

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

ЯРЕМА ІВНА ОЛЕКСАНДРІВНА



УДК: 615.451.3 +616-08 +616.594.1

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІЇ

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Запоріжжя – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник доктор фармацевтичних наук, доцент Федорівська Мар'яна Іванівна, Івано-Франківський національний медичний університет, завідувач кафедри організації та економіки фармації і технології ліків.

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, професор Гладнишев Віталій Валентинович, Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри технології ліків;

доктор фармацевтичних наук, професор Вишневська Лілія Іванівна, Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри аптечної технології ліків.

Захист відбудеться «12» березня 2021 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «29» січня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



Васюк С. О.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Здорове і красиве волосся є запорукою успіху в багатьох сферах сучасного життя. Саме тому, надмірна втрата волосся – алопеція – спричиняє у людей фізичний і психологічний дискомфорт і може бути свідченням проблем зі здоров'ям. Андрогенна алопеція займає одне з ключових місць у структурі дерматологічних захворювань і визначається як прогресуюче облісіння, зумовлене дією андрогенів на волосяні фолікули у чоловіків та жінок зі спадковою схильністю.

Аналіз літературних джерел показав, що ознаки АА мають 30 % чоловіків віком 25–30 років, 40 % – у віці 40 років і 50 % – у віці 50–60 років. У жінок перші ознаки АА можуть з'являтися у 20–30 років, проте захворювання більш виражене у період постменопаузи. Процес облісіння відбувається поступово, і на відміну від чоловіків, має дифузний характер. Оскільки АА є поліетіологічним захворюванням, тому лікування повинно бути комплексним. Специфічна терапія АА полягає у застосуванні антагоністів 5 α -редуктази і периферичних вазодилататорів, які представлено на вітчизняному фармацевтичному ринку синтетичними лікарськими засобами на основі фінастериду і міноксидилу. Однак зазначені лікарські засоби у разі тривалого застосування здатні провокувати низку системних і місцевих побічних реакцій.

Альтернативою синтетичним препаратам вважаються лікарські косметичні засоби на рослинній основі, які є не менш ефективними, і до того ж безпечними. На сучасному фармацевтичному ринку України відсутні топічні лікарські косметичні засоби з пружно-пластичним дисперсійним середовищем і лікарськими засобами рослинного походження, що показані для профілактики та лікування АА.

Проблемам розробки лікарських засобів для нашкірного застосування проти різних форм алопеції присвячені роботи Є. В. Гладуха, В. В. Гладишева, Н. П. Половко, О. І. Павх, М. І Федоровської й інших вчених. Однак, наукові підходи до обґрунтування складу і технології лікарських косметичних засобів з фітосубстанціями у різних лікарських формах потребує подальшого теоретичного й експериментального дослідження. Зважаючи на вищевикладене, розробка науково обґрунтованого складу і технології вітчизняного лікарського косметичного засобу для терапії АА у формі емульгелю з діючими речовинами рослинного походження, що впливають на основні етіопатогенетичні ланки захворювання, є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету «Дослідження організаційно-маркетингових, фармакоекономічних, технологічних, фармакологічних та якісних аспектів лікарських засобів природного і синтетичного походження» (№ державної реєстрації 0113U004136).

Дисертантом особисто проведено комплексні дослідження з розробки складу і технології лікарського косметичного засобу з пальми Сабаль екстрактом сухим і софори японської настойкою у формі емульгелю для профілактики і лікування АА.

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології лікарського косметичного засобу з ПСЕС і СЯН у формі емульгелю для профілактики і лікування АА.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести аналіз літературних джерел та електронних посилань всесвітньої мережі Internet, узагальнити дані стосовно класифікації, патогенезу, способів і засобів лікування АА;

- здійснити маркетинговий аналіз вітчизняного ринку лікарських препаратів, дерматокосметичних засобів і дієтичних добавок, які застосовуються для профілактики і терапії АА та провести соціологічні дослідження проблеми АА у чоловіків;

- здійснити комплекс технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень з метою вибору й обґрунтування оптимального складу і технології емульгелю для профілактики та лікування АА;

- опрацювати методики якісного і кількісного аналізу основних груп БАР розробленого лікарського косметичного засобу та вивчити стабільність емульгелю в процесі зберігання;

- довести специфічну фармакологічну активність і безпечність розробленого емульгелю;

- розробити проекти нормативної документації на екстемпоральне і промислове виробництво емульгелю.

Об'єкт дослідження – опрацювання складу і розробка раціональної технології емульгелю для місцевого застосування проти АА. Вивчення специфічної фармакологічної активності та нешкідливості емульгелю. Стандартизація і встановлення терміну придатності ЛКЗ. Розробка проектів НД на емульгель.

Предмет дослідження – емульгелеві основи, пальми сабаль екстракт сухий, софори японської настойка, допоміжні речовини, лікарська форма – емульгель.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані маркетингові (структурний аналіз ринку лікарських препаратів, дерматокосметичних засобів і дієтичних добавок для профілактики й лікування АА), соціологічні (анкетування чоловіків з проявами АА), органолептичні (зовнішній вигляд, однорідність, запах, колір), фізико-хімічні (розчинність, потенціометричне визначення рН, АСФМ), фармакотехнологічні (ступінь дисперсності, колоїдна і термостабільність, структурно-механічні властивості та ін.), біофармацевтичні (вивільнення БАР «*in vitro*»), біологічні (на моделі інфузорій *Paramecium caudatum*), мікробіологічні (ефективність антимікробних консервантів, мікробіологічна чистота), фармакологічні (специфічна дія і безпечність) і математичні (статистична обробка результатів) методи дослідження, які дозволяють провести об'єктивну оцінку якісних характеристик емульгелю на підставі експериментально отриманих і статистично оброблених результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на підставі комплексних фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано раціональний склад і технологію нової лікарської форми – емульгелю, що містить ПСЕС і СЯН для профілактики і лікування АА.

Проведено соціологічні дослідження проблеми АА у чоловіків та здійснено структурний аналіз вітчизняного ринку лікарських препаратів, дерматокосметичних засобів і дієтичних добавок для профілактики та лікування АА.

Уперше всебічно вивчено фізико-хімічні, технологічні, реологічні і мікробіологічні властивості розробленого лікарського косметичного засобу; досліджено вплив природи основи та допоміжних речовин на біофармацевтичну доступність; запропоновано й опрацьовано методики контролю якості емульгелю; встановлено умови зберігання і термін придатності.

У експерименті на лабораторних тваринах досліджено фолікулостимулювальну і венотонічну дію розробленого лікарського косметичного засобу; доведено біологічну нешкідливість, а також відсутність алергізувальної і місцевоподразнювальної дії під час застосування емульгелю.

На біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum* у гострому досліді підтверджено наявність мембранопротекторних властивостей емульгелю і відсутність токсичності у хронічному експерименті.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель «Косметичний засіб для корекції андрогенної алопеції» (реєстраційний № 115179 від 10.04.2017 р.).

Практичне значення отриманих результатів. Уперше для практичної медицини на підставі експериментальних досліджень розроблено і запропоновано новий комбінований лікарський косметичний засіб у формі емульгелю під умовною назвою «Флавоesterol», що містить лікарські засоби рослинного походження – ПСЕС і СЯН, призначений для профілактики і комплексного лікування АА. Розроблений лікарський косметичний засіб поєднує у собі переваги емульсії та гелю, володіє високою біодоступністю і стабільністю.

Розроблено, затверджено ПК «Фармація» (протокол № 103 від 25.10.2017 р.) і видано МОЗ України інформаційний лист № 74-2018 «Технологія виготовлення комбінованого рослинного препарату «Флавоesterol-емульгель» для місцевого лікування андрогенної алопеції в умовах аптек». Екстемпоральну технологію емульгелю апробовано в умовах виробничих аптек, зокрема аптеки ТзОВ «Іва-Фарм» № 5 «Екстемпоральна» і № 2 «Гомеопатична», ТОВ аптека «Центорія», м. Івано-Франківськ (акти впровадження від 22.01.2020 р. і 23.01.2020 р. відповідно).

Розроблено технологічну інструкцію на виробництво лікарського косметичного засобу «Флавоesterol-емульгель». Технологію виготовлення апробовано в умовах дрібносерійного виробництва аптеки № 6 ТОВ «Леда», м. Харків (акт апробації від 17.02.2020 р.).

Розроблено проєкт МКЯ на лікарський косметичний засіб «Флавоesterol-емульгель».

Окремі фрагменти роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 15.01.2020 р.), кафедр промислової фармації, аптечної технології ліків НФаУ (акти впровадження від 20.01.2020 р. і 20.02.2020 р. відповідно), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 30.01.2020 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 05.02.2020 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (акт впровадження від 27.02.2020 р.).

Особистий внесок здобувача. Особисто здобувачем проведено аналіз літературних джерел і узагальнено дані стосовно етіології, патогенезу, сучасних методів діагностування, профілактики та лікування АА. Здійснено структурний аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських і косметичних засобів для профілактики та лікування АА; проведено соціологічні дослідження проблеми АА у чоловіків. Теоретично й експериментально обґрунтовано склад і технологію емульгелю з ПСЕС і СЯН для дерматологічного застосування проти АА.

