atopічним дерматитом

#### 1.3.1 Лікарські форми для нашкірного використання у хворих на atopічний дерматит

Актуальною ЛФ у лікуванні АД є мазь. Мазь – це м'яка ЛФ для зовнішнього застосування, яка складається з основи і рівномірно розподілених в ній активних та допоміжних речовин [14].

Існує кілька схем класифікації мазей, зокрема медична класифікація та класифікація за фізико-хімічними властивостями (табл. 1.4.). У фармакотерапії АД використовуються і мазі поверхневої дії (емоменти), і мазі глибокої дії (ЛЗ, що містять кортикостероїди тощо).

Таблиця. 1.4

#### Класифікація мазей

Медична класифікація мазей		
За дією		За місцем застосування
Мазі поверхневої дії (покриваючі, захисні та косметичні)	Мазі глибокої дії (проникаючі та резорбтивні)	Дерматологічні, очні, назальні, вагінальні, уретральні та ректальні
Класифікація за фізико-хімічними властивостями		
За типом дисперсної системи		За типом основи
Гомогенні	Гетерогенні	На ліпофільній, на гідрофільній та на дифільній основі

Згідно ДФУ 2.0 «Креми – це м'які лікарські засоби для місцевого застосування, які представляють собою двох- або багатофазні дисперсні системи, дисперсійне середовище яких при встановленій температурі зберігання, як правило, має ньютонівський тип плинуну і низькі значення реологічних параметрів» [15].

Згідно з Державним стандартом України ДСТУ 2472:2006 «Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення» косметичні креми – це засоби для зовнішнього застосування, що містять діючі та допоміжні речовини, які визначають їх функцію. Креми поділяють на емульсійні, жирові та гелі відповідно до їх складу [16].

Емульсійний крем – це однорідний засіб, який складається з двох фаз: масло в воді, або вода у маслі. В свої чергу емульсійні креми поділяють за консистенцією на густі та рідкі.

Жировий крем – це косметичний засіб на жировій (масляній) основі. Гель – це сучасна ЛФ гелеподібної консистенції, з розчиненими в ній лікарськими речовинами [16].

У контексті нашого дослідження варто розглянути зволожувальні креми та очищувальні олійки, які при АД є базисною терапією.

Зволожувальний крем – це косметичний засіб (КЗ) для зовнішнього застосування, який містить зволожувальні й оклюзивні компоненти. Зазвичай такі креми є емульсійними типу масло у воді (вода становить 60 – 80 % складу). Найпростішими прикладами зволожувальних речовин є сечовина і гліцерин; відомим оклюзійним компонентом є вазелін.

Очищувальні олійки – це косметичні засоби, ефективні замітники мила для хворих на АД, оскільки завдяки своєму складу пом'якшують шкіру і запобігають надмірній сухості шкіри, забезпечують необхідне живлення та зволоження. На ринку України вони представлені засобами, вздебільшого закордонного виробництва.

### 1.3.2. Активні фармацевтичні інгредієнти, які застосовують у фармакотерапії atopічного дерматиту

АФІ в складі препаратів для зовнішнього лікування дітей, хворих на АД, можна розділити на три основні групи:

- кортикостероїди;
- топічні інгібітори кальцеврину, нестероїдні топічні імуномодулятори;
- зволожувальні компоненти в складі емоментів.

Препарати кортикостероїдів, що рекомендуються у педіатрії, є наступні :

Гідрокортизону-17-бутират: Локоїд (мазь, крем і емульсія) TemmlerItaliaS.r.l. Чинить протизапальну, проти набрякову і протизапальну дію, всмоктуючись в епідермісі, зокрема зернистому шарі.

Преднізолон: Преднізолон (мазь 0,5%) ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». Виявляє епідермостатичну, антиалергічну, імунодепресивну, місцевоанестезувальну і протизапальну дію, яка супроводжується вазоконстрикцією, зменшенням свербіжів і болю в ділянці нанесення, порушенням міграції лімфоцитів і макрофагів в області запалення.

Метилпреднізолон ацепонат: Адвантан (0,1% крем) ЛЕО Фарма Мануфактурінг Італі СРЛ. Один з сильних ГКС, застосовується в педіатрії, коли слабші препарати не є ефективними. Досліджено, що цей АФІ зв'язується з внутрішньоклітинними глюкокортикоїдними рецепторами, завдяки чому інгібується вивільнення арахідонової кислоти, що в свою чергу зменшує продукцію медіаторів запалення. Після місцевого застосування препаратів метилпреднізолону ацепонату у хворих пригнічуються запальні та алергічні реакції шкіри, зникає свербіж, біль, набряк та печіння.

До топічних інгібіторів кальцеврину і нестероїдних топічних імуномодуляторів належать:

Пімекролімус: Елідел (крем) МЕДА Меньюфекчеринг / MEDA Manufacturing. Чинить протизапальну дію і вибірково інгібує утворення та

вивільнення медіаторів запалення цитокінінів. Також пімекролімус інгібує виділення кальценеурину, що призводить до пригнічення активації Т-лімфоцитів.

Такролімус: Протопік (мазь 0,03% та 0,1%) ЛЕО Фарма А/С / LEO Pharma A/S. Виявляє протизапальну дію перешкоджаючи вивільненню медіаторів запалення з опасистих клітин, базофілів та еозинофілів.

У зволожувальних засобах для атопічної шкіри дітей часто містяться такі АФІ:

Сечовина: Карбодерм – Дарниця (крем 10%) ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Емоліум (крем 5%) Sanofi. Зазвичай в косметичні засоби сечовина входить в концентрації 5% і в такій кількості чинить зволожуючий і кератолітичний ефект [17], в більшій концентрації (але не більше 10% в засобах для дітей) виявляє бактерицидну та фунгістичну дію. Частим побічним ефектом при використанні засобів з сечовиною є печіння.

Кераміди: Фармінно для Dr. Wakiko (крем – емомент, бальзам) Фармінно. Кераміди є основним компонентом сучасних зволожуючих кремів та емульсій, що пояснюється їх властивістю підтримувати захисний бар'єр та утримувати вологу в шкірі [18].

Поліспирти (гліцерин, етиленгліколь): Topisrem (крем, емульсія, бальзам) Topisrem. Даний компонент може бути і як діюча речовина (зволожувальна дія, допомагає утримувати вологу шкірі) і як допоміжна (основа для КЗ).

Алантаїн: Пом'якшувальне молочко Atopi Med Body Milk, Elfa pharm. Основною функцією алантаїну в складі засобів від АД є відновлення захисного бар'єру епідермісу [19].

### 1.3.3. Допоміжні речовини у лікарських формах для нашкірного застосування при atopічній шкірі

Проблема допоміжних речовин у лікарських і косметичних засобах для лікування АД полягає в тому, що вони мають бути безпечні і не подразнювати надмірно чутливу шкіру дітей.

Рослинні олії і масла (каріте, оливкова, кокосова та інші) є природними компонентами в складі кремів, мазей та емульсій і запобігають зневодненню та лущенню шкіри, складають ліпофільну фазу в емульсіях.

Силікони (циклометикон, амодиметикон, циклопентасилоксан, фенілтриметикон та інші) у низьких концентраціях (1 – 10%) впливають на реологічні показники, покращують сенсорні властивості емульсій. Засоби, у складі яких є силікони менш липкі та жирні, а після їх використання шкіра стає гладенькою, пружною і м'якою [20].

Обов'язковими компонентами фармацевтичних і косметичних емульсій різних типів є емульгатори. Емульгатори – це дифільні поверхнево активні речовини (ПАР), які розподіляючись на межі поділу водної та олійної фаз утворюють однорідну емульсію. Відомі емульгатори, такі як стеариновийіцетиловий спирт, віск емульгувальний, сульфонати натрію та калію, незважаючи на розповсюдженість в складі КЗ, здатні спричинити низку побічних реакцій [21], що є недопустимим у засобах для дітей.

Сучасним рішенням є використання емульгаторів природного походження, так званих «зелених» емульгаторів. Серед цієї групи емульгаторів найбільш поширеними є наступні речовини: Olivem 1000, Planta M та усі типи Montanov (68, 202, L). Вони різняться своїм складом, характеристиками і властивостями (табл. 1.5.), однак КЗ з цими емульгаторами відповідають запитам споживачів (екологічність та безпека) і володіють відмінними фізико-хімічними властивостями.

Сьогодні є актуальним виготовлення вітчизняних засобів для лікування АД для застосування у педіатрії з дієвими АФІ та безпечною основою. Це призведе до покращення терапії дітей з різними ступенями важкості АД, а також



допоможе подовжити час ремісії, скоротить термін застосування ЛЗ та мінімізує побічні ефекти.

Таблиця 1.5

**Порівняльна характеристика «зелених» емульгаторів**

Назва	Planta M (CetylOleate і SorbitanOleate )	Olivem 1000 (Polyglyceryl-3 MethylglucoseDistearate )	Montanov 202 (ArachidylAlcohol, BehenylAlcohol, ArachidylGlucoside )
<b>Зовнішній вигляд</b>	Кремowo-білі пластинки	Тверді пластівці білого або ж сірувато-бежевого кольору	Гранули білого кольору
<b>Температура плавлення</b>	70 °C	60°C -75°C	74-78 °C
<b>pH при якому стабільний</b>	4,5-8,5	5-7	6,2
<b>Значення ГЛБ</b>	12	12	8,3
<b>Рекомендована концентрація</b>	3-5 %	4 – 5%	1 – 5%

**Висновки до розділу 1**

1. Опрацьовано дані літературних джерел щодо етіології та патогенезу АД.
2. Проведено аналіз ринку м'яких лікарських засобів для нашкірного застосування при АД.
3. Розглянуто ЛФ, які використовуються для лікування дерматиту, охарактеризовано АФІ та допоміжні речовини в складі м'яких лікарських і косметичних засобів.

