

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СОЛОДОВНИК ВІТАЛІЙ АНДРІЙОВИЧ

УДК 615.263.5:615.454:616.594.1-084-085].012/.014

ДИСЕРТАЦІЯ

«РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ І ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯКОЇ
ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ПІРОКТОНОМ ТА НАФТАЛАНОМ
ЗНЕСМОЛЕНИМ ДЛЯ ТЕРАПІЇ І ПРОФІЛАКТИКИ СЕБОРЕЙНОГО
ДЕРМАТИТУ ВОЛОСистої ЧАСТИНИ ГОЛОВИ»

22 «Охорона здоров'я»

226 «Фармація, промислова фармація»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В. А. Солодовник

Науковий керівник Гладишев Віталій Валентинович, доктор фармацевтичних
наук, професор

Запоріжжя – 2021

АНОТАЦІЯ

Солодовник В. А. Розробка складу, технології і дослідження м'якої лікарської форми з піроктон оламіном та нафталаном знесмоленим для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії галузі знань «22 Охорона здоров'я» за спеціальністю «226 – Фармація, промислова фармація». – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Дисертація присвячена розробці науково обгрунтованого складу і технології виготовлення м'якого фармакотерапевтичного засобу для зовнішнього застосування – мазі з піроктон оламіном і знесмоленим нафталаном для топічної терапії профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови, що мають високу ефективність і стабільність на основі дослідження їх фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних і фармакотехнологічних властивостей.

Себорейний дерматит волосистої частини голови – хронічне рецидивуюче захворювання шкіри, що розвивається на себорейних ділянках і у великих складках, таке, що проявляється еритемато-сквамозними і фолікулярними папульозно-сквамозними висипаннями і що виникають в результаті активізації сапрофітної мікрофлори. Етіологія і патогенез себорейного дерматиту досі вивчені не до кінця, проте доведена тригерна роль грибів роду *Malassezia*, які зустрічаються у складі тимчасової або постійної мікрофлори шкіри приблизно у 90% населенні.

Маніфестація захворювання проявляється у вигляді локалізованих яскраво-запальних плям, папул на ділянках волосистої частини голови, що при відсутності адекватної терапії можуть зливатись у великі лускаті бляшки та приносять пацієнтам окрім фізичних ще і психічні страждання. У хворих часто спостерігається емоційна лабільність, тривожність, у важких випадках

схильність до депресивних станів, часто виникають соціальні проблеми, а також дисгармонізація міжособових, сексуальних і сімейних стосунків.

Тому адекватно підібрана, раціональна терапія, сприяюча швидкому регресу патологічній симптоматиці при себорейному дерматиті волосистої частини голови досі залишається актуальною проблемою для дерматологів. З урахуванням етіології захворювання до складу його фармакотерапії в залежності від тяжкості захворювання можливо призначати як зовнішні так і системні лікарські засоби.

Зовнішнє лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови спрямоване на зняття клінічних симптомів і залежить від скарг, з якими пацієнт звернувся до лікаря. Фармакотерапевтичний арсенал сучасної української дерматології в даний час налічує декілька десятків лікарських засобів, серед яких домінують препарати на основі кетоконазолу, пірїтїон цинку та їх комбінації. При цьому відзначається досить короткочасний або слабкий ефект від їх застосування, що зв'язують з досить тривалим застосуванням активних фармацевтичних інгредієнтів і вірогідним розвитком резистентності до них патогенних мікроорганізмів.

У зв'язку з вищевикладеним викликає інтерес пошук нових підходів до лікування себорейного дерматиту з використанням високоактивних фармацевтичних інгредієнтів. Однією з таких речовин є піроктон оламін (октопірокс), що має разом з вираженою антимікотичною дією широкий спектр антибактеріальної активності відносно як грампозитивних, так і грамнегативних патогенних мікроорганізмів. Речовина не токсична, не має шкіропідразнюючої дії, робить дезодоруючий ефект.

При цьому сучасна дерматологія вказує на доцільність комбінування в м'яких лікарських формах для терапії себорейного дерматиту волосистої частини голови активних протигрибкових компонентів і речовин, сприяючих усунення свербіжу, запалення, нормалізування десквамації.

У зв'язку з тим, що застосування традиційних місцевих стероїдних препаратів, сульфїду селену, саліцилової кислоти, сірки може викликати

подразнюючий ефект і впливати негативно на якість волосся доцільно використання натуральних компонентів, у тому числі мінерального походження.