Проведено комплексні дослідження органолептичних, фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних властивостей емульгелю. Розроблено технології екстемпорального і промислового виробництва лікарського косметичного засобу. Дисертантом систематизовано та проаналізовано результати досліджень, проведено статистичну обробку даних.

Спільно з науковим керівником сформульовано мету і завдання роботи, обрано об'єкти та методи дослідження, обговорено результати.

Особистий внесок здобувача у всіх опублікованих працях наведено в тексті дисертаційної роботи і в авторефераті (у списку публікацій). Співавторами публікацій є науковий керівник Федоровська М. І., а також науковці – Половко Н. П., Куцик Р. В., Грудько В. О., Антимис О. В.

Апробація результатів дисертації. Результати теоретичних і експериментальних досліджень за темою дисертації було представлено на III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012); 82-й науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю (Івано-Франківськ, 2013); V і VIII науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013, 2020); I науково-практичній конференції молодих учених і аспірантів «Молодые учёные и фармация XXI века» (Москва, 2013); II Міжнародній науково-практичній Internet-конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2014); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.» (Одеса, 2015); науково-практичній регіональній конференції «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного

забезпечення населення на регіональному рівні» (Івано-Франківськ, 2016); VII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 2016).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 01 грудня 2020 року.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 22 наукових праці, з яких 9 статей (6 статей у фахових виданнях України, 2 статті у виданнях іноземних держав), 1 патент на корисну модель, 1 інформаційний лист МОЗ України, 1 методичні рекомендації і 10 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 251 сторінці машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел, 9 додатків. Обсяг основного тексту – 158 сторінок. Робота ілюстрована 34 таблицями, 41 рисунком. Бібліографія містить 227 джерел літератури, з них 89 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Сучасні тенденції в терапії андрогенної алопеції (огляд літератури)

У розділі представлено результати аналізу наукових публікацій стосовно етіології, патогенезу, методів діагностування і лікування АА у чоловіків та жінок. Встановлено, що незалежно від статі захворювання супроводжується мініатюризацією волосяних фолікулів і масовою втратою термінального волосся. АА у чоловіків проявляється появою осередків облісіння на лобі і тім'ї. Облісіння за жіночим типом носить менш виражений характер і супроводжується дифузним випадінням волосся.

Основними методами лікування АА на початкових етапах розвитку є застосування антагоністів 5 α -редуктази і периферичних вазодилататорів місцевої і системної дії, які представлено синтетичними препаратами на основі фінастериду та міноксидилу. Однак, зазначені ЛЗ часто зумовлюють виникнення небажаних ефектів. Тому альтернативою синтетичним препаратам є ЛЗ на основі фітосубстанцій, які мають високий ступінь безпеки навіть у разі тривалого застосування і не поступаються за ефективністю синтетичним аналогам.

Встановлено, що найбільш ефективними у лікуванні АА є лікарська рослинна сировина з високим вмістом фітостеролів і флавоноїдів. Фітостероли належать до стероїдних сполук і проявляють антиандрогенну дію шляхом прямого інгібування 5 α -редуктази, зниження концентрації дигідротестостерону, а також блокування андрогенчутливих рецепторів у клітинах ВФ. ЛРС, що у значній кількості вміщує фітостероли є пальми Сабаль плоди, кропиви дводомної корені, сливи африканської кора та ін. Сировиною з високим вмістом флавоноїдів є софори японської плоди і квіти. У фармацевтичній практиці широко використовують спиртову настойку

софори, яка у разі наскірного застосування забезпечує капіляропротекторну, судиннорозширювальну, регенерувальну дію.

Під час вибору ЛФ для дерматологічного застосування важливо враховувати здатність проникати в глибокі шари шкіри, можливість уведення активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин із різними фізико-хімічними властивостями, забезпечення належних споживчих (зручність нанесення і легке видалення чи змивання з волосся) і гігієнічних (пом'якшення, зволоження, надання блиску та ін.) функцій. Зазначеними перевагами наділена ЛФ, що поєднує властивості емульсії і гелю, а саме – емульгель.

Таким чином, проведені дослідження доводять перспективність розробки ЛКЗ з ЛЗРП у формі емульгелю для топічного застосування проти АА.

Обґрунтування вибору загальної концепції, об'єктів і методів дослідження

Наведено обґрунтування загальної методології досліджень і надано описи лікарських засобів рослинного походження, активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, які було використано у комплексних дослідженнях із розробки ЛКЗ у формі емульгелю, що вміщує пальми Сабаль екстракт сухий і софори японської настойку для дерматологічного застосування у разі АА.

Запропоновано раціональний методологічний підхід і алгоритм виконання досліджень з метою отримання ефективного, безпечного, стабільного ЛКЗ для профілактики і лікування АА.

Обґрунтовано вибір методик для проведення фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, біологічних, фармакологічних і статистичних досліджень.

Застосування комплексного методологічного підходу і дотримання послідовності у виконанні досліджень сприяє розробці високоефективного, безпечного, стабільного ЛКЗ для профілактики і лікування АА.

Структурний аналіз ринку лікарських препаратів, косметичних засобів і дієтичних добавок, призначених для лікування і профілактики андрогенної алопеції

Розділ містить результати аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських препаратів, дерматокосметичних засобів і дієтичних добавок для профілактики та лікування АА. Встановлено, що серед ЛП 94,1 % становили препарати закордонного виробництва (рис. 1).

Проведено аналіз ЛП для профілактики і лікування АА за формою випуску. Встановлено, що на фармацевтичному ринку наявні рідкі ЛФ (розчин наскірний, спрей наскірний) і тверді ЛФ (таблетки, капсули, драже). Підтверджено, що відсутні ЛФ із пружно-пластичним дисперсійним середовищем (мазі, гелі, креми й емульгелі) проти АА (рис. 2).

За результатами структурного аналізу вітчизняного косметичного ринку встановлено, що номенклатура БАР / АФІ у складі ДКЗ і ДД проти АА для відновлення і стимулювання росту волосся була значно ширшою, порівняно з ЛП. До того ж, лідерські позиції займав міноксидил у концентрації 2, 5, 7, 10 і 15 %, який входив у склад 20 ДКЗ (51,3 %) як моносубстанція чи у суміші з іншими БАР. Підтверджено, що кількість ДКЗ / ДД вітчизняного виробництва була значно нижчою від іноземних і складала 17,9 %.

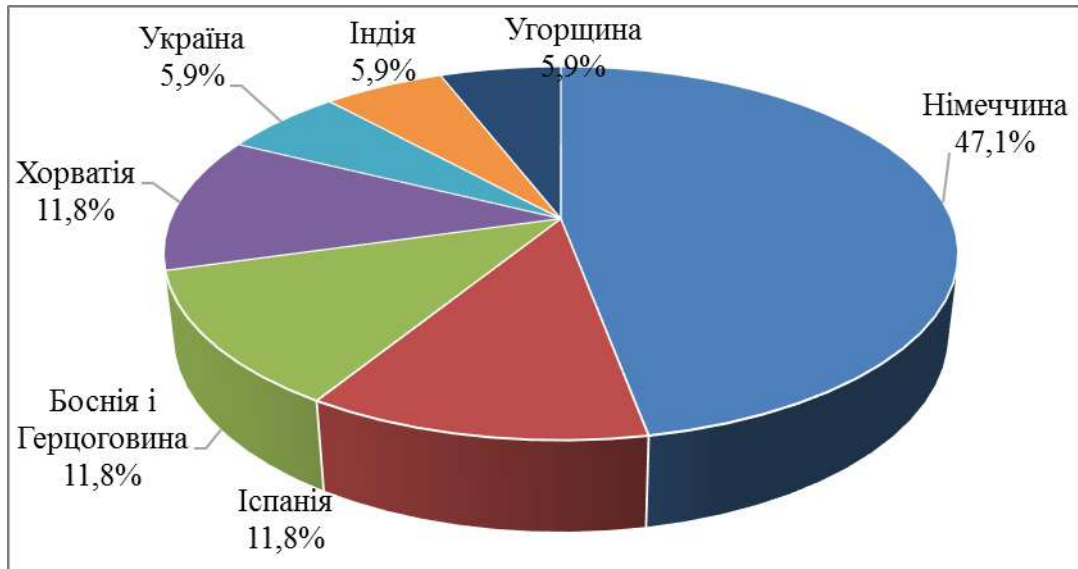


Рис. 1. Розподіл ЛП для профілактики і лікування АА за країнами-виробниками

Встановлено, що основними формами випуску ДКЗ / ДД для застосування проти АА були як косметичні форми – лосьйон, лосьйон / рідина в ампулах, піна на шкірну, шампунь і крем-бальзам, так і ЛФ (розчин на шкірний, таблетки, капсули).