## РОЗДІЛ II

### ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Обґрунтування етапів експериментальних досліджень

Під час виконання кваліфікаційної роботи ми використовували загальноприйняті алгоритми пошуку і розробки нових ЛЗ та косметичних засобів (КЗ) з пружно-пластичним дисперсійним середовищем.

Для досягнення поставленої мети, а саме розробки емульсійної основи і використання її у складі крему для лікування АД у дітей. Об'єктами експерименту були «зелені» емульгатори, а також АФІ та допоміжних речовин (ДР), які безпечні і дозволені до застосування у педіатрії.

План розробки та дослідження основи включав у себе декілька пунктів, зокрема:

- Вивчення етіології та патогенезу АД;
- Маркетингові дослідження з підтвердженням актуальності розробки крему для лікування дітей з АД;
- Розробка оптимального складу емульсійної основи з використанням «зелених» емульгаторів;
- Опрацювання лабораторної технології та розробка ЛЗ;
- Контроль якості (органолептичні, фізико-хімічні властивості).

Дослідження згідно плану дає можливість розробити ефективний та безпечний крем на емульсійній основі для нашкірного застосування при АД.

#### 2.2 Об'єкти дослідження

Характеристика діючих і допоміжних речовин:

**Вода очищена** (Aqua purificata, ДФУ 2.0, Том 2, ст. 129–132)) – безбарвна та прозора рідина, без запаху і смаку. Брутто формула:  $H_2O$ . Молекулярна маса 18,02. Отримується з води питної шляхом дистиляції, зворотного осмосу, йонного обміну чи іншим шляхом. Має такі стандартні показники (за ДФУ): рН

5,0-7,0, нітрати – не більше 0,00002%, алюміній – не більше 0,000001 % , важкі метали – не більше 0,00001 %. Використовується як розчинник [22].

**Олія персиковара фінована** (*Persicae oleum raffinatum*) – прозора рідина світло жовтого кольору зі слабким характерним запахом і смаком. Персикову олію отримують методом холодного пресування із стиглого насіння плодів *Persica vulgaris* L. Олія має такі стандартні показники: густина 0,917 г/см<sup>3</sup>, розчинна в етиловому спирті, ефірі та хлороформі. Не висихає на повітрі, при температурі –10°C не застигає, залишається рідкою та прозорою. Йодне число 96-103, кислотне число не більше 1. Використовується в складі м'яких лікарських та косметичних засобів (МЛЗ, КЛЗ) як стандартний компонент маzewої основи[22].



**Масло каріте, масло ши** (*Shea Butter, Butyrospermum parkii oil*) – м'яка або тверда (в залежності від температури) жирна маса білого або жовтуватого кольору з слабким приємним запахом. Отримують із плодів *Vitellaria paradoxa* (*Butyrospermum parkii*). Масло ши складається з тригліцеридів жирних кислот. Температура плавлення – 34-42 °С, густина - 0,885-0,925 г/см<sup>3</sup>. Використовується в технології м'яких ЛЗ і КЗ як зволожувальний компонент масляної фази.



**Віск білий бджолиний (White beeswax, Cera alba)** – напівпрозорі білі або жовті гранули без смаку з слабким характерним запахом бджолиного воску. Складається в основному з суміші ефірів одноатомних спиртів і еткрифікованих жирних кислот. Температура плавлення - 61-65 °С, густина - 0,95–0,96 г/см<sup>3</sup> , йодне число — 8-11. Розчинний в оліях, 95% етиловому спирті, хлороформі, не розчинний у воді. У складі МЛЗ та КЗ використовується як загущувач і стабілізатор в емульсіях різного типу [14].



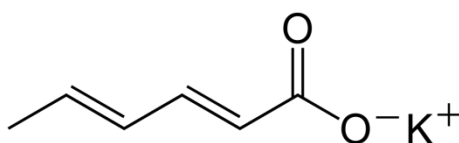
**Вазелін (Vaselinum album)** – м'яка напівпрозора маса білого кольору, яка в розплавленому стані здатна злегка флуоресцювати при денному світлі. Немає запаху і смаку. Є продуктом переробки нафти і складається з різних фракцій вуглеводнів з загальною формулою  $C_nH_{2n+2}$ . Розчинний у бензині, ефірі і гексані, не розчинний у воді, 95% етиловому спирті, ацетоні та гліцерині. Температура плавлення 38-60 °С, густина при 60 °С – 0,815-0,880 г/см<sup>3</sup>. У технології ЛЗ використовується у складі гідрофобнихмазевих основ у різних концентраціях [23].



**Ланолін безводний (Anhydrous lanolin, Lanolinum unhydricum)** – в'язка жирна маса жовтого або коричневого кольору з характерним запахом. Ланолін – це віск тваринного походження, а саме, продукт, отриманий із шерсті овець. Пізніше він проходить процес зневоднення. Розчинний в бензині, хлороформі, ацетоні, погано розчинний в воді, 95% етиловому спирті. Температура плавлення 36-42 °С, густина при кімнатній температурі – 0,94 г/см<sup>3</sup>. У технології ЛЗ та КЗ застосовується як зволожуючий, емульгувальний компонент, а також як складник гідрофобної маzewої основи [14].



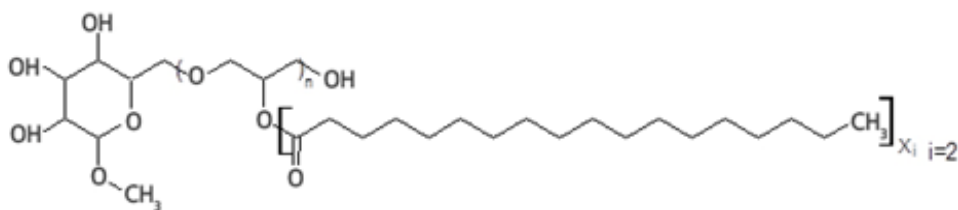
**Калію сорбат (Potassium Sorbate, ЄФ, БрФ)**– білі дрібні гранули або порошок без запаху, добре розчинний у воді. Брутто формула :  $C_6H_7KO_2$ . Молекулярна маса 150,2. Температура плавлення – 270 °С, густина – 1,363 г/см<sup>3</sup>, стабільний при рН 2-6,5. В технології ЛЗ застосовується як консервант. Використовується в малих концентраціях (<1%) [24].



**Емульгатор №1, віск неіонний емульгувальний** (Nonionic emulsifying wax, Emulsifying wax) – воскоподібні тверді пластівці білого або сіруватого кольору з слабким специфічним запахом. Згідно Британської фармакопеї 2004, цей емульгатор отримують шляхом сплавлення цитостеарилового спирту та макроголового цитостеарилового етеру, у співвідношенні 8:2 відповідно. Температура плавлення 48-44°C, рН 3-12. Рекомендована концентрація 2-10%. Використовується для стабілізації емульсій типу олія в воді з широким спектром рН [25].

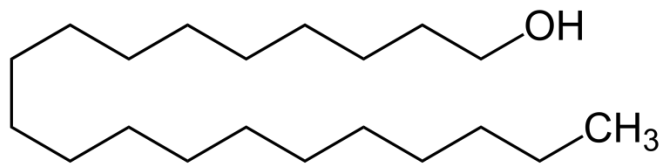
**Емульгатор Т-2** - (Polysorbate-80) – пластинки або порошок від білого до світло коричневого кольору з слабким специфічним запахом. Складається з суміші складних ефірів жирних кислот і полімерів гліцерину. ГЛБ – 5, температура плавлення 45 °С. Рекомендована концентрація 1-10%. Використовується для утворення гідрофобних основ, в тому числі емульсій типу вода в олії [25].

**Емульгатор Planta M** ((Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate, ЄФ, USP 31/NF 26) – воскоподібні пластинки кремово-білого кольору без запаху. Неіонний емульгатор для емульсій типу олія в воді, стійкий до перепаду температур. ГЛБ – 12, температура плавлення 70 °С, рН 4,5-8,5. Рекомендована концентрація 3-5 % [26].



**Емульгатор Montanov 68** (CetearylAlcohol, CetearylGlucoside, Seppic, Italy) – гранули білого або молочного кольору. Неіоногенний емульгатор, який використовується для утворення емульсій типу о/в. ГЛБ – 9, температура плавлення 75 °С, рН 3-9. Рекомендована концентрація 1-5 % [25].

**Емульгатор Montanov 202** (Arachidyl Alcohol, Behenyl Alcohol, Arachidyl Glucoside (USP 31/NF 26) – гранули білого кольору. ГЛБ – 8,3, температура плавлення 74-78 °С, рН 6,2. Рекомендована концентрація 1-5 % [26].



**Емульгатор Olivem 1000** (Cetyl Oleate, Sorbitan Oleate, USP 31/NF 26) – світлосірі або білі пластинки. ГЛБ – 12, температура плавлення – 60°C -75°C, рН – 5-7. Рекомендована концентрація – 4-5 % [26].

### 2.3 Методи дослідження

#### Маркетингові дослідження

Дослідження полягали у вивченні ринку засобів для лікування АД у дітей. Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням пакету прикладних програм Windows – MS Exel 2010.

#### Органолептичні показники

Контролюючи органолептичні показники, звертали увагу на колір, запах та консистенцію. Для цього ми переглядали мазки емульсійної основи готового засобу, нанесені на предметне скельце або аркуш білого паперу шаром 2-4 см.