Нафталанська нафта – засіб, який багато десятиліть з успіхом використовують для лікування себореї. Проте значно більший інтерес представляє її похідне – знесмолений нафталан, який отримують методом вакуумної перегонки і гідрокрекінгу. У його складі переважають нафтенові вуглеводні, що володіють, десенсибілізуючим, протизапальним, знеболюючим, протиспазматичним, розсмоктуючим, противербіжною і антибактеріальною дією.

Знесмолений нафталан у відмінності від нативної нафталанської нафти менш токсичний, значно ефективніший і більше комплаєнтний для пацієнтів.

Виходячи з вищевикладеного, розробка м'якої лікарської форми для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови, що містить композицію піроктон оламіну і знесмоленого нафталану є актуальним для фармацевтичної й медичної науки, дозволить розширити фармакотерапевтичний арсенал ефективних вітчизняних препаратів для дерматологічної практики.

Успішна реалізація цього проекту дозволить запропонувати вітчизняній охороні здоров'я дерматології ефективний, комплаєнтний і доступний для широких верств населення України дерматологічний інноваційний препарат для зовнішнього застосування і створить реальну альтернативу імпортованим фармакотерапевтичним засобам.

Проаналізовано та узагальнено відомості сучасних джерел літератури у сфері фармакотерапії себорейного дерматиту волосистої частини голови. Виявлені путі її оптимізації та доведено, що застосування основної кількості широко використовуваних для лікування себорейного дерматиту фармакотерапевтичних засобів дає короточасний результат, а кількість осіб з цією патологією збільшується. Встановлено, що піроктон оламін є одним з перспективних біологічно активних речовин для використання в

дерматологічній практиці, оскільки має досить широкий спектр антимікробної дії поряд з відсутністю токсичних проявів та доброю переносимістю. Виявлена доцільність комбінування активних протигрибкових компонентів і речовин, сприяючих усунення свербіжу, запалення, нормалізування десквамації. Проведений аналіз літератури дозволяє прогнозувати актуальність і перспективність розробки лікарської форми для топічної терапії себорейного дерматиту волосистої частини голови на основі композиції піроктон оламіну і знесмоленого нафталану для дерматологічної практики.

Встановлено, що забезпечення населення України доступними і ефективними лікарськими засобами для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови здійснюється в недостатній мірі. Це доводить необхідність і доцільність інтенсифікації досліджень в галузі створення нових вітчизняних лікарських засобів даного напрямку на основі піроктон оламіну і нафталану знесмоленого, які спроможні поєднувати високу ефективність і безпечність при застосуванні з комплаєнтністю та ціною, що буде доступна широким верствам населення України.

Виявлено, що природа основи-носія чинить істотний вплив на вивільнення піроктон оламіну з композиційних мазей для патогенетичної терапії себорейного дерматиту волосистої частини голови. Дисперсійний аналіз дозволив достовірно встановити, що натрій карбоксиметилцелюлозний гліцерогель забезпечує оптимальні значення цього найважливішого біофармацевтичного параметра топічних м'яких лікарських форм.

Встановлено, що розроблена топічна лікарська форма піроктон оламіну за консистентними властивостями відноситься до систем, в яких домінують коагуляційні зв'язки («механічна стабільність» 2,37). Структурно-механічні властивості запропонованого препарату для зовнішнього застосування знаходяться в межах реологічного оптимуму консистенції мазей, а показники коефіцієнтів динамічної течії мазі ($K_{d1} = 29,3\%$; $K_{d2} = 75,4\%$) свідчать про її позитивну здатність до намазування на шкіру і рівномірній розподіл по її поверхні.

На підставі результатів термогравіметричного аналізу доведена відсутність взаємодії між активними фармацевтичними інгредієнтами запропонованої композиційної мазі з компонентами її носія і її стабільність при температурах, використовуваних в технологічному процесі емульсійних аплікаційних систем.

Встановлена стабільність основних фізико-хімічних властивостей та мікробіологічної чистоти мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним на протязі 12 місяців експериментального зберігання в пакетах полімерних у прохолодному (8-15°C) захищеному від світла місці.

Доклінічними дослідженнями розробленої м'якої лікарської форми для комплексної терапії себорейного дерматиту волосистої частини голови доведено, що вона відноситься до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності) і не проявляє місцево-подразливої та алергизуючої дії при використанні за призначенням.

Експериментально доведена наявність у розробленого фармакотерапевтичного засобу широкого спектру антимікробної дії, а також вираженої протизапальної та антиоксидантної активності, що значущо перевищує такі показники у порівнянні з референтним препаратом – маззю «Псорікап» (КМП, Україна). Отримані дані дозволяють прогнозувати високу клінічну цінність запропонованого препарату для практичної охорони здоров'я.