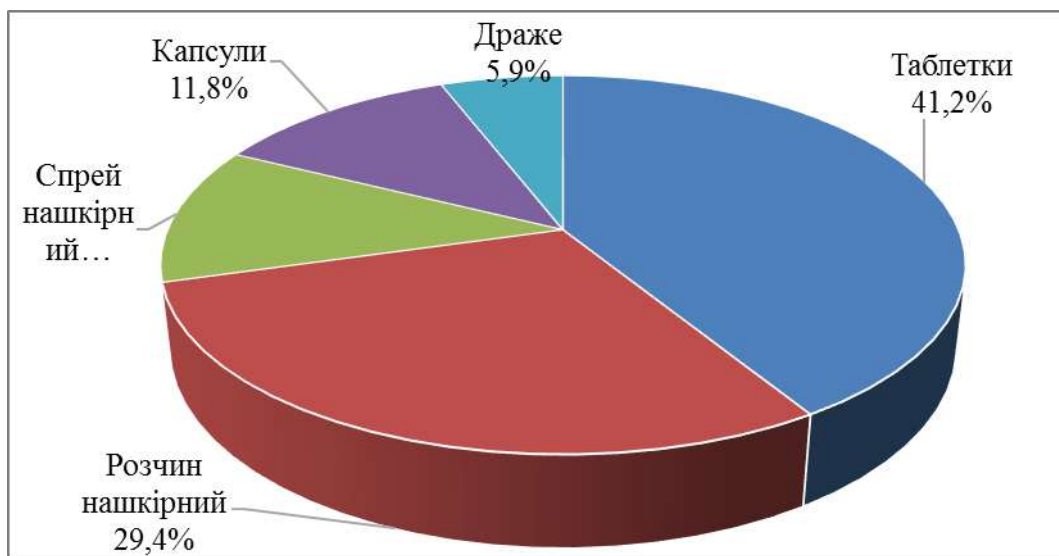


Рис. 2. Розподіл ЛП для профілактики і лікування АА за ЛФ

Проведено соціологічні дослідження шляхом анкетування 150 чоловіків з АА у віці від 17 до 66 років. Підтверджено, що для переважної більшості опитаних (48,7 %) було важливим вирішення проблеми АА. Одночасно 89,4 % респондентів уважали, що на ФР потрібні ефективні ЛП для лікування АА. Майже третина учасників анкетування погоджувалася з твердженням, що ефективність ЛП для лікування АА є важливішим за його ціну.

Таким чином, було підтверджено перспективність розробки вітчизняного ефективного ЛКЗ для профілактики та лікування АА з лікарськими засобами рослинного походження, БАР яких виявляють фолікулостимулювальну, венотонічну і мембранопротекторну дії.

Розробка складу і технології емульгелю для лікування АА

У четвертому розділі наведено результати досліджень щодо розробки складу й технології емульгелю з ПСЕС і СЯН. Беручи до уваги практичний досвід і дані експериментальних досліджень, описаних у літературних джерелах, а також урахувавши особливості застосування розроблюваного ЛКЗ, як носій лікарських засобів рослинного походження було обрано емульгелеву основу. Ця основа є стійкою гетерогенною системою і володіє перевагами емульсії та гелю.

Було розроблено й опрацьовано 17 рецептур емульгелевих основ, до складу яких як емульгатори вводили: полісорбат 20, мигдаль амфоацетат натрію, ланолін еркалан (ПЕГ-75), цетиловий спирт. Для підвищення стабільності і зменшення кількості емульгаторів як гідрофільну фазу в складі досліджуваних зразків застосовували 0,5–1 %-ві водні розчини ВМС – натрію альгінату, ксантанової камеді, карбоксиметилцелюлози і карбополу Ultrez 10. У основи з карбополом для нейтралізації слабокислого середовища і загущення гелю додавали триетаноламін. Як масляну фазу застосовували олію насіння гарбуза (5 %).

Розроблювані основи оцінювали органолептично, визначали рН, колоїдну і термостабільність, пенетрувальні властивості, структурну в'язкість. У результаті дослідження було встановлено, що найвищий ступінь дисперсності та найкращу пенетрувальну здатність виявляла основа, до складу якої входить 0,5 %-ий гель карбополу Ultrez 10, емульгатори – ПС 20 та цетиловий спирт.

Для удосконалення складу обраної емульгелевої основи, враховуючи призначення і спосіб застосування розроблюваного ЛКЗ (щодня на волосистій частині голови), вивчали вплив концентрації карбополу на структурно-механічні властивості носія. У процесі дослідження після додавання консерванту калію сорбату до водної дисперсії карбополу Ultrez 10 спостерігали загущення гідрофільної фази. Зважаючи на цю властивість калію сорбату, готували нові зразки емульгелевих основ із різним співвідношенням карбополу Ultrez 10, триетаноламіну і калію сорбату (табл. 1).

**Кількісне співвідношення карбополу Ultrez 10, калію сорбату і триетаноламіну
у досліджуваних основах**

№ зразка	Кількісне співвідношення
1	0,3 % карбополовий гель + 0,1 % калію сорбату
2	0,3% карбополовий гель + 0,1 % калію сорбату + 0,2 % триетаноламіну
3	0,4 % карбополовий гель + 0,1 % калію сорбату
4	0,4 % карбополовий гель + 0,1 % калію сорбату + 0,2 % триетаноламіну
5	0,5 % карбополовий гель + 0,1 % калію сорбату
6	0,5 % карбополовий гель + 0,1 % калію сорбату + 0,2 % триетаноламіну
7	0,6 % карбополовий гель + 0,1 % калію сорбату
8	0,6 % карбополовий гель + 0,1 % калію сорбату + 0,2 % триетаноламіну

Критеріями вибору концентрації компонентів карбополового гелю в основі були реологічні властивості (структурна в'язкість, ступінь тиксотропності, механічна стабільність), рН, колоїдна і термостабільність. Дані, які наведено у табл. 2, свідчать про пряму кореляцію між збільшенням структурної в'язкості і концентрацією карбополу Ultrez 10, триетаноламіну і калію сорбату. Всі експериментальні зразки мали значення рН у фізіологічних межах.

Таблиця 2

**Показники якості емульгелевих основ залежно від концентрації карбополу,
триетаноламіну і калію сорбату**

№ основи	рН	Структурна в'язкість	Механічна стабільність	Колоїдна стабільність	Термо-стабільність
1	4,93 ± 0,11	1560 ± 13,90	1,09	Стабільна	Стабільна
2	5,01 ± 0,13	3560 ± 19,66	1,10	Стабільна	Стабільна
3	4,90 ± 0,12	3908 ± 29,68	1,11	Стабільна	Стабільна
4	5,10 ± 0,13	5500 ± 12,53	1,29	Стабільна	Стабільна
5	4,82 ± 0,13	5120 ± 13,59	1,09	Стабільна	Стабільна
6	5,12 ± 0,13	7600 ± 10,25	1,15	Стабільна	Стабільна
7	4,77 ± 0,16	5376 ± 25,78	1,08	Стабільна	Стабільна
8	5,10 ± 0,16	7801 ± 19,85	1,25	Стабільна	Стабільна

Реограми плинину досліджуваних основ (рис. 3) продемонстрували, що найбільшу площу петлі гістерезису, а отже і найкращі екструзійні та структурно-механічні властивості мала основа № 2.

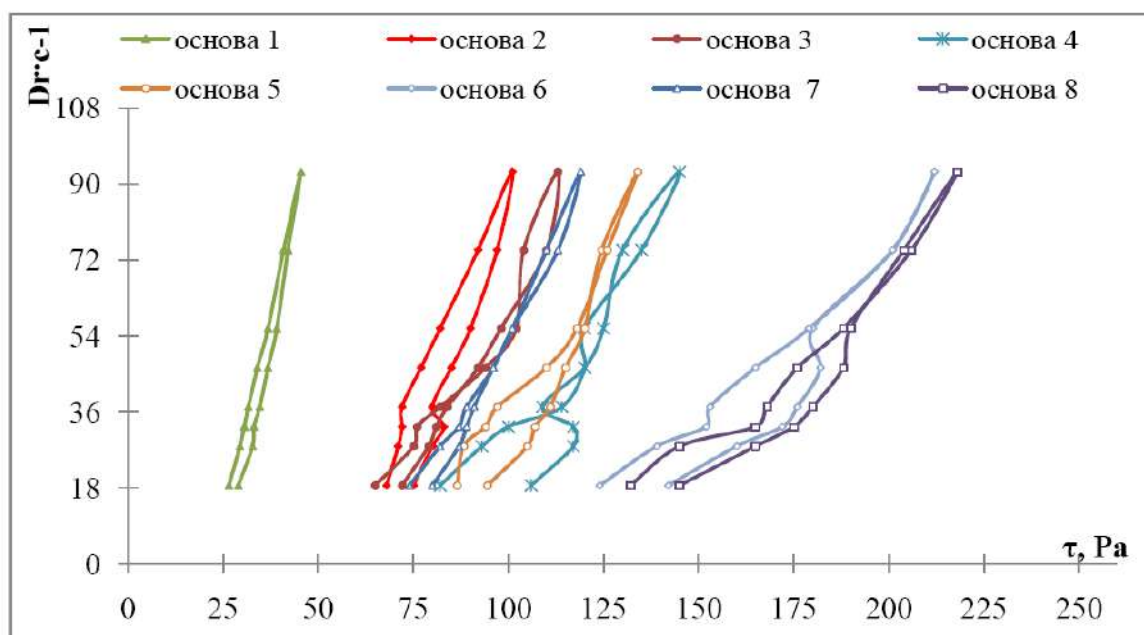


Рис. 3. Реограми плинину досліджуваних емульгелевих основ з карбополом Ultrez 10

Зважаючи на результати досліджень, було обрано емульгелеву основу складу: карбополу Ultrez 10 (0,3); триетаноламіну (0,2); калію сорбату (0,1); ПС 20 (3,0); цетилового спирту (3,0); олії насіння гарбуза (5,0); води очищеної (до 100,0).