#### Визначення однорідності

Визначення проводиться згідно методики, описаної в ДФУ 2.0. Взнявши по 4 проби (20-30 мл) кожного зразка, дві з них ми розмащували на предметному склі і щільно притискали до утворення плями діаметром 20 мм. Одержані проби розглядали на відстані 30 см неозброєним оком. Зразок вважався однорідним у випадку, якщо в усіх чотирьох пробах не було видимих часток, сторонніх включень та ознак фізичної нестабільності (коагуляція, агрегація і коалесценція). Якщо одна з чотирьох проб не пройшла випробовування, то визначення проводиться додатково ще на 8 пробах, які повинні витримати тест [15].

#### Визначення термостабільності. ДСТУ 4765:2007

П'ять зразків емульсійної основи (по 8-10 мл) помістили в скляні пробірки і поставили в термостат на 7 днів за температури  $42,5 \pm 2,5$  °C. Після цього зразки перенесли в холодильник також на 7 днів за температури  $6 \pm 2$  °C. Потім пробірки

з досліджуваною основою залишили на 3 дні за кімнатної температури. Випробовування можна вважати пройденим, якщо ні в одній з пробірок не спостерігали розшарування емульсії на одну і масляну фазу [27].

#### Визначення колоїдної стабільності. (ДСТУ 29188.3-91)

Визначення проводиться за допомогою центрифуги та скляних пробірок об'ємом 15 мл, секундоміра, термометра і водяної бані. Пробірки заповнювали приблизно на 2/3 об'єму досліджуваними зразками емульсійної основи, зважуючи кожну з точністю до 0,01 г, так щоб різниця у масі пробірок складала не більше 0,02 г. Далі досліджувані зразки ставили на водяну баню з температурою  $42,5 \pm 2,5$  °C на 20 хвилин, після витерши насухо, пробірки поміщали в гнізда центрифуги. Центрифугування проводили зі швидкістю 6000 об/хв протягом п'яти хвилин. Вважається, що зразок пройшов випробовування, якщо в пробірках не виявили слідів розшарування [27].

#### Визначення рН (ДФУ II вид., 2.2.3, том.1, стор. 51-52)



Визначення рівня рН зразків емульсійної основи визначали потенціометрично, згідно методик, описаних в ДФУ 2.0, Том 1. Для дослідження використовували рН-метр «рН-150 МИ», попередньо відкалібрований згідно вимог ДФУ 2.0. Визначення проводили за кімнатної температури (20-25°C). Для визначення рН спершу приготували 10% водні зразки досліджуваних емульсійних основ: 1,0 г зразка, помістили в конічну колбу на 50 мл, додали 10 мл води очищеної і перемішували скляною паличкою до однорідності. Випробовування проводили 5 разів з новими порціями зразків [15].

Визначення ступені дисперсності мікроскопічним методом (ДФУ II вид., п. 2.9.37, том 1, стор. 481)

Це дослідження проводилося методом оптичної мікроскопії згідно методик, описаних в ДФУ 2.0. Для визначення використовували лабораторний прямий мікроскоп ZEISS PrimoStar 3 з вмонтованою камерою. З середньої проби емульсійних основ брали наважку 0,05 г і поміщали в фарфорову чашку, де

додавали краплю 0,15% розчину метиленового синього і ретельно перемішували, а потім переносили на предметне скло. Пробу накривали покривним скельцем, фіксуючи його легким натисканням. Далі розглядали зразки під мікроскопом і фотографували [15].

Визначення структурної в'язкості (ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.2.8, ст. 56–57).

Для дослідження використовували метод ротаційної віскозиметрії, описаний в ДФУ 2.0, Том 1. Визначення проводили за допомогою ротаційного віскозиметра Брукфільда MYR VR300 (модель V2R, виробник ViscotechHispania). Досліджування проводилося за кімнатної температури. Наважку зразка (50,0 г) поміщали в склянку, опускали туди шпindel R3 і фіксували покази віскозиметра [15].

Біофармацевтичні дослідження

Це дослідження полягає у визначенні ступеня вивільнення АФІ з носія емульсійної основи.

Спочатку готують агаровий гель (2%) та агарові пластинки з використанням чашок Петрі. Розраховану кількість агару заливають холодною водою очищеною і залишають для набухання. Через 30 хвилин агар нагрівають до кипіння, доводять водою до потрібної ваги та додають 5% реактиву (10% розчин ферум III хлориду). Готовий агаровий гель розливають в чашки Петрі двома порціями по 10 і 15 мл відповідно з перервою в 20 хвилин для застигання. Після застигання першої порції на поверхні агару поміщають 3 пластмасові циліндри і заливають другий шар агару і залишають на 20 хвилин після чого виймають циліндри.

Для визначення швидкості вивільнення АФІ до основи додають 0,5 г настойки софори японської. Основу в однаковій кількості поміщають в лунки агарового гелю в чашку Петрі. Для дослідження кожного зразка, основу поміщають в мінімум 6 лунок. Чашки Петрі підписують і ставлять у термостат на 60 хвилин. Лікарська речовина, вивільняючись із мазі, дифундує в агаровий гель, утворюючи з реактивом забарвлену зону. Через кожні 15 хвилин лінійкою вимірюють діаметр забарвленої зони. Результати вимірювань вносять в таблицю,



за даними якої будують калібрувальний графік і роблять висновок про ступінь вивільнення АФІ з емульсійної основи з різним складом [28].

## **Висновки до розділу 2**

1. Визначено методологію і складено план розробки емульсійної основи та крему для лікування АД в педіатрії.

2. Наведено об'єкти дослідження (вода очищена, олія персикова рафінована, масло каріте, віск білий, вазелін, ланолін безводний, калію сорбат, емульгатор №1 та Т-2, а також «зелені» емульгатори (Planta M, Montanov 68 і 202, Olivem 1000) та їх короткий опис.

3. Представлено методики маркетингових, фізико-хімічних, фармакотехнологічних і біофармацевтичних досліджень для об'єктивного вивчення властивостей досліджуваних зразків.

## РОЗДІЛ III

### РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬСІЙНОЇ ОСНОВИ КРЕМУ З ВИКОРИСТАННЯ «ЗЕЛЕНИХ» ЕМУЛЬГАТОРІВ

#### 3.1 Обґрунтування вибору типу основи для м'якої лікарської форми, призначеної для місцевого застосування при atopічному дерматиті

Важливим критерієм у ході фармацевтичної розробки м'яких ЛФ є здатність основи бути активним носієм АФІ і біологічно активних речовин (БАР). Тип основи ЛФ з пружно-пластичним дисперсійним середовищем виявляють специфічний вплив на швидкість вивільнення речовин з різними фізико-хімічними властивостями. Вивільнення АФІ з гідрофобних, гідрофільних і дифільних носіїв м'яких ЛФ вивчають біофармацевтичними методами *in vivo* та *in vitro*.

Тому на першому етапі експерименту було проведено дослідження з вибору оптимального носія ЛФ, що розробляється, біофармацевтичним методом агарових пластинок (метод описано в Розділі 2). Для цього виготовляли зразки основ м'яких ЛФ, які наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Рецептура досліджуваних основ**

№ основи	Основа – носій	Склад основи	Кількість, г
1	Гелева основа	КарбополUltrez 10 Триетаноламін Вода очищена	1,0 0,5 До 100,0
2	Абсорбційна основа	Вазелін Ланолін безводний	80,0 20,0
3	Емульсійна основа в/м (Кутумової)	Вазелін Емульгатор Т – 2 Вода очищена	60,0 10,0 30,0
4	Емульсійна основа м/в	Олія персикова Емульгатор № 1 Вода очищена	20,0 8,0 До 100,0

Мазеві основи готували відповідно до технології, наведеної у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Технологія приготування досліджуваних основ**

№ основи	Основа	Технологія приготування
1	Гелева основа	У скляну підставку відмірюють 98,5 мл води очищеної. На лабораторних вагах Днепровес ФЕН – С 2003 відважують 1,0 г карбополу Ultrez 10. Карбопол насилають тонким шаром на воду для набухання, перемішуючи електричною мішалкою 15 – 30 хвилин. Після цього дисперсію карбополу нейтралізують, додаючи по краплях триетаноламін.
2	Абсорбційна основа	На лабораторних вагах Днепровес ФЕН – С 2003 зважують 80,0 вазеліну та 20,0 ланоліну безводного, сплавляють при нагріванні. Залишають до повного охолодження.
3	Емульсійна основа в/м (Кутумової)	На лабораторних вагах Днепровес ФЕН – С 2003 зважують вазелін та емульгатор, воду відміряють за допомогою мірного циліндру. На водяній бані сплавляють емульгатор Т-2 з вазеліном, додають частинами попередньо нагріту (65 – 70 °С) воду очищену, при перемішуванні та продовжують гомогенізувати до охолодження й утворення однорідної маси.
4	Емульсійна основа м/в	На лабораторних вагах Днепровес ФЕН – С 2003 зважують олію персикову та емульгатор, воду відміряють за допомогою мірного циліндру. На водяній бані сплавляють емульгатор № 1 з персиковою олією. Частина води очищеної (приблизно 30%) нагрівають до температури 85-90 °С і додають до масляної фази, інтенсивно перемішуючи (утворення первинної емульсії). До готової первинної емульсії додають решту води очищеної (65 – 70 °С), продовжуючи гомогенізувати до повного охолодження і утворення однорідної кремоподібної маси.

До готової основи (90,0 г), після приготування було додано при активному перемішуванні 10,0 г настойки софори японської (10%). Кожен тип мазі з доданою ЛР, у кількості 0,5 г поміщають в три лунки окремих чашок Петрі.