Ключові слова: технологія, піроктон оламін, нафталан знесмолений, м'які лікарські форми, топічна терапія, антимікотична, антибактеріальна, протизапальна, антиоксидантна дія.

ANNOTATION

Solodovnyk V. A. Development of composition, technologies and research of soft medicinal form with piroctone olamine and naphthalanum deresinated for therapy and prophylaxis of seborrheic dermatitis of hairy part of head. – Qualifying scientific work as a manuscript copyright.

Thesis for the Degree of PhD in Pharmacy, in the field of knowledge «22 – Health care», speciality «226 – Pharmacy, industrial pharmacy». – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

Thesis is dedicated to development of scientifically grounded composition and technology of semisolid pharmacotherapeutic drug for external administration – ointment with piroctone olamine and designed pitch-removed naphthalan for topical prevention of seborrheic dermatitis of the scalp zone with high efficacy and stability, based on the investigations of its physico-chemical, biopharmaceutical, rheological, microbiological and pharmaco-technological properties.

Seborrheic dermatitis of the scalp zone is a chronic recurring skin disease developed in seborrheic areas and big areas, presented by the erythematous-squamous and follicular papule squamous rash and resulted from the activation of saprophytic microflora. Etiology and pathogenesis of seborrheic dermatitis are not studied completely, but trigger role of *Malassezia* fungi, that can be found in 90% population as a part of temporary or constant skin microflora, is proven.

Manifestation of disease is demonstrated by the local brightly colored stains, papules on the scalp which can coalesce making big scaly plaques and provide patients with physical and psychic suffering without proper therapy. Ill persons frequently demonstrate emotionally lability, anxiety, tendency to depression in severe cases, social problems and disharmony in interpersonal, sexual and family relations.

Therefore, adequately adjusted rational therapy contributing to fast regress of pathologic symptoms of seborrheic dermatitis of the scalp is still an actual problem for dermatologists. Taking into account etiology of the disease, it is possible to

include in pharmacotherapy external and internal medicines according to severity of illness.

External treatment of seborrheic dermatitis of the scalp is aimed at removal of clinical symptoms and depends on patient's complaints. At present pharmaceutical arsenal of the modern Ukrainian dermatology is presented by dozens of medicines, and medications with ketoconazole, zinc pirition and their combination are the most dominating. Yet there has been a short-term or slight effect from their administration. It can be caused by the long-term use of active substances and possible resistance of microorganisms.

In view of the foregoing, it is interesting to find the new ways of treatment of seborrheic dermatitis using pharmaceutical ingredients with high activity. Piroctone olamine (octopirox) is the one of these substances. It has expressed antimycotic action and wide range of antibacterial activity due to gram-negative and gram-positive pathogenic microorganisms. It is a nontoxic, non-irritating and deodorizing substance.

Yet modern dermatology specifies the substantiation of combination of active antifungals and components for eliminating itching, inflammation, normalizing desquamation in semisolid dosage forms for therapy of seborrheic dermatitis of the scalp.

To the effect that using of traditional topical steroids, selenium sulfide, salicylic acid, sulfur may cause irritation and makes a negative effect on the hair, it is possible to applying of natural components, including minerals.

Naphthalane oil has been used for treatment of seborrhoea for long years. But designed pitch-removed naphthalan obtained by the vacuum distillation and hydrocracking is more interesting. It consists from the naphthenic hydrocarbons with desensitizing, spasmolytic, resorbable, anti-itching and antibacterial effects.

Pitch-removed naphthalan unlike the native oil is less toxic, more effective and has a good compliance for patients.

In view of the foregoing, development of the semisolid dosage form for therapy and prevention of seborrheic dermatitis of the scalp with composition from

piroctone olamine and pitch-removed naphthalan is topical issue for pharmaceutical and medical sciences and can allow to widen the pharmacotherapeutic arsenal of the effective domestic medications for dermatologic practice.

Successful realization of this project will allow to propose an effective, with good compliance, available for the most population of Ukraine, innovative dermatologic external medication for domestic healthcare and create the real alternative for imported pharmacotherapeutics.

It was analyzed and compiled the data from the modern literature in the field of pharmacotherapy of seborrheic dermatitis of the scalp. The ways of its optimization were found. It was proven that administration of the main widely used pharmacotherapeutics for treatment of seborrheic dermatitis has given a short-term result and number of patients with this disease has risen. It was established that piroctone olamine is one of the most perspective biological active substances using in dermatologic practice because of its wide specter of antimicrobial action with lack of toxicity and good tolerance. It was revealed substantiation of combination of the active antifungals and substances for eliminating itching, inflammation, normalizing desquamation. Literature analyses was carried out and allowed to prognose the actuality and perspective of development of the dosage form for the topical therapy of seborrheic dermatitis of the scalp on the base of composition of piroctone olamine and pitch-removed naphthalan for dermatologic practice.