Обґрунтування концентрації ПСЕС і СЯН у складі емульгелю здійснювали біофармацевтичним методом «агарових пластин» і на біологічній моделі одноклітинних організмів *Parametium caudatum*. Отримані дані показали, що оптимальною з точки зору біодоступності і виявлення мембранопротекторних властивостей емульгелю є концентрація ПСЕС – 3 % і СЯН – 7 %.

Вибір і встановлення концентрації антимікробних консервантів проводили, керуючись методикою ДФУ 2.0. У результаті було встановлено, що найбільш ефективним є застосування комбінованого консерванту калію сорбату і саліцилової кислоти (1:1) – 0,2 %.

Для забезпечення стабільності до складу емульгелю вводили антиоксидант бутилгідрокситолуол, концентрацію якого визначали, розраховуючи «кислотне число» у свіжовиготовлених зразках і періодично протягом року зберігання. Зважаючи на експериментальні дані було обрано концентрацію БГТ – 0,02 %. Як ароматизатор застосували ефірну олію лаванди у кількості 0,2 %.

Ураховуючи результати комплексних експериментальних досліджень було опрацьовано склад емульгелю під умовною назвою «Флавостерол»: ПСЕС – 3,0 г, СЯН – 7,0 г, олії насіння гарбуза – 5,0 г, ПС 20 – 3,0 г, цетилового спирту – 3,0 г, карбополу Ultrez 10 – 0,3 г, триетаноламіну – 0,2 г, калію сорбату – 0,1 г, кислоти саліцилової – 0,1 г, БГТ – 0,02 г, ефірної олії лаванди – 0,2 г, води очищеної – до

100,0 г.

Вибір способу введення ПСЕС до складу емульгелевої основи здійснювали за результатами мікроскопічних досліджень після диспергування з різними рідинами: олією гарбуза (компонент основи); спиртом 48 % (екстрагент СЯН), водою, гліцерином, пропіленгліколем, спирто-водно-гліцериновою сумішшю (рис. 4).

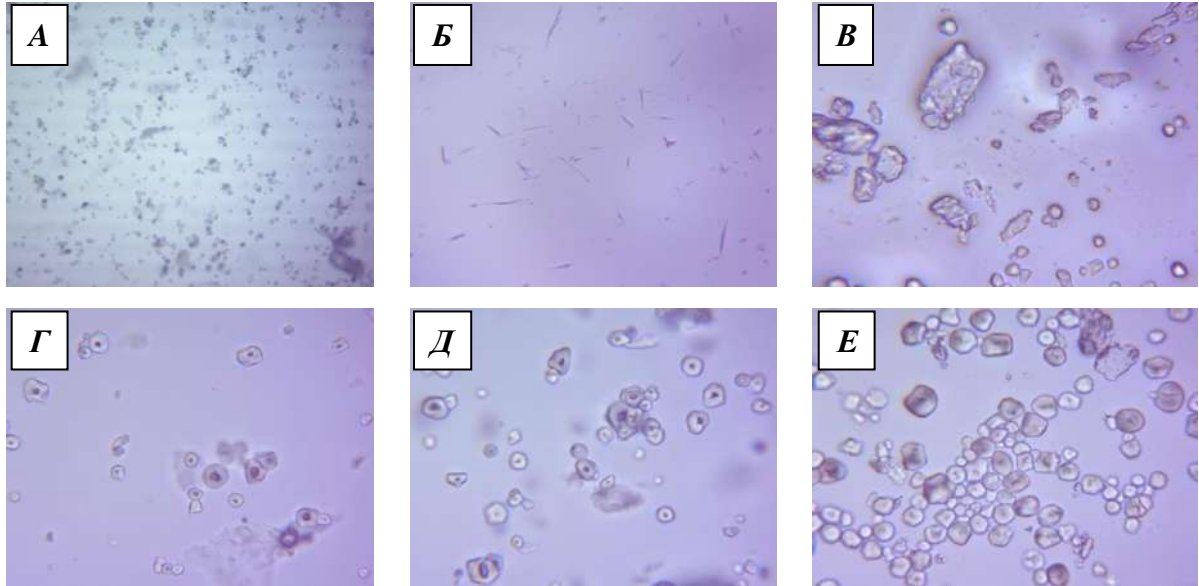


Рис. 4. Дисперсність ПСЕС у досліджуваних рідинах: А – в олії насіння гарбуза, Б – в 48 % етанолі, В – у воді, Г – у гліцерині, Д – у пропіленгліколі, Е – у спирто-водно-гліцериновій суміші (1:6:3). Зб. у 200 разів

Зважаючи на отримані результати, слід відзначити, що жодна рідина не розчиняла ПСЕС. Найвищий ступінь дисперсності, наближений до гомогенного стану спостерігався у разі змішування ПСЕС з 48 % етиловим спиртом.

Ступінь вивільнення БАР ПСЕС в агаровий гель вивчали у зразках, в які різними способами вводили по 3 % екстракту: 1 – з олією насіння гарбуза на початку технології; 2 – із 48 % етанолом у кінці технології; 3 – з гліцерином; 4 – зі спирто-водно-гліцериновою сумішшю до готової основи (рис. 5).

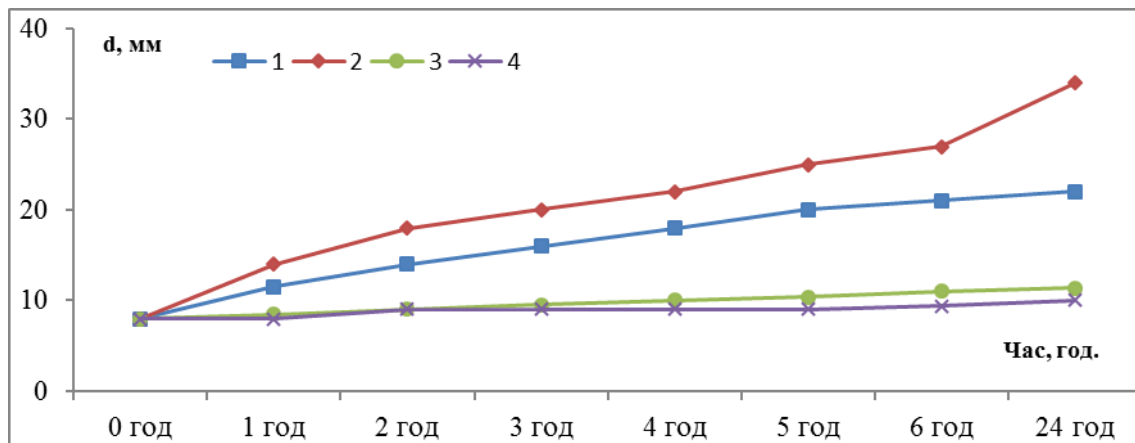


Рис. 5. Швидкість вивільнення БАР ПСЕС залежно від технології приготування

З огляду на те, що одними з основних БАР ПСЕС є жирні кислоти, як реактив до складу агарового гелю додавали спирто-гліцериновий розчин Судану-III. У результаті було встановлено, що ПСЕС оптимально вводиться до складу емульгелевої основи в кінці технологічного процесу у вигляді тонкодисперсної суспензії в 48 % етиловому спирті, а саме в СЯН.

За результатами комплексних досліджень визначено технологічні параметри виготовлення емульгелю, а саме: температурний режим – 60 °С, емульгування шляхом почергового введення масляної і водної фаз до суміші емульгаторів; параметри гомогенізації – 30 хв зі швидкістю 2000 об / хв.

Ураховуючи результати досліджень, опрацьовано технологію емульгелю в аптечних (рис. 6) і промислових умовах (рис. 7).