Підписані чашки Петрі ставимо в термостат на 1 годину і кожні 15 хвилин робимо заміри діаметру забарвленої зони[28]. Результати вимірювань записуємо у таблицю (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Залежність діаметру забарвленої зони від часу проведення дослідження**

Досліджувана мазь	№ лунки	Діаметр забарвленої зони, мм			
		15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Мазь з карбополовою основою	1.1	22	27	37	47
	1.2	22	28	38	46
	1.3	22	28	34	45
	1.4	23	28	35	46
	1.5	21	27	36	45
	1.6	22	28	38	47
	Середнє значення	22	27,6	36,3	46
	Середня помилка	± 0,58	± 0,81	± 2,29	± 1,16
Мазь з адсорбційною основою	2.1	15	17	22	26
	2.2	15	18	22	26
	2.3	16	19	23	28
	2.4	14	17	22	27
	2.5	16	19	23	26
	2.6	16	18	22	27
	Середнє значення	15,3	18	22,3	26,6
	Середня помилка	± 1,16	± 1,16	± 0,76	± 1,16
Мазь з основою Кутумової в/м	3.1	14	17	19	22
	3.2	13	15	17	21
	3.3	13	15	17	20
	3.4	13	16	18	21
	3.5	14	15	17	20
	3.6	13	16	18	22
	Середнє значення	13,3	15,6	17,6	21
	Середня помилка	± 0,76	± 1,16	± 1,16	± 1,16
Мазь з емульсійною основою в/м	4.1	18	23	28	35
	4.2	17	23	27	35
	4.3	17	23	29	38
	4.4	17	22	27	35
	4.5	17	22	28	36
	4.6	16	23	29	37
	Середнє значення	17	22,6	28	36
	Середня помилка	± 0,58	± 1,16	± 1,16	± 1,74

Вивільняючись із мазевого носія, ЛР дифундує в агаровий гель і взаємодіє з реактивом, змінюючи забарвлення зони біля лунки. (рис. 3.1.).

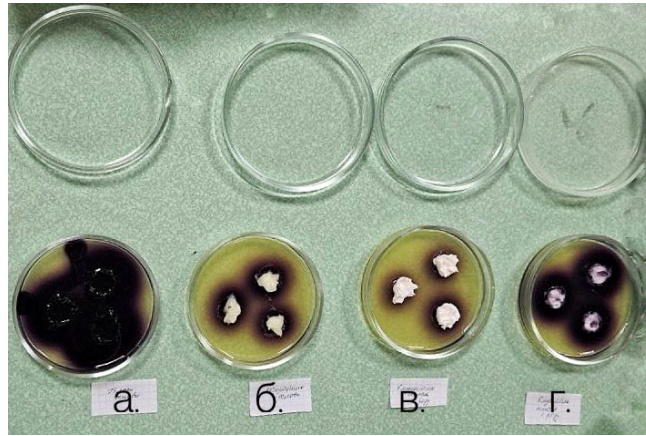


Рис. 3.1 Дослідження з вибору оптимального носія ЛФ (60 хвилин): а – карбополова основа, б – адсорбційна основа, в – основа Кутумової в/м, г – емульсійна основа м/в

Результати біофармацевтичних досліджень, зображені на рис. 3.2. показали, що досліджувані основи по-різному вивільняють ЛР.

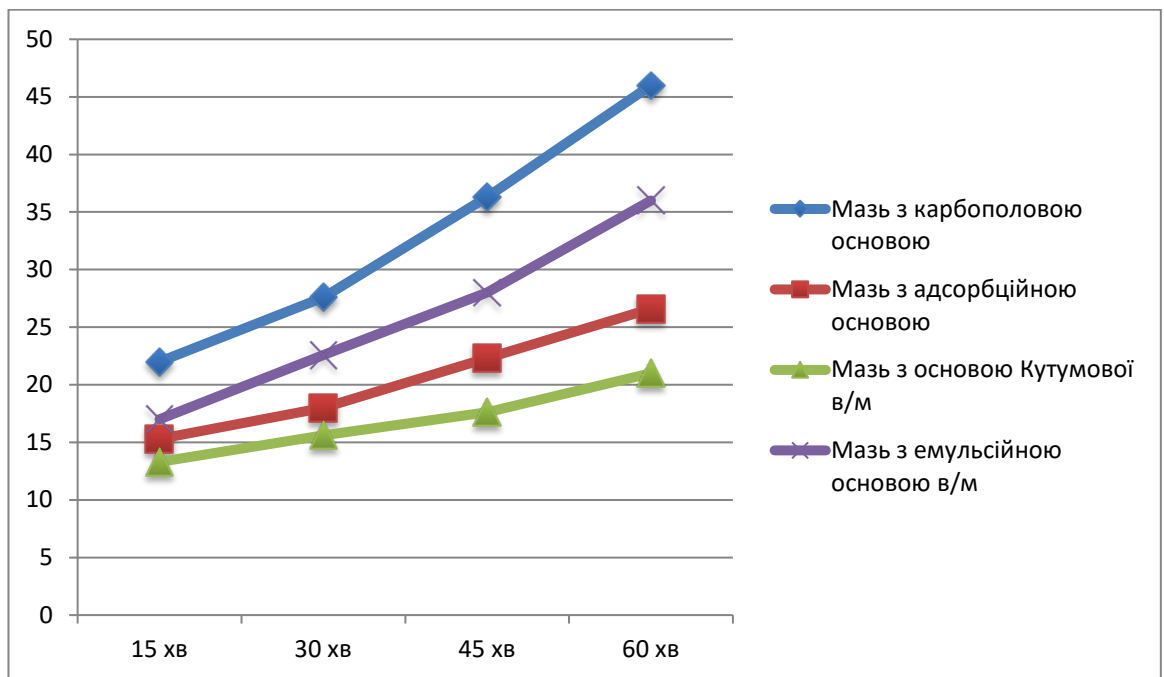


Рис. 3.2 Калібрувальний графік залежності діаметру забарвленої зони залежно від часу

Протягом усього дослідження найменші діаметри забарвлених зон, а саме 13,3 і 21 мм, спостерігалися в мазі з основою Кутумової в/о. Для адсорбційної основи діаметр забарвленої зони змінився від 15,3мм (15 хв втримування у термостаті) до 26,6мм (1 година у термостаті), що свідчить про середню здатність вивільняти ЛР. Діаметр забарвлених зон від початку до кінця дослідження змінився для

емульсійної основи о/в – від 17 до 36 мм, а для карбополової основи – від 22 до 46 мм, що свідчить про високу біодоступність цих основ.

Отримані результати засвідчили, що мазеві основи з гідрофобними носіями мають нижчу здатність вивільняти ЛР порівняно з гідрофільною й емульсійною (масло/вода) основами.

### **3.2. Розробка складу модельних зразків емульсійних основ і дослідження їх фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей.**

При розробці крему для atopічної шкіри, особливу увагу слід звернути на розробку емульсійної основи типу масло/вода. Така основа володіє низкою переваг:

- легко розподіляються і всмоктуються;
- не залишають жирного, липкого сліду на шкірі;
- легко видаляються із шкіри (при необхідності);
- можливість введення в основу як гідрофільних, так і гідрофобних ЛР;
- екструзивність (здатність легко видалятися з упакування).

Важливими компонентами в емульсійних основах є стабілізатори гетерогенної системи, серед яких емульгатори і загущувачі-гелеутворювачі [25]. Вибір номенклатури і концентрації емульгатора є важливим етапом експериментальних досліджень. Відповідно, для розробки формули основи крему ми опрацювали 8 експериментальних модельних зразків, які відрізнялися якісним і кількісним складом емульгаторів (табл.3.4). Для утворення емульсійної системи ми використовуємо «зелені» емульгатори: Montanov 68, Montanov 202, Planta M та Olivem 1000. Формоутворювальними речовинами масляної фази було обрано олію персикову (15 %), масло ши (5 %) і віск білий бджолиний (5 %). Частка масляної фази в експериментальних зразках становила 25 %. Концентрацію допоміжних інгредієнтів обирала за літературними даними [29].

## Зразки модельних рецептур емульсійних основ крему (на 100 г)

№ з/п	Назва компонента	Кількість компонентів, г							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Олія персикова	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	20,0	15,0
2	Масло ши	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	15,0	5,0
3	Віск бджолиний	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4	Емульгатор <i>Planta M</i>	3,0	5,0						
5	Емульгатор <i>Olivem 1000</i>			5,0	10,0				
6	Емульгатор <i>Montanov 68</i>					5,0	10,0		
7	Емульгатор <i>Montanov 202</i>							3,0	5,0
8	Калію сорбат	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
9	Вода очищена	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100

Всі зразки оцінювали за такими показниками якості: органолептичний контроль, однорідність, колоїдна і термостабільність, дисперсність часток емульсійної системи, ступінь вивільнення *in vitro*. Методи досліджень описано у розділі 2.

Результати оцінки таких органолептичних показників як консистенція, колір, запах та однорідність зразків емульсійних основ наведено в табл. 3.5.

Зразки № 2, 4 і 6 виявили кращі органолептичні властивості порівняно із зразками № 1, 3, 5 і 7, які виявились занадто рідкі для обраної нами ЛФ, також експериментальні зразки № 7 і 8 мали неоднорідну консистенцію та дрібні

включення у вигляді крупинок, що свідчить про недостатні емульгувальні властивості емульгатора Montanov 202 у низьких концентраціях.