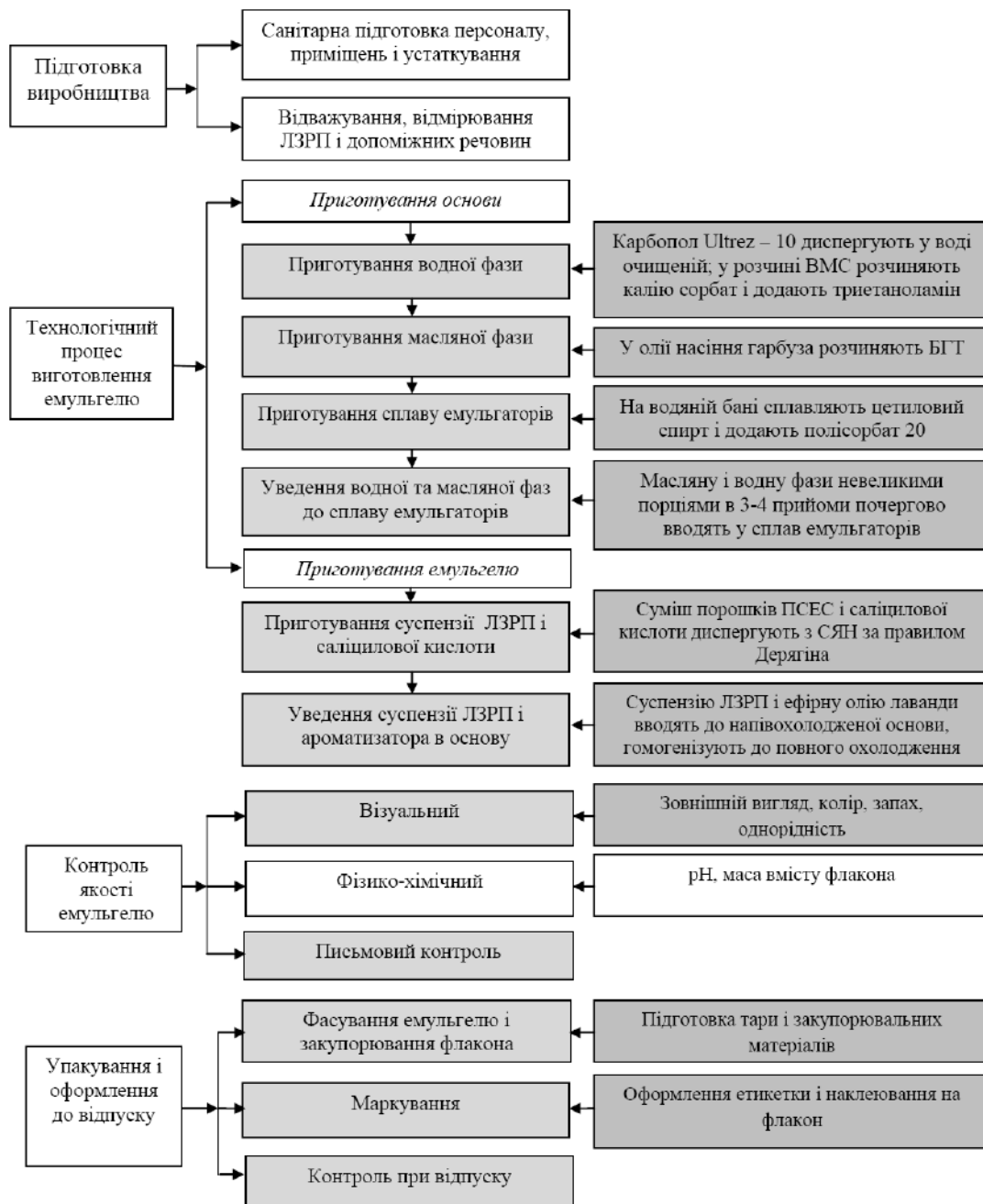


Рис. 6. Блок-схема виготовлення емульгелю в умовах аптеки

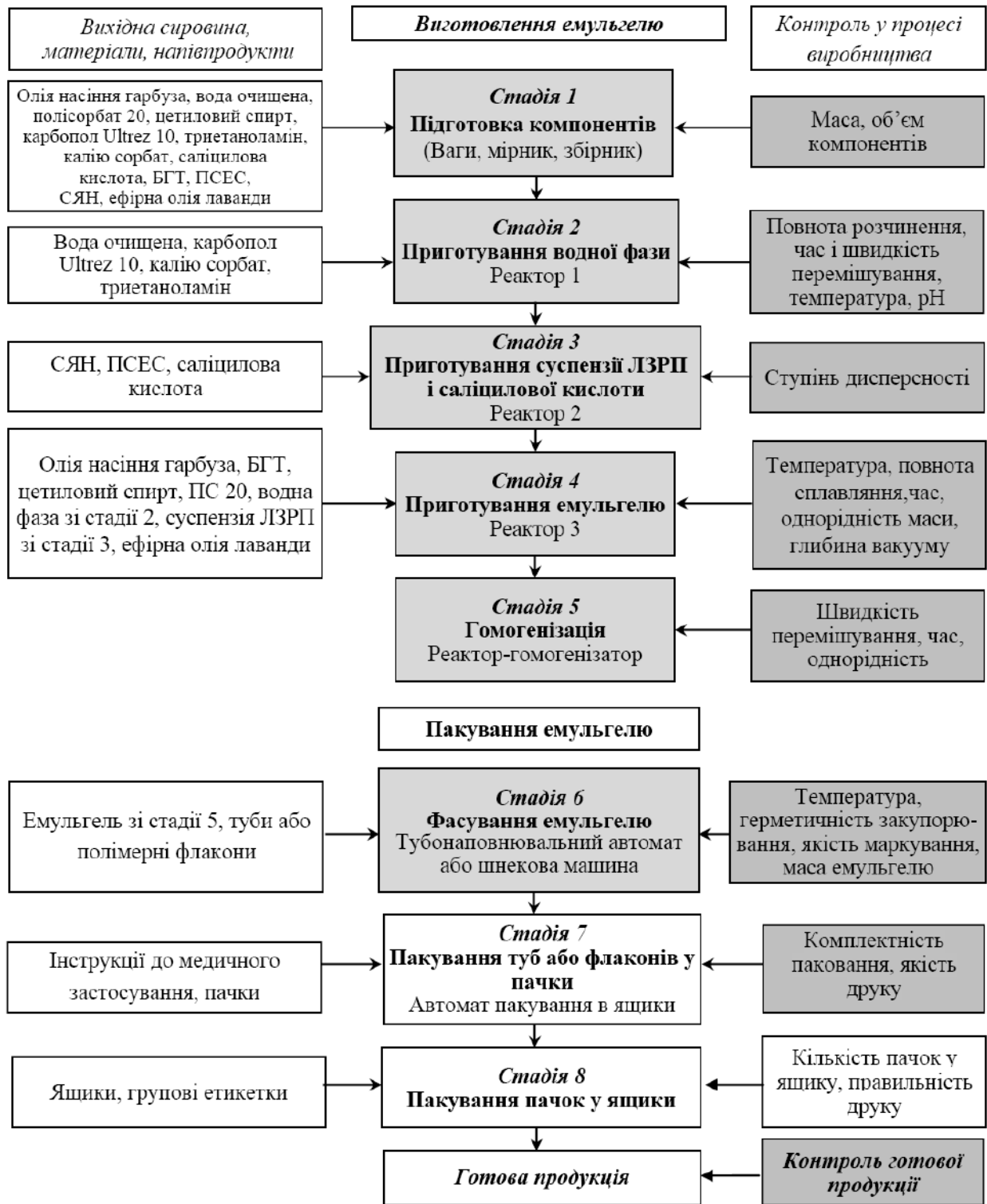


Рис. 7. Блок-схема виготовлення емульгелю в промислових умовах

Контроль виробництва в промислових умовах здійснюють за допомогою критичних параметрів. Основними критичними точками контролю під час виготовлення емульгелю були: температурний режим; тривалість і швидкість змішування; однорідність; ступінь дисперсності; рН; глибина вакууму; якість і герметичність пакування; маса емульгелю; правильність маркування (табл. 3).

Критичні параметри контролю технологічного процесу промислового виробництва емульгелю з ПСЕС і СЯН

Технологічна стадія	Технологічний параметр	Значення технологічного параметру
Приготування водної фази	Ступінь набухання ВМС Температура води Час Швидкість Температура в реакторі рН	Візуально (25 ± 2) °С (20 ± 5) хв (50–100) об / хв (60 ± 2) °С 4,5–6,5
Приготування суспензії ЛЗРП і саліцилової кислоти	Ступінь дисперсності	Візуально
Приготування емульгелю	Приготування основи	Температура сплавлення компонентів основи Час Однорідність маси Глибина вакууму
	Уведення суспензії ЛЗРП	Температура Час Однорідність
Гомогенізація	Швидкість перемішування Час Однорідність	2000 об/хв (30 ± 5) хв Візуально
Фасування емульгелю	Температура Герметичність закупорювання Якість маркування Маса емульгелю	(45 ± 5) °С Візуально Візуально (100 ± 2,5) г

Стандартизацію емульгелю «Флавоesterol» здійснювали відповідно до вимог ДФУ 2.0 та іншої НД за такими показниками: опис, однорідність, ідентифікація і кількісне визначення БАР, рН, колоїдна і термостабільність, МБЧ, маса вмісту флакона.

Оскільки основними групами БАР емульгелю є флавоноїди і фітостероли, тому для ідентифікації проводили кольорові реакції та застосовували метод абсорбційної спектрофотометрії. Визначення кількісного вмісту БАР емульгелю проводили спектрофотометричним методом: суми стероїдних сполук у перерахунку

на β -амірин – на основі галохромної реакції з концентрованою сульфатною кислотою, а суми флавоноїдів у перерахунку на рутин – після додавання алюмінію хлориду (табл. 4).

Таблиця 4

Показники якості емульгелю, зазначені у проєкті МКЯ

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
Опис	Емульгель – однорідна маса жовто-зеленого кольору кремоподібної консистенції з характерним запахом ефірної олії лаванди.	Відповідає
Ідентифікація СЯН – флавоноїди	Із розчином заліза (III) хлориду <i>P1</i> має утворитись чорно-зелене забарвлення. Із розчином натрію гідроксиду розведеним має утворитись інтенсивно жовте забарвлення. Абсорбційний спектр розчину, приготованого як вказано у розділі «Кількісне визначення флавоноїдів» в діапазоні (390–470) нм має мати максимум при довжині хвилі (425–427) нм.	Відповідає Відповідає Відповідає
ПСЕС – фітостероли	При додаванні до отриманого спиртового розчину суми неомілюваних речовин декількох кристалів ваніліну і обережному нашаруванні кислоти сульфатної на межі двох шарів має з'явитись жовто-зелене кільце, яке поступово при стоянні переходить у червоно-фіолетове. Абсорбційний спектр розчину, приготованого як вказано у розділі «Кількісне визначення суми стероїдних сполук» в діапазоні (230–400) нм має мати максимум при довжині хвилі (311 ± 2) нм.	Відповідає Відповідає
Однорідність	Має бути однорідним	Однорідний
pH	4,5– 6,5	5,3
Маса вмісту флакона	(98–103) г	Відповідає
Мікробіологічна чистота	У 1 г препарату допускається загальне число життєздатних непатогенних мікроорганізмів (не > 100 аеробних бактерій і грибів сумарно), відсутність бактерій родин <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S.aureus</i> .	Відповідає

Кількісне визначення <i>СЯН – флавоноїди</i>	Уміст флавоноїдів у перерахунку на рутин має становити від 0,736 до 1,104 мг/г препарату.	0,92 ± 0,019
<i>ПСЕС – фітостероли</i>	Уміст фітостеролів у перерахунку на β-амірин має становити від 1,728 до 2,592 мг/г препарату.	2,16 ± 0,053

Завершальним етапом досліджень стало визначення умов і терміну зберігання емульгелю «Флавоesterol». Показники якості зразків ЛКЗ (опис, ідентифікація, кількісний уміст, однорідність, рН, колоїдна і термостабільність, МБЧ) контролювали протягом 27 місяців.

Усі зразки емульгелю протягом періоду спостереження мали належні органолептичні та фізико-хімічні показники якості і відповідали вимогам, зазначеним у МКЯ. Зважаючи на отримані дані, встановлено термін зберігання емульгелю – 2 роки за температури (25±2) °С.

Вивчення фармакологічних і токсикологічних властивостей емульгелю

На першому етапі фармакологічних досліджень вивчали фолікулостимулювальну і венотонічну дію емульгелю на моделі симптоматичної алопеції у щурів, викликаній пероральним введенням розчину борної кислоти. Ефективність розробленого ЛКЗ проявлялася активним приростом і збільшенням маси шерсті, зменшенням кількості дистрофічних волосин.

На підставі гістологічних досліджень встановлено, що застосування емульгелю викликало розширення судин підсосочкової і дермальної артеріальних сіток (рис. 8), активну дегрануляцію мастоцитів і збільшення їх кількості, внаслідок чого посилювалися кровопостачання і регенерація ВФ.

На моделі АА, викликаній підшкірним введенням тестостерону піддослідним щурам-самцям, підтверджено, що застосування емульгелю сприяло інтенсивному приросту маси шерсті у досліджуваних щурів (498,5 ± 9,19 мг) порівняно з нелікованими тваринами (393,7 ± 4,80 мг).

Проведені гістологічні дослідження показали активну проліферацію ВФ у тварин лікованих емульгелем, порівняно з групою контролю (рис. 9).

У результаті вивчення гострої токсичності, місцевоподразнювальної і сенсibiliзувальної дії у експерименті на лабораторних тваринах, а також мембранопротекторних властивостей емульгелю на моделі *Parametium caudatum* було встановлено, що розроблений емульгель безпечний у разі нашкірного застосування і відноситься до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини).

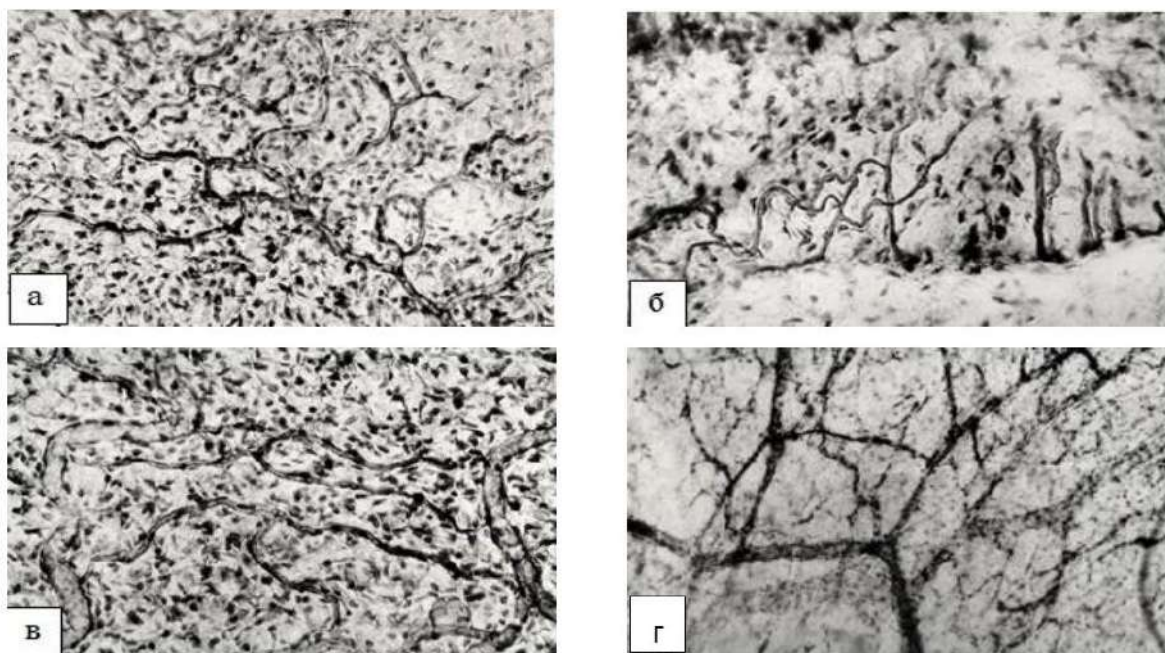


Рис. 8. Підсосочкова артеріальна сітка шкіри білого щура: а – I група; б – II група; в – III група; г – IV група. Імпрегнація нітратом срібла. Зб. у 400 разів

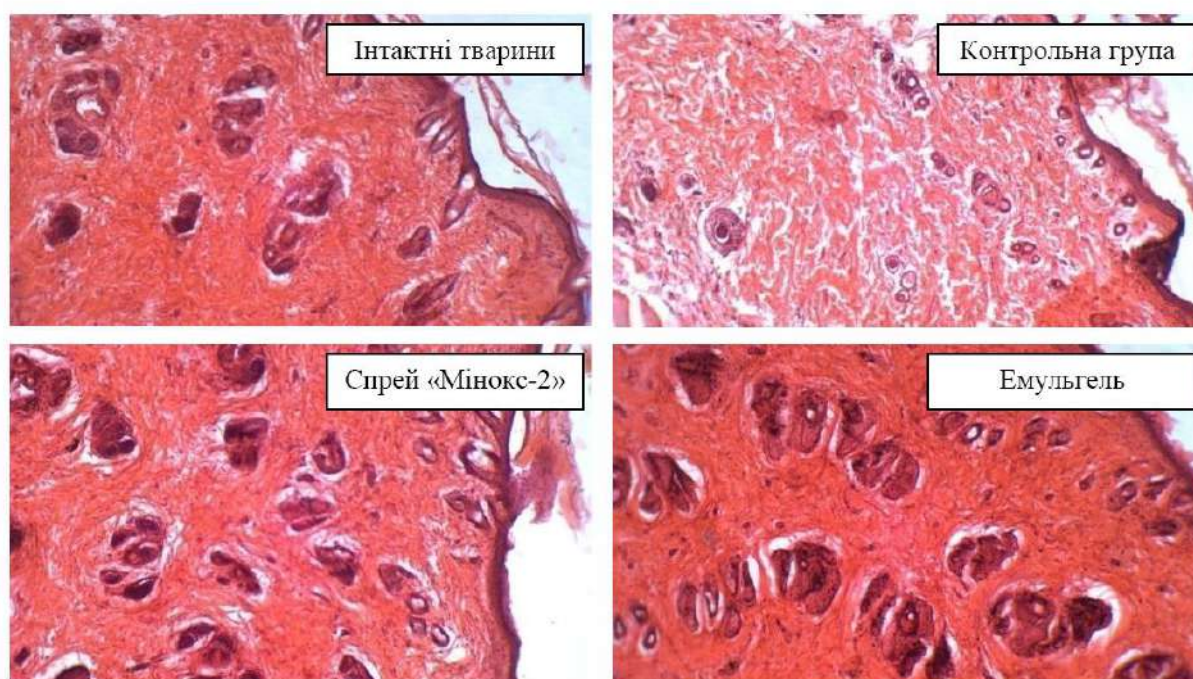


Рис. 9. Волосяні фолікули на зрізі шкіри піддослідних тварин. Зб. у 200 разів

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено результати комплексних досліджень із розробки теоретично та експериментально обґрунтованого складу і технології лікарського косметичного засобу у формі емульгелю капіляропротекторної, венотонічної і фолікулостимулювальної дії, що призначений для профілактичного і

терапевтичного застосування проти АА.

1. Проведений структурний аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку показав, що асортимент ЛП для етіотропного лікування АА обмежений і представлений переважно синтетичними ЛП закордонного виробництва. Встановлено, що на ФР відсутні ЛП у м'яких ЛФ для нашкірного застосування проти АА. Обмеженість номенклатури ЛП вітчизняного виробництва, а також результати письмового анкетування серед чоловіків з різними проявами АА, підтверджують актуальність розробки нових ефективних ЛКЗ проти АА з високим ступенем безпеки і доступною ціною.