Таблиця 3.5

### Оцінка органолептичних властивостей емульсійних основ

№ основи за/п	Органолептичні властивості			
	Зовнішній вигляд	Однорідність	Колір	Запах
1	Консистенція рідкої емульсії	Однорідна, без включень	Білий	Нейтральний, характерний для інгредієнтів основи
2	Кремоподібна консистенція	Однорідна, без включень	Білий	Нейтральний, характерний для інгредієнтів основи
3	Консистенція рідкої емульсії	Однорідна, без включень	Білий	Нейтральний, характерний для інгредієнтів основи
4	Кремоподібна консистенція	Однорідна, без включень	Білий	Нейтральний, характерний для інгредієнтів основи
5	Консистенція рідкої емульсії	Однорідна, без включень	Білий	Нейтральний, характерний для інгредієнтів основи
6	Кремоподібна консистенція	Однорідна, без включень	Білий	Нейтральний, характерний для інгредієнтів основи
7	Консистенція рідкої емульсії	Неоднорідна, наявні включення у вигляді дрібних крупинок	Білий	Нейтральний, характерний для інгредієнтів основи
8	Кремоподібна консистенція	Неоднорідна, наявні включення у вигляді дрібних крупинок	Білий	Нейтральний, характерний для інгредієнтів основи

Наступним етапом дослідження стало вивчення дисперсності часток мікроскопічним методом (див. розділ 2). Мікрофотографії досліджуваних зразків наведено на рис. 3.3.



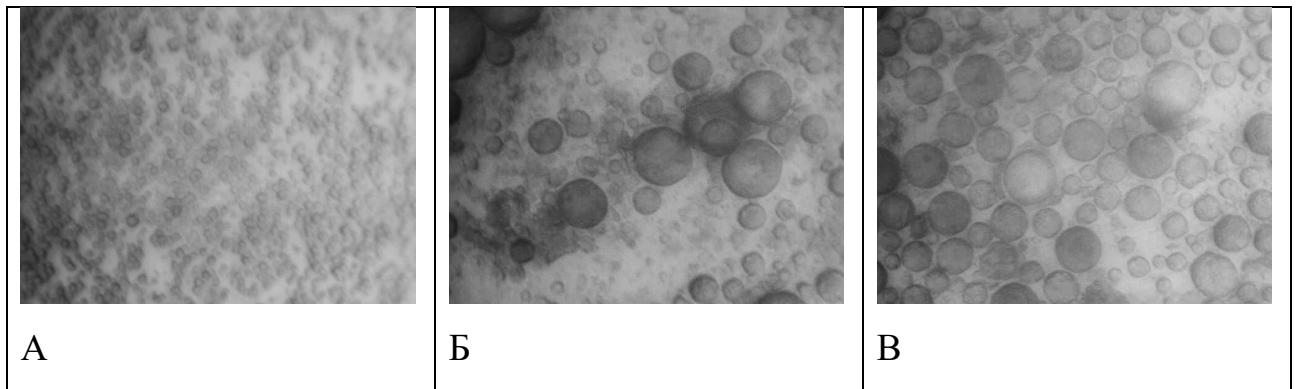


Рис. 3.3 Результати мікроскопічних досліджень емульсійних основ: а – зразок №2; б – зразок № 4; в – зразок № 6

У результаті дослідження дисперсності часток емульсійної основи було виявлено, що зразки №2 (з емульгатором Planta M) та №6 (з емульгатором Montanov 68) характеризуються однорідним розподілом часток внутрішньої фази, порівняно із зразком №4 (з емульгатором Olivem 1000).

Зразки №2 і №6, які виявили кращі органолептичні властивості та показали кращі результати при проведенні мікроскопічного аналізу було допущено до наступних випробувань. Результати наведено у табл. 3.6.

Обидві емульсійні основи пройшли дослідження рН, яке є важливим показником якості ЛЗ та КЗ для зовнішнього застосування у дітей. Значення рН визначали потенціометричним методом, згідно методик описаних у ДФУ 2.0 (див. розділ 2). В результаті досліджень, було виявлено, що рН основи з емульгатором Planta M і Montanov 68 лежить у межах 6,0 – 7,0 і є оптимальним для обраної нами ЛФ.

Ще одним важливим показником, який впливає на вибір носія мазевої основи з пружно-пластичним дисперсійним середовищем є колоїдна та термостабільність (методи описані у розділі 2). Термостабільні ЛЗ здатні протидіяти негативному впливу від перепаду температур, а отже не змінювати свої фізико-хімічні властивості в несприятливих температурних режимах. Колоїдна стабільність полягає в збереженні стану ЛЗ (відсутність розшарування) при струшуванні. Зразок №2 і №6 пройшли ці випробування і показали стабільний результат.

Наступним обов'язковим етапом дослідження якості модельних зразків емульсійної основи було визначення структурної в'язкості. Метод ротаційної віскозиметрії застосовували для вивчення реологічних властивостей м'яких ЛКЗ (ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.2.10, ст. 58–60). У дослідженнях використовували ротаційний віскозиметр Брукфільда MYR VR300, модель V2R, виробник Viscotech Hispania.

Структурна в'язкість ( $\eta$ ) зразка №2 становить  $5800 \pm 10$  мПа·с, а зразка №6 –  $21600 \pm 30$  мПа·с. Норма для обраної нами ЛФ лежить у межах від 2000 до 10000 мПа·с, тому кращим для продовження нашої розробки виявився зразок №2 (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

### Результати випробувань зразків емульсійної основи №2 та №6

Вид дослідження	Результати дослідження	
	Зразок №2 (з емульгатором Planta M 5%)	Зразок №6 (з емульгатором Montanov 68 10%)
Визначення показника рН	$6,6 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,4$
Визначення термостабільності	Візуально стабільний Кремаж 0 мл	Візуально стабільний Кремаж 0 мл
Визначення колоїдної стабільності	Візуально стабільний Кремаж 0 мл	Візуально стабільний Кремаж 0 мл
Визначення структурної в'язкості	$5800 \pm 10$ мПа·с	$21600 \pm 30$ мПа·с

Останнім етапом дослідження стало вивчення процесу вивільнення АФІ залежно від складу емульсійної основи, яке проводили біофармацевтичним методам *in vitro* (див. розд. 2). У цьому випробовуванні були використані зразки № 2 і 6 (рис. 3.4.), оскільки вони виявили найкращі результати в попередніх випробуваннях, а також щоб показати, що різний склад неоднаково впливає на вивільнення ЛР з основи (зразки відрізняються номенклатурою і концентрацією емульгатора).

Результати дослідження, які проводили протягом 1 години, записували до табл. 3.7 кожні 15 хвилин.

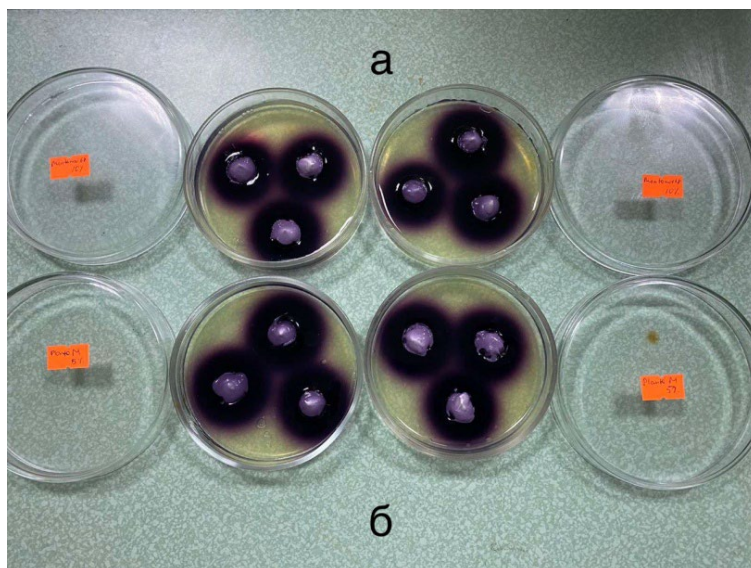


Рис. 3.4 Дослідження з вибору оптимального носія ЛФ: а – основа з емульгатором Montanov 68 10%, б – основа з емульгатором Planta M 5%

Таблиця 3.7

**Залежність діаметру забарвленої зони від часу проведення дослідження**

Досліджувана мазь	№ лунки	Діаметр забарвленої зони, мм			
		15 хв	30хв	45 хв	60 хв
Емульсійна основа з емульгатором Montanov 68 10%	1.1	18	24	33	41
	1.2	18	25	32	41
	1.3	19	26	33	42
	1.4	18	24	33	42
	1.5	19	26	32	44
	1.6	20	26	33	43
	Середнє значення	18,6	25,2	32,6	42,2
	Середня помилка	± 1,16	± 1,45	± 0,81	± 1,57
Емульсійна основа з емульгатором Planta M 5%	2.1	22	29	36	46
	2.2	21	27	36	45
	2.3	23	28	38	47
	2.4	22	27	37	46
	2.5	22	29	37	46
	2.6	22	29	38	47
	Середнє значення	22	28,2	37	46,2
	Середня помилка	± 0,58	± 1,16	± 1,16	± 0,99

Згідно з результатами біофармацевтичного дослідження було побудовано калібрувальний графік (рис. 3.5), з якого видно, що емульгатори в складі емульсійної основи типу м/в, по-різному впливають на ступінь вивільнення ЛР з носія.