2. У результаті комплексних фармакотехнологічних, біофармацевтичних і фізико-хімічних досліджень опрацьовано склад емульгелевої основи, що володіє оптимальними показниками біодоступності та стабільності. За допомогою біофармацевтичних і біологічних методів обґрунтовано концентрацію ЛЗРП у складі емульгелю, зокрема ПСЕС – 3 % і СЯН – 7 %. Експериментальними дослідженнями з вивчення стабільності емульгелю встановлено оптимальну концентрацію антиоксиданта БГТ (0,02 %); з використанням мікробіологічних випробувань підтверджено ефективність застосування у складі ЛКЗ 0,2 % комбінованого консерванту калію сорбату й саліцилової кислоти (1:1). На основі теоретичних і експериментальних даних розроблено оптимальний склад емульгелю «Флавоesterol», а саме: ПСЕС – 3,0 г, СЯН – 7,0 г, олія насіння гарбуза – 5,0 г, ПС 20 – 3,0 г, цетиловий спирт – 3,0 г, карбопол Ultrez 10 – 0,3 г, триетаноламін – 0,2 г, калію сорбат – 0,1 г, кислота саліцилова – 0,1 г, БГТ – 0,02 г, ефірна олія лаванди – 0,2 г, вода очищена – до 100,0 г.

3. Опрацьовано технологію емульгелю з ПСЕС і СЯН в аптечних і промислових умовах. На підставі результатів експерименту встановлено раціональний спосіб уведення ЛЗРП до складу емульгелю, зокрема додавання ПСЕС вкінці технологічного процесу у вигляді тонкодисперсної суспензії з СЯН. Визначено оптимальні технологічні параметри емульгелю, а саме: почергове додавання масляної і водної фаз до суміші емульгаторів за температури 60 °С з подальшим перемішуванням зі швидкістю 2000 об/хв протягом 30 хв. Отримані результати було враховано в технологічних схемах виготовлення емульгелю в умовах аптеки і промислового виробництва. Екстемпоральну технологію ЛКЗ викладено в інформаційному листі МОЗ України з проблеми «Фармація» та апробовано в умовах виробничих аптек м. Івано-Франківська. Розроблено технологічну інструкцію на виготовлення ЛКЗ «Флавоesterol-емульгель», технологію якого апробовано в умовах дрібносерійного виробництва ТОВ «Леда» (м. Харків).

4. Проведено стандартизацію емульгелю відповідно до вимог ДФУ 2.0 та іншої НД за такими показниками: опис, ідентифікація, кількісний уміст БАР, однорідність, рН, колоїдна і термостабільність, МБЧ. Результати дослідження викладено у проєкті МКЯ. Встановлено, що термін зберігання емульгелю у полімерних непрозорих флаконах з кришками, що нагвинчуються, становить 2 роки за температури (25 ± 2) °С.

5. Експериментальними дослідженнями на моделі симптоматичної алопеції, викликаній у щурів пероральним введенням розчину борної кислоти, підтверджено

венотонічну і фолікулостимулювальну дію емульгелю, зумовлену посиленням кровопостачання ВФ, активуванням процесів їх регенерації і проліферації. На моделі АА у щурів-самців доведено, що за фолікулостимулювальною дією розроблений емульгель не поступається референтному препарату – спрею «Мінокс 2» (виробник – «МіноХ», Україна), а за показниками приросту шерсті перевищує ефективність спрею «Аллотон» (виробник – ВАТ «Лубнифарм»). На біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum* встановлено мембранопротекторні властивості емульгелю, що проявляються збільшенням тривалості рухової активності парамедій у середовищі емульгелю під впливом клітинних токсикантів.

В умовах токсикологічного експерименту виявлено, що нашкірне застосування емульгелю не викликає подразнення, сенсibiliзації, токсичного впливу і відноситься до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини).

6. Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в навчально-педагогічний процес закладів вищої освіти України фармацевтичного і медичного профілів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ярема І. О., Федоровська М. І. Розробка складу емульсійної основи при створенні лікарського косметичного засобу для застосування при андрогенній алопеції. *Вісник фармації*. 2014. № 2 (78). С. 15–19. (Особистий внесок здобувача: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

2. Ярема І. О., Федоровська М. І., Соколова Л. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських та косметичних засобів призначених для застосування при різних формах алопеції. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 3. С. 106–110. (Особистий внесок здобувача: опрацювання джерел літератури, участь у підготовці й оформленні до друку статті).

3. Ярема І. О., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Обґрунтування вибору антимікробних консервантів при розробці препаратів для місцевого лікування андрогенної алопеції. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 2 (154). С. 20–24. (Особистий внесок здобувача: приготування зразків препаратів, участь у підготовці публікації).

4. Ярема І. О., Федоровська М. І., Антимис О. В. Дослідження фолікулостимулюючої активності емульгелю, що призначений для корекції андрогенної алопеції. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. С. 506–513. (Особистий внесок здобувача: виконання експериментальних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).

5. Федоровська М. І., Половко Н. П., Ярема І. О. Методологія створення дерматокосметичних засобів для профілактики та лікування алопеції. *Клінічна фармація*. 2018. № 1. С. 20–27. (Особистий внесок здобувача: огляд літературних джерел).

6. Контроль якості емульгелю «Флавоesterol», призначеного для профілактики і лікування андрогенної алопеції / І. О. Ярема, М. І. Федоровська,

Н. П. Половко, В. О. Грудько. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*. 2020. № 1 (61). С. 14–21. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

7. Fedorovska M. I., Yarema I. O. Technology development of herbal remedies for androgenic alopecia external application. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. Vol. 4 (8). P. 26–28. (Особистий внесок здобувача: приготування зразків препаратів, участь у проведенні експериментальних досліджень і підготовці публікації).

8. Yarema I., Fedorovska M., Polovko N. Development of the emulgel for the androgenic alopecia treatment. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 5. P. 82–91. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів; підготовка й оформлення статті до публікації).

9. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Розроблення технології емульгелю з екстрактом пальми сабаль та настойкою софори японської для лікування андрогенної алопеції. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 50–56. (Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів; підготовка й оформлення статті до публікації).

10. Косметичний засіб для корекції андрогенної алопеції: пат. 115179 України. Федоровська М. І., Ярема І. О., Половко Н. П. № u 201609566; заявл. 16.09.16; опубл. 10.04.17, Бюл. № 7. 4 с. (Особистий внесок: розробка складу і технології емульгелю, підготовка формули й опису до патенту).

11. Гавкалюк М. І., Гулейчук І. О. Характеристика і особливості складу фітопрепаратів для лікування алопеції. *Хімія природних сполук*: матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 30–31 жовт. 2012 р. Т.: Укрмедкнига, 2012. С. 65–66. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

12. Гулейчук І. О. Аналіз ринку лікарських препаратів для терапії андрогенної алопеції. *Інновації в медицині*: матеріали 82-ої наук.-практ. конф., студ. і молод. вчен. з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 18–19 квіт. 2013 р., Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2013. С. 216–217. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, формулювання мети, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

13. Гулейчук І. О., Федоровська М. І. Опрацювання складу основи фітоемульсії для зовнішнього застосування при андрогенній алопеції. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*: матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 верес. 2013 р. Т.: Укрмедкнига, 2013. С. 88–90. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

14. Федоровська М. І., Ярема І. О. Маркетингові дослідження ринку лікарських та косметичних засобів для застосування при різних формах алопеції. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матер. II міжнародної наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 27–28 берез. 2014 р. Х.:

НФаУ, 2014. С. 233–235. (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації*).

15. Ярема І. О., Федоровська М. І. Вибір способу введення екстракту пальми сабаль до складу фітоемульсії для застосування в трихології. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16–17 жовт. 2014 р. X. : НФаУ, 2014. С. 339. (*Особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації*).

16. Федоровська М. І., Ярема І. О. Біофармацевтичні дослідження дерматологічних засобів, призначених для застосування при андрогенній алопеції. *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 17–18 квіт. 2015 р. О., 2015. С. 35–38. (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації*).

17. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Вибір способу змішування фаз при опрацюванні технології фітоемульсії. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні* : матеріали наук.-практ. рег. конф., м. Івано-Франківськ, 6–7 жовтня 2016 р., Івано-Франківськ, 2016. С. 209–211. (*Особистий внесок: участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації*).

18. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Виявлення можливої алергізуючої дії засобів, призначених для застосування при андрогенній алопеції. *Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції* : матеріали VII Нац. конгр. патофізіол. України з міжнар. участю, м. Харків, 5–7 жовт. 2016 р. X. : НФаУ, 2016. С. 260. (*Особистий внесок: участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації*).

19. Федоровська М. І., Ярема І. О. Вивчення асортименту лікарських препаратів, косметичних засобів і дієтичних добавок, що використовуються для лікування і профілактики андрогенної алопеції. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»* : матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23–24 верес. 2020 р. Т. : Укрмедкнига, 2020. С. 254–255. (*Особистий внесок: проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів*).

20. Гавкалюк М. И., Гулейчук И. О. Перспективы применения экстракта плодов пальмы сабаль для лечения андрогенной алопеции. *Молодые учёные и фармация XXI века* : материалы науч. тр. первой науч.-практ. конф. мол. учен. и асп., г. Москва, 25–26 февр. 2013 г. М. : ВИЛАР, 2013. С. 47–50. (*Особистий внесок: проведення літературного пошуку, участь у підготовці публікації*).

21. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Технологія виготовлення комбінованого рослинного препарату «Флавоesterol-емульгель» для місцевого лікування андрогенної алопеції в умовах аптек : інформ. лист. № 74-2018. К., 2018. 3 с. (*Особистий внесок: узагальнення даних і написання інформаційного листа*).

22. Фармакотерапія алопеції. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати. Методичні рекомендації: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 67042. Федоровська М. І., Ярема І. О., Половко Н. П. Заявка № 67686 від 03.06.2016. 60 с. (*Особистий внесок: написання відповідних розділів методичних рекомендацій*).

АНОТАЦІЯ

Ярема І. О. Розробка складу і технології емульгелю для лікування андрогенної алопеції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» (226 – Фармація, промислова фармація). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу і технології м'якого ЛКЗ з фітосубстанціями капіляропротекторної, венотонічної та фолікулоstimулювальної дії для дерматологічного застосування проти АА.

На підставі комплексних теоретичних і експериментальних досліджень опрацьовано раціональний склад і технологію емульгелю під умовною назвою «Флавостерол», що містить ПСЕС і СЯН для профілактики та лікування АА.

За результатами проведених випробувань отримано патент України на корисну модель «Косметичний засіб для корекції андрогенної алопеції» (реєстраційний № 115179 від 10.04.2017 р.). Екстемпоральну технологію емульгелю викладено в інформаційному листі та запроваджено в практику виробничих аптек м. Івано-Франківська.

Розроблено технологічну інструкцію на виробництво ЛКЗ «Флавостерол-емульгель». Технологію виготовлення апробовано в умовах дрібносерійного виробництва аптеки № 6 «Леда», м. Харків (акт апробації від 17.02.2020 р.).

Окремі фрагменти роботи упроваджено в науково-педагогічний процес фармацевтичних і медичних закладів вищої освіти України.

Ключові слова: трихологія, андрогенна алопеція, технологія, лікарські косметичні засоби, емульгель, активні фармацевтичні інгредієнти, пальми Сабаль екстракт сухий, софори японської настойка.

АННОТАЦИЯ

Ярема И. А. Разработка состава и технологии эмульгеля для лечения андрогенной алопеции. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 «Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация» (226 – Фармация, промышленная фармация). –

Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, г. Запорожье, 2021.

Диссертация посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию состава и технологии мягкого лекарственного косметического средства с фитосубстанциями капиляропротекторного, венотонического и фолликулостимулирующего действия для дерматологического применения против АА.

На основании комплексных теоретических и экспериментальных исследований разработаны рациональный состав и технология эмульгеля под условным названием «Флавоesterol», содержащего пальмы Сабаль экстракт сухой и софоры японской настойку для профилактики и лечения АА.

По результатам проведенных испытаний получен патент Украины на полезную модель «Косметическое средство для коррекции андрогенной алопеции» (регистрационный № 115179 от 10.04.2017 г.). Экстемпоральную технологию эмульгеля изложено в информационном письме и внедрено в практику производственных аптек г. Ивано-Франковска.

Разработано технологическую инструкцию на производство ЛКС «Флавоesterol-эмульгель». Технология изготовления апробирована в условиях мелкосерийного производства аптеки № 6 «Леда», г. Харьков (акт апробации от 17.02.2020 г.).

Отдельные фрагменты работы внедрены в научно-педагогический процесс фармацевтических и медицинских высших учебных заведений Украины.

Ключевые слова: трихология, андрогенная алопеция, технология, лекарственные косметические средства, эмульгель, активные фармацевтические ингредиенты, пальмы Сабаль экстракт сухой, софоры японской настойка.

ANNOTATION

Yarema I. O. Development of emulgel composition and technology for the androgenic alopecia treatment. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the Degree of PhD in Pharmacy, speciality 15.00.01 «Drug technology, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy» (226 – Pharmacy, industrial pharmacy). – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

The dissertation is dedicated to the theoretical and experimental substantiation of structure and technology of medical cosmetic remedy (MCR) in the form of an emulgel with the *Serenoa repens* dry extract (SRDE) and *Sophora japonica* tincture (SJT), intended for use in trichology, namely for the prevention and treatment of androgenic alopecia (AA).

An analysis of the literature and summarized data on the AA etiology and pathogenesis were carried out. The main differences between the clinical manifestations of AA in men and women were clarified. It has been found that the use of active pharmaceutical ingredients of synthetic origin such as minoxidil and finasteride, despite

their proven efficiency in the AA treatment, have a large number of local and systemic side effects. Medical cosmetic remedies of plant origin with a high content of phytosterols and flavonoids are the alternative to the synthetic drugs.

A marketing analysis of the domestic pharmaceutical market of medicines, dermatocosmetics and dietary supplements against AA was carried out. It was confirmed that the number of domestically produced drugs and dermatocosmetics / dietary supplements was significantly lower than the imported products. It was found that there were no drugs in the soft dosage forms for cutaneous application against AA. The sociological studies about the AA problems in 150 men were carried out. It was proved that for the vast majority of respondents (48.7%) solving their AA problems was important. Almost 30.0 % of them agreed that the drug effectiveness for the AA treatment was more important than its price. Based on the obtained data it has been established that the MCR development in the soft dosage form as the emulgel with SRDE and SJT against AA is promising.

Taking into account the results of the complex experimental studies, the final formulation of emulgel «Flavosterol» was developed, namely: SRDE – 3.0 g, SJT – 7.0 g, oil pumpkin seeds – 5.0 g, cetyl alcohol – 3.0 g, polysorbate 20 – 3.0 g, carbopol Ultrez 10 – 0.3 g, triethanolamine – 0.2 g, potassium sorbate – 0.1 g, salicylic acid – 0.1 g, butylhydroxytoluene – 0.02 g, lavender essential oil – 0.2 g, purified water – up to 100.0 g.

On the basis of pharmacotechnological research the technological parameters of the emulgel production were defined, namely: temperature mode – 60 °C, emulsification with alternate introduction of oil and water phases to a mixture of emulsifiers, homogenization during 30 min at a speed of 2000 rpm. Taking into account the investigation results the emulgeloptimal technology in compounding pharmacy and industrial conditions was substantiated. The technology of the emulgel was described in the Information Letter «Technology of manufacturing a combined herbal preparation «Flavosterol-emulgel» for local treatment of androgenic alopecia in pharmacies» and was tested in pharmacies with extemporaneous drug compounding. The project of the Technological Instruction for production of MCR «Flavosterol-emulgel» was developed. The manufacturing technology was tested in the conditions of small-scale production of the compounding pharmacy № 6 «Leda», Kharkiv (approbation act dated 17.02.2020).

The emulgel quality control was carried out according to the following indicators: organoleptic (colour, odour, homogeneity), physical and chemical (identification and quantification of biologically active substances, rheological parameters, colloidal and thermal stability, pH), microbiological (microbiological purity). On the basis of the received data the Project of the methods of the emulgel quality control was developed and the optimum temperature mode of the MCR storage and shelf life was established, namely 2 years at a temperature of 25 ± 2 °C.

On the models of symptomatic and androgenic alopecia in rats, the follicle-stimulating and vasodilating activity of the emulgel «Flavosterol» was proven. On the model of *Parametium caudatum* microorganisms the emulgel membrane-protective properties were established. According to the study results of acute toxicity, sensitizing and local irritating effects on laboratory animals, it was found that the developed emulgel did not exhibit harmful effects when applied cutaneously and can be rated as Vth class of

practically non-toxic substances.

According to the experimental results, a Patent of Ukraine was obtained for the utility model «Cosmetic for the correction of androgenic alopecia» (registration № 115179 dated 10.04.2017).

The research results were included to the educational process of higher education institutions of pharmaceutical (medical) profile of Ukraine.

Keywords: trichology, androgenic alopecia, technology, medical cosmetic remedies, emulgel, active pharmaceutical ingredients, *Serenoa repens* dry extract, *Sophora japonica* tincture.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АА	–	андрогенна алопеція;
АО	–	антиоксидант;
АР	–	андрогенові рецептори;
АСФМ	–	абсорбційна спектрофотометрія;
АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт;
БАР	–	біологічно активна речовина;
БГТ	–	бутилгідрокситолуол;
ВМС	–	високомолекулярна сполука;
ВФ	–	волосяний фолікул;
ДГТ	–	дигідротестостерон;
ДД	–	дієтичні добавки;
ДР	–	допоміжна речовина;
ДФУ	–	Державна Фармакопея України;
КЗ	–	косметичний засіб;
КР	–	косметичний ринок;
КФ	–	косметична форма;
ЛЗ	–	лікарський засіб;
ЛЗРП	–	лікарські засоби рослинного походження;
ЛКЗ	–	лікарський косметичний засіб;
ЛП	–	лікарський препарат;
ЛРС	–	лікарська рослинна сировина;
ЛФ	–	лікарська форма;
МКЯ	–	методи контролю якості;
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я;
МБЧ	–	мікробіологічна чистота;
НД	–	нормативна документація;
ПС 20	–	полісорбат 20;
ПСЕС	–	пальми Сабаль екстракт сухий;
СЯН	–	софори японської настойка;
ТОВ	–	товариство з обмеженою відповідальністю;
ФР	–	фармацевтичний ринок.