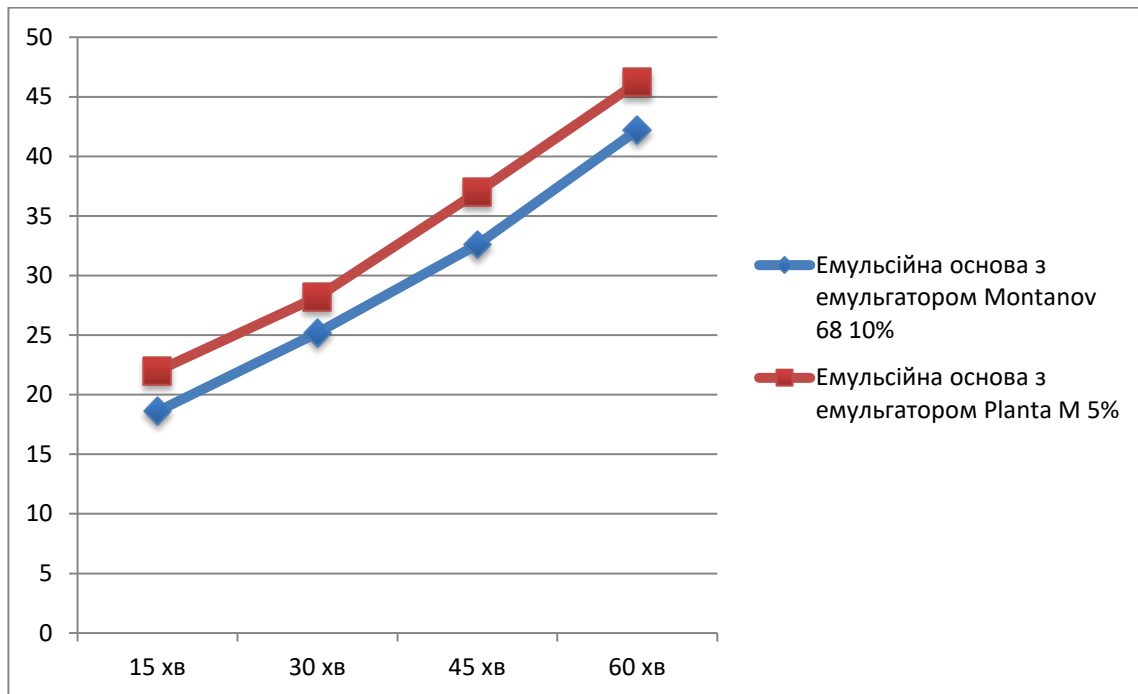


Рис. 3.5 Калібрувальний графік залежності діаметру забарвленої зони залежно від часу

Діаметр забарвлених зон від початку та до кінця дослідження змінився для емульсійної основи з емульгатором Montanov 68 з 18,6 мм до 42,2 мм, а в основи з емульгатором Planta M з 22 мм до 46,2 мм. Отримані результати свідчать про високу біодоступність для основи носія АФІ з використанням обох емульгаторів. Проте використання емульгатора Planta M у складі основи ЛФ з пружно-пластичним дисперсійним середовищем забезпечує ефективніше вивільнення АФІ і БАР, ніж Montanov 68.

Отже, в результаті оцінки якості експериментальних зразків емульсійних основ, за багатьма показниками (органолептичний контроль, колоїдна і термостабільність, дисперсність часток емульсійної системи та ступінь вивільнення *in vitro*) нами було обрано зразок зі складом №2 (табл. 3.8) для подальшого дослідження і розробки ЛЗ для лікування АД у дітей.

## Склад емульсійної основи

Компоненти основи	Кількість, г
Олія персикова	15,0
Масло Ши	5,0
Віск бджолиний	5,0
Емульгатор Planta M	5,0
Калію сорбат	0,2
Вода очищена	до 100,0

### 3.3 Опрацювання лабораторної технології емульсійної основи

Для опрацювання лабораторної технології емульсійної основи було обрано зразок №2.

Для вибору оптимального способу приготування основи користувалися методами прямого і зворотного емульгування, використовуючи різні способи гомогенізації, а саме ручне перемішування до повного охолодження та електричний змішувач МІ-2 з кількома діапазонами швидкостей (1 шв. – 1000 об./хв; 2 шв. – 2000 об./хв; 3 шв. – 3000 об./хв) протягом 20 хвилин.

Спосіб емульгування емульсії – один із важливих технологічних параметрів, що впливає на якість м'якого ЛЗ, а саме на ступінь дисперсності, однорідність часток олійної фази і біологічну дію [30].

Прямий метод емульгування емульсій першого роду полягає в додаванні усієї гідрофобної фази до половинної кількості води (гідрофільна фаза) для утворення первинної емульсії, далі поступово додають решту води і гомогенізують до повного охолодження. У випадку зворотного емульгування для утворення первинної емульсії частина води додається до гідрофобної фази, далі аналогічно прямому методу, додають решту води.

Для оцінки ефективності гомогенізації було проведено мікроскопічний аналіз зразків приготованих різними методами (рис. 3.6).

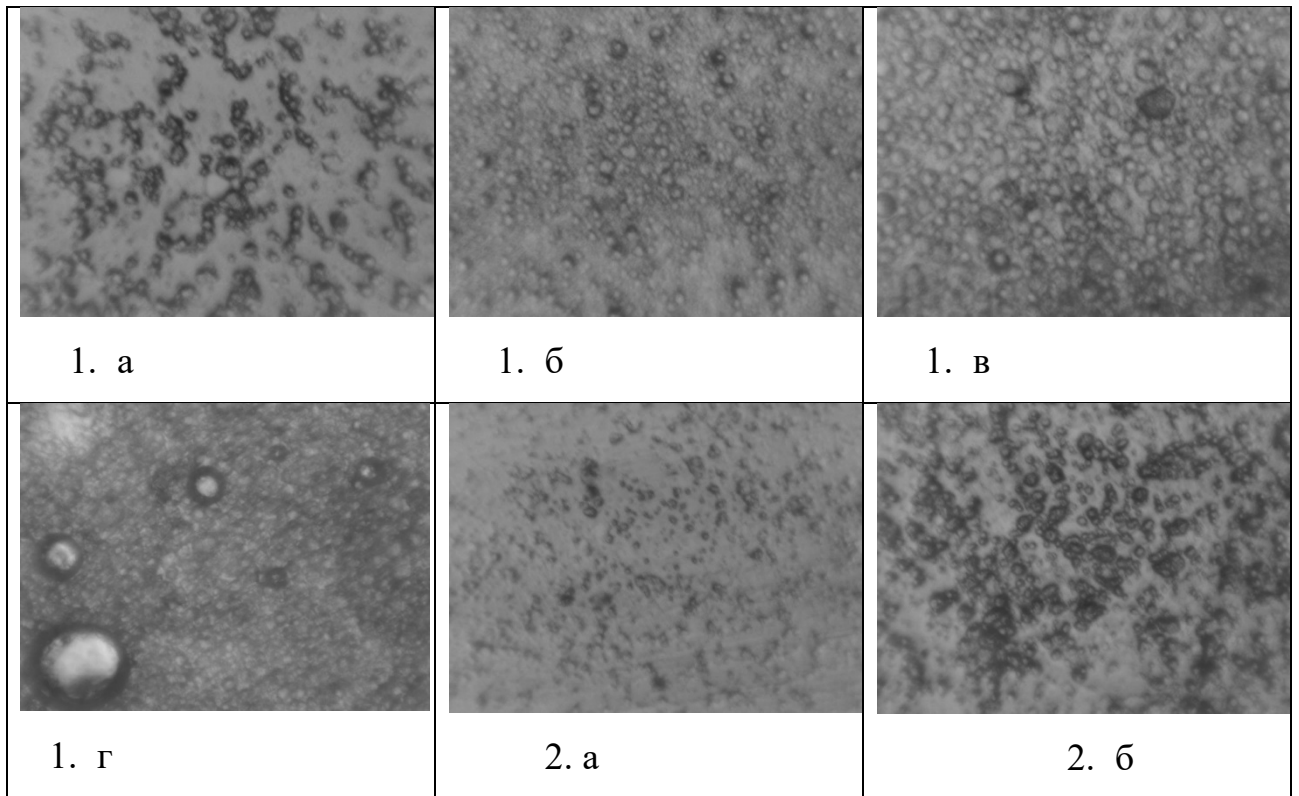


Рис. 3.6. Результати мікроскопічних досліджень зразків мазевої основи № 2, виготовленої різними методами: 1 – зворотне емульгування (а – вручну, б, в, г – з використанням змішувача МІ-2, режими швидкостей 1, 2,3 відповідно); 2 – пряме емульгування (а – вручну, б – з використанням змішувача МІ-2, 2-й режим швидкості)

За результатами експерименту однорідний розподіл часток однакового діаметру забезпечувався при використанні зворотного методу емульгування із застосуванням змішувача МІ-2 з другим режимом швидкості.

Технологічний процес виготовлення емульсійної основи складається з наступних стадій (рис. 3.7):

1. Підготовчі роботи (підготовка робочого місця, розрахунки, відважування і відмірювання складових інгредієнтів);
2. Приготування емульсійної основи (приготування масляної і водної фази, змішування фаз);
3. Фасування і оформлення до відпуску ЛЗ;
4. Контроль якості готового ЛЗ.



Рис. 3.7 Технологічна схема приготування емульсійної основи

### 3.4. Опрацювання промислової технології модельного складу крему для лікування atopічного дерматиту у дітей

За результатами опрацювання літературних даних, в якості активних інгредієнтів обрано алантоїн і сечовину.

Алантоїн – безбарвний дрібнокристалічний порошок без запаху, добре розчинний у гарячій воді, слабше у холодній. Цей компонент ЛЗ та КЗ пом’якшує роговий шар шкіри, сприяє відділенню відмерлих клітин, стимулює регенерацію тканин, а також чинить протизапальну дію [19]. Алантоїн є безпечним компонентом у складі засобів для дітей, оскільки не чинить місцево подразнювальної дії на шкіру та слизові оболонки.

Сечовина – білий дрібнокристалічний порошок добре розчинний у воді. Через свою низьку молекулярну масу здатна проникати в роговий шар шкіри, де чинить зволожувальну дію [31,32,33].

У складі засобів для дітей використовується у низьких концентраціях (до 10%). Розроблений склад крему наведено у табл. 3.5.

*Таблиця 3.5*

**Склад крему**

<b>Назва інгредієнту</b>	<b>Маса, г</b>
Алантоїн	5,0
Сечовина	5,0
Олія персикова	15,0
Масло Ши	5,0
Віск бджолиний	5,0
Емульгатор Planta M	5,0
Калію сорбат	0,2
Вода очищена	до 100,0

При опрацюванні технології крему, ми врахували, що алантоїн – речовина, що погано розчиняється у холодній воді, а згідно даних літератури, розчинність



сечовини при підвищені температури води зростає [34]. Тому обидві речовини слід розчинити у частині гарячої води (65 – 70 °С), яка буде використовуватись для розведення первинної емульсії.

Технологічний процес виготовлення крему для лікування atopічного дерматиту складається з 10 стадій, контроль якості проводиться на кожній із них:

1. Зважування компонентів,
2. Приготування масляної (гідрофобної) фази,
3. Приготування водної (гідрофільної) фази,
4. Приготування первинної емульсії,
5. Приготування розчину лікарських речовин,
6. Приготування вторинної емульсії,
7. Гомогенізація (до повного охолодження),
8. Фасування крему у баночки,
9. Пакування баночок крему у пачки,
10. Пакування пачок у ящики.

Обов'язково контроль якості проводиться і для готової продукції.

Технологічну схему виробництва крему для лікування atopічного дерматиту наведено на рис. 3.8.

Перед початком приготування (на стадії допоміжних робіт) обов'язково виконується підготовка приміщень, обладнання, персоналу, лікарських і допоміжних речовин.

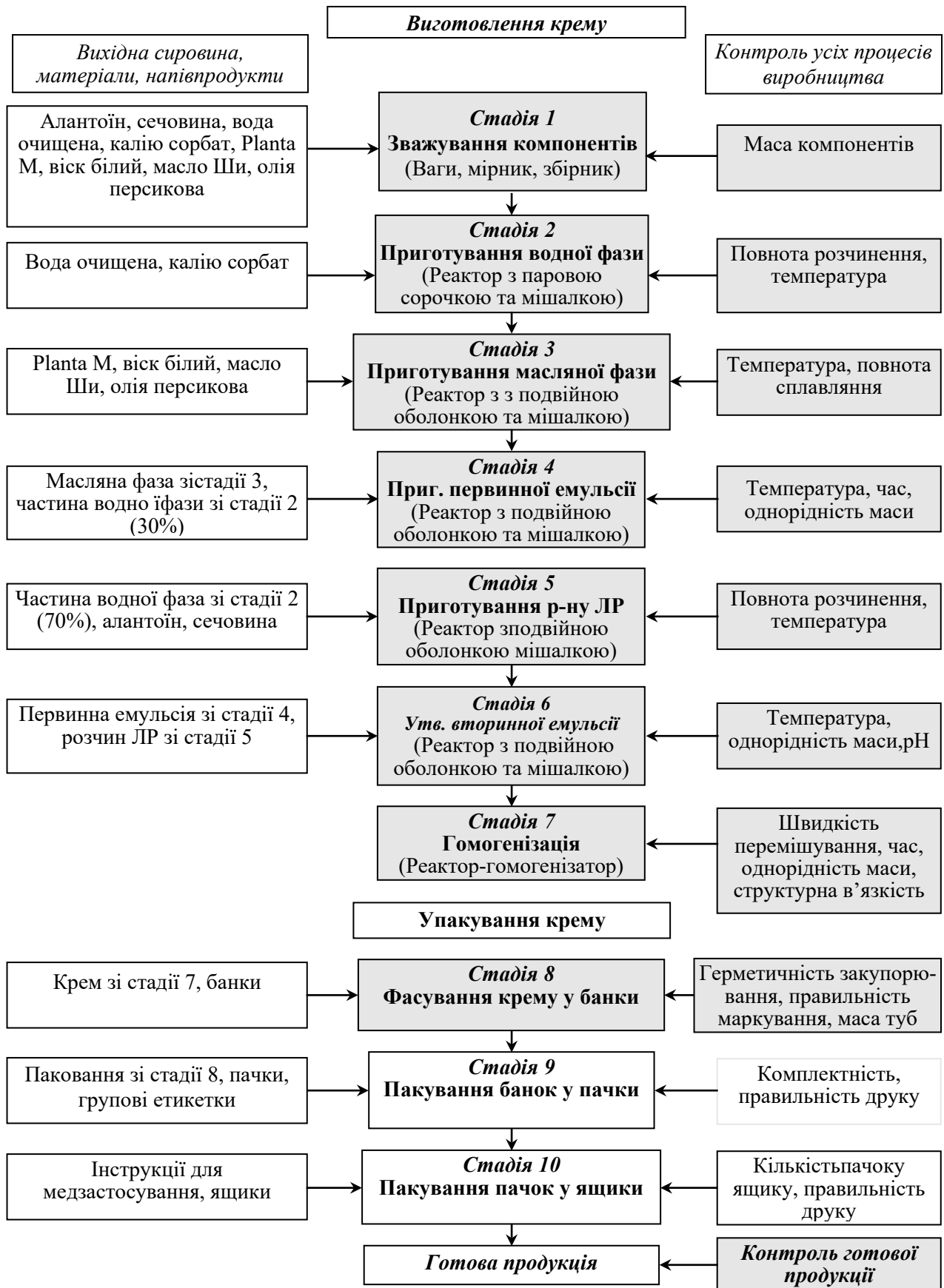


Рис. 3.8 Схема промислової технології виготовлення крему для лікування АД

### Висновки до розділу 3

1. Біофармацевтичним методом *in vitro* обґрунтовано вибір типу основи для м'якої ЛФ шляхом порівняння швидкості вивільнення ЛР з різних типів носіїв: гелевої, адсорбційної, емульсійної типу в/м і м/в. Встановлено, що основи з високим вмістом гідрофільного дисперсійного середовища володіють кращими біофармацевтичними властивостями.

2. Опрацьовано й одержано склад 8 зразків основи з різною концентрацією і номенклатурою «зелених» емульгаторів, а саме: Planta M (3 і 5%), Olivem 1000 (5 і 10%), Montanov 68 (5 і 10%) та Montanov 202 (3 і 5%). Вивчено органолептичні й фізико-хімічні властивості модельних зразків (зовнішній вигляд, однорідність, рН, колоїдна та термо-стабільність, дисперсність внутрішньої фази емульсії, біофармацевтичні властивості, структурна в'язкість), за якими відібрано оптимальний зразок для подальших досліджень наступного складу: олія персикова – 15,0; масло Ши – 5,0; віск бджолиний – 5,0; емульгатор Planta M – 5,0; калію сорбат – 0,2; вода очищена до 100,0.

3. Експериментально опрацьовано лабораторну технологію розробленої емульсійної основи, а саме: метод – зворотне емульгування, спосіб і швидкість перемішування – з використанням електричного змішувача при швидкості обертів 2000 об/хв. За результатами дослідження розроблено лабораторну блок-схему виготовлення носія м'якої ЛФ.

4. Теоретично обґрунтовано склад і опрацьовано блок-схему промислового виробництва крему, призначеного для застосування у педіатрії при АД.

## ВИСНОВКИ

У роботі представлено теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології емульсійного крему для лікування atopічного дерматиту у дітей.

1. Опрацьовані літературні джерела про етіологію і патогенез atopічного дерматиту, розглянуто лікарські форми, активні та допоміжні речовини, які використовують в терапії цього захворювання.

2. Проведено маркетинговий аналіз вітчизняного ринку препаратів для лікування atopічного дерматиту. У результаті аналізу виявлено доцільність розробки вітчизняного ефективного засобу для терапії АД.

3. Здійснено комплекс органолептичних, фізико-хімічних і технологічних досліджень, що дозволив розробити склад емульсійної основи, а саме: олія персикова – 15,0; масло Ши – 5,0; віск бджолиний – 5,0; емульгатор Planta M – 5,0; калію сорбат – 0,2; вода очищена до 100,0. Опрацьовано аптечну технологію основи.

4. Запропоновано кінцевий склад крему з алантоїном та сечовиною; опрацьовано промислову технологію ЛЗ і розроблено технологічну схему виготовлення крему, яка складається з таких стадій: підготовчі роботи, приготування масляної і водної фаз та введення до них АФІ, змішування фаз, фасування і оформлення до відпуску, контроль якості виготовленого ЛЗ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Атопічний дерматит». 2016. URL:  
[https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2016\\_670\\_akn\\_ad.pdf](https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2016_670_akn_ad.pdf)
2. Novak N., Bieber T., M.Leung D.J. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis / J. Allergy Clin. Immunol. 2003. Vol. 112(6). P. 128-139.
3. Охотнікова О. М, Яковлева Н. Ю. Атопічний дерматит у дітей: епідеміологія, етіологія, патогенез, клініка і діагностика. Журнал «Ліки України». 2018. № 217(1). С. 39-44.
4. Атопічний дерматит у дітей: діагностика, клініка, лікування , профілактика: навч.посіб. / С. М.Недельська, Т. Є. Шумна, В.І. Мазур та ін. Запоріжжя. 2014. 87 с.
5. Хегер Петер Г. Дитяча дерматологія / за ред. О. О. Кубанова, О. М. Львова. : Вид-во Панфілова; БІНОМ. Лабораторія знань, 2013. 648 с.
6. Бережний В. В. Атопічний дерматит у дітей: діагностика і лікування (лекція). Современная педиатрия. 2018. №4 (92). С.117–124.
7. Ведення атопічного дерматиту в практиці сімейного лікаря. Здоров'я України. 2018. № 22 (419). С. 39–43.
8. Мочульська О.М. Клінічна характеристика перебігу атопічного дерматиту залежно від ступеня тяжкості в різні вікові періоди у дітей на сучасному етапі / Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015. № 2. С. 43-47.
9. Беш Л. Атопічний дерматит у дітей: аналіз діагностичних і тактичних помилок. Здоров'я України. 2013. С. 52–53.
10. Січненко П.І. Атопічний дерматит у дітей: сучасні аспекти. Актуальні питання педіатрії: матеріали обласної науково-практичної конференції, м. Суми, 23 вересня 2010 р. Суми : СумДУ, 2010. С. 16-20.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги.

Атопічний дерматит: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04.07.2016 р. № 670.

12. Башура О. Г., Миргород В. С., Бобро С. Г. Дослідження ринку лікарських препаратів, які застосовуються для місцевого лікування дерматитів. Управління, економіка та забезпечення якості фармації. 2019. №3(59). С.50-56.

13. Заліська О. М., Максимович Н. М., Заболотня З. О. та ін.. Аналіз асортименту та доступності лікарських засобів, які використовуються для лікування атопічного дерматиту в Україні. Фармацевтичний журнал. 2022. №2. С. 25-37.

14. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua>. - Мазі

15. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т.1. 1128 с.

16. ДСТУ 2472:2006. Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення. Вид. офіц. Київ: Держспоживстандарт України, 2008. 70 с.

17. Болотна Л. А. Топічна кортикостероїдна терапія дерматоців долонно-підшовної локалізації / Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2007. № 3. С. 27-31.

18. Ceramides and barrier function in healthy skin / J. Mutanu Jungersted, L.I. Hellgren, J.K. Hogh et al. Acta Derm. Venereol. 2010. Vol. 4(90). P. 350-353.

19. Biological functions of allantoin / A.V. Shestopalov, T. P. Shkurat, Z. I. Mikashinovich. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2006. Vol. 15(4). P. 437–440.

20. Васильченко І.С., Боброва М.О., Семешко О.Я. Дослідження впливу композиції силіконів на фізико-хімічні та органолептичні властивості косметичних емульсій прямого типу. Вісник Херсонського національного технічного університету. 2023. №1(84). С. 98-106.

21. Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів / Воронов С. А., Стецишин Ю. Б., Панченко Ю.В. та ін. Вид-во «Львівська політехніка», 2010. 316 с.

22. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т.2. 724 с.

23. European Pharmacopoeia. 6-th edition. Strasburg. 2007. Vol. 1. 1084 p.; Vol. 2. 2176 p.

24. British Pharmacopoeia, Volume III. London: The Stationary Office, 2009. 750 p.

25. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

26. The United States Pharmacopoeia. Rockville: The United States Pharmacopoeia Convention, Inc. 2007

27. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. Вид. офіц. Київ: Держспоживстандарт України, 2009. 11 с.

28. Федоровська М.І. Біофармація: методичні рекомендації до лабораторних занять / М.І. Федоровська: П “Зоря-плюс” ВОО ВОІ СОГУ, 2022. 30 с.

29. Ковальова Т. М., Половко Н. П. Фізико-хімічне та реологічне дослідження емульсійних основ з комплексним емульгатором Olivem 1000. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2013. №2. С. 222-229.

30. Федоровська М. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології лікарських косметичних засобів на основі рослинних субстанцій для трибології: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. / Федоровська Мар'яна Іванівна. Харків, 2019. 46 с.

31. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study / E. Berardesca, M. Barbareschi, S.Veraldi et al. *Contact Dermatitis*. 2001. Vol. 45(5). P. 280–285.

32. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions / M. J. Cork, D. A. Robinson, Y. Vasilopoulos et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2006. Vol. 118 (1). P. 3–21.

33. Kraft J.N., Lynde C.W. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection / *Skin Therapy Lett*. 2005. Vol. 5. P. 10–12.

34. UreaKnowHow.com [Electronic Resource]. URL: [https://ureaknowhow.com/table\\_20130326\\_1624205116/](https://ureaknowhow.com/table_20130326_1624205116/) Solubility of urea in water at different temperatures.



# ДОДАТКИ

## Додаток А



Додаток Б

---



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ**

## **МАТЕРІАЛИ**

**ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО- ПРАКТИЧНОЇ  
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ  
«ЗАПОРІЗЬКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ФОРУМ - 2023»**

**23-24 листопада 2023 року**



**Запоріжжя – 2023**

## «ЗЕЛЕНІ» ЕМУЛЬГАТОРИ: ДЖЕРЕЛО ОТРИМАННЯ, ВЛАСТИВОСТІ ТА ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ТЕХНОЛОГІЇ

К.І. Жук<sup>1</sup>, М.І. Федоровська<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Волинський національний університет імені Лесі Українки (Луцьк)  
zhukatyia77@gmail.com<sup>1</sup>

Проблема розробки нових косметичних засобів (КЗ) у формі кремів для гігієнічного догляду за чутливою шкірою, особливо у педіатрії, є актуальним через негативний вплив на організм незбалансованого харчування, алергенів різного походження, несприятливих екологічних факторів тощо. У сучасному виробництві косметичних кремів все частіше схиляються до використання натуральних природніх формоутворювальних і активних компонентів, оскільки цьому віддає перевагу споживач. Це стосується й емульгаторів, які виконують головну роль для формування і стабільності емульсійної системи крему. З іншого боку ці речовини, особливо синтетичні аніоногенні сурфактанти з сильними поверхневими властивостями, можуть руйнувати шкірно-епідермальний бар'єр шляхом емульгування ліпідів поверхні шкіри й епідермісу. З огляду на вище описане, актуальним є використання в складі рецептури емульсійних кремів стабілізаторів природного походження, так званих «зелених» емульгаторів, особливо для КЗ екстемпорального виготовлення. Такі КЗ орієнтовані на індивідуальні особливості шкіри, мінімізують прояв побічних ефектів, чинять м'який пом'якшувальний і зволожувальний косметичний ефект. Метою дослідження є аналіз літератури про джерела отримання, властивості і перспективи застосування «зелених» емульгаторів.

В сучасному фармацевтичному і косметичному виробництві значну частку продукції складають емульсії (зокрема, емульсії типу олія/вода, де дисперсійним середовищем є вода). Незамінним компонентом в формуванні емульсії є емульгатори – дифільні поверхнево активні речовини, які рівно розподіляться на межі поділу двох рідин (фаз). До них, так само як і до інших складових, висувається низка вимог, а саме: бути доступними, безпечними та неточкичними при нашкірному застосуванні, впливати на в'язкість емульсії, мати емульгувальні властивості у малих кількостях, добре розчиняться в дисперсійному середовищі та повинні зменшувати поверхневий натяг на межі дисперсна фаза/дисперсійне середовище. Аналіз літературних джерел показує, що найчастіше побічні реакції КЗ спричиняють емульгатори, а також консерванти. Найбільш відомі класичні емульсійні КЗ, до складу яких входять цетиловий і стеариловий спирт, ефіри сорбітану, віск емульгувальний, сульфонати натрію чи калію, спричиняють наступні побічні реакції: подразнення шкіри, надмірне лущення рогового шару епідермісу, алергічні реакції гіперчутливості у пацієнтів з дерматозами. Вирішенням цих проблем є використання «зелених» емульгаторів натурального чи напівсинтетичного походження з рослинної сировини.

Найбільш поширеними сучасними «зеленими» емульгаторами є Olivem 1000, Planta M і Montanov 68. **Емульгатор Olivem 1000** (Cetyl Oleate і Sorbitan Oleate, USP 31/NF 26) – емульгатор, який отриманий з оливкової олії. Має вигляд пластивців кремового кольору. Утворює емульсійні системи типу олія/вода; температура плавлення (60 - 75) °С, рН (р-н 5 %) – 5,0 - 7,0, ГЛБ дорівнює 9 - 12, рекомендована концентрація (3 - 10) %. **Емульгатор Planta M** (Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate, USP 31/NF 26) – емульгатор рослинного походження. Має вигляд кремово-білих пластинок чи гранул; температура плавлення – 70 °С, рН – 4,5 - 8,5, ГЛБ - 12, рекомендована концентрація – (3 - 5) %. **Montanov 68** – неіоногенний комплексний емульгатор, що складається з цетарилового глюкозиду (Cetearyl glucoside, USP – емульгатор I-го роду; отримують із кокосового масла, кукурудзяної олії та ін.) і цетарилового спирту (Cetearyl Alcohol, USP- емульгатор II - го роду). Має вигляд гранул чи пластинок білого кольору; температура плавлення – 61 - 65 °С, ефективний при рН – 3-11, ГЛБ – 7, рекомендована концентрація – 3-10 %. Висновок. Креми виготовлені з цими емульгаторами володіють належними фізико-хімічними і споживчими властивостями, а саме: утворюють ламелярні емульсії, мають високу стабільність при високих температурах, добре розподіляються по шкірі, швидко всмоктуються, не виявляють подразнювальної дії.