It was established that providing the available and effective drugs for therapy and prevention of seborrheic dermatitis of the scalp for Ukrainians is not enough. That fact proves the necessity and substantiation of intensifying the investigations in the field of creation new domestic medications on the base of piroctone olamine and pitch-removed naphthalan that can combine high efficacy and safety with compliance and available for the wide segments of the Ukrainian population price.

It was revealed that nature of the base-device has a significant impact on the releasing of piroctone olamine from the composed ointments for the pathogenic therapy of seborrheic dermatitis of the scalp. Variance analysis allowed to establish

that sodium carboxymethylcellulose glycerol gel provided with the optimal values of this important biopharmaceutical parameter for topical dosage forms.

It was established that developed topical dosage form with piroctone olamine by the consistent properties has related to systems with dominating of coagulative links («mechanical stability» 2,37). Structural and mechanical characteristics of the proposed medication for external use were located within the optimum of consistency and factors of dynamic flowing of the ointment ($Kd1 = 29,3\%$; $Kd2 = 75,4\%$) could testify to the positive ability to spreadability and equal distribution on the skin surface.

According to results of thermogravimetric study the absence of interaction between the active pharmaceutical ingredients of the proposed composed ointment with excipients and its stability at temperatures used in technological process of emulsion systems were proven.

Stability of the main physical and chemical characteristics and microbial purity of the ointment for external use with piroctone olamine and pitch-removed naphthalan during 12 months of the experimental storage in the polymeric packs in the cool ($8-15^{\circ}\text{C}$) dark place was established.

Preclinical studies of the developed semisolid dosage form for the complex therapy of seborrheic dermatitis of the scalp had proved that it belonged to relatively non-hazardous substances (VI class of toxicity) and had not topical irritative and allergic action when used as intended.

Wide specter of antimicrobial effect and expressed anti-inflammatory and antioxidant activity much more than the same parameters of the referent medication – ointment “Psorikap” (KMP, Ukraine) were experimentally proven for developed pharmacotherapeutic drug. Obtained data allowed to prognose a high clinical value of proposed medication for practical healthcare.

Keywords: technology, piroctone olamine, pitch-removed naphthalan, semisolid dosage forms, topical therapy, antimycotic, antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant activity.

Список публікацій здобувача

1. Дослідження ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови / В. А. Солодовник, Н. О. Ткаченко, С. А. Гладишева, Фаді Ал Зедан. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 112-118. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

2. Солодовник В. А., Ткаченко Н. А., Гладышева С. А. Изучение ценовой конъюнктуры украинского рынка средств для лечения себорейного дерматита волосистой части головы. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3 (28). С. 332- 338. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

3. Солодовник В. А., Гладышев В. В., Лисянская А. П. Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 36-41. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

4. Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту / В. А. Солодовник, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2020. Т. 13, № 2 (33). С. 249-253. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

5. Antypenko L., Solodovnyk V. Determination of Piroctone Olamine (Octopirox) in Bulk by UV Spectrophotometric Method. *The Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 37-42. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав технологічну частину експерименту, прийняв участь у підготовці статті до друку).

6. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases / V. V. Gladyshev, V. A. Solodovnik, A. P. Lisianskaia, S. A. Gladysheva. *Polish Journal of Science*. 2019. Vol. 1, № 19. P. 25-29. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

7. Солодовник В. А., Гладышев В. В. Изучение фармакотехнологических характеристик октопирокса. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Х. : Вид-во НФаУ, 2016. С. 561-562 (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

8. Antypenko L., Solodovnyk V. Piroctone olamine determination in bulk by UV spectrophotometric method. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції, 30-31 берез. 2017 р. Х. : НФаУ, 2017. Т. 2. С. 7. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав технологічну частину експерименту, приймав участь у підготовці тез до друку).

9. Солодовник В. А., Гладышева С. А. О разработке мягких лекарственных форм с октопироксом для фармакотерапевтической коррекции себорейного дерматита. *Актуальні питання косметології та дерматології* : матеріали XI всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 27-28 квіт. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 32. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

10. Солодовник В., Ткаченко Н., Гладышева С. Аналіз вітчизняного ринку антисеборейних фармакотерапевтичних засобів. XXII Міжнар. мед. конгрес студ. та молодих вчених, 23-25 квіт. 2018 р. Т., 2018. С. 193-194. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

11. Солодовник В. А., Гладышева С. А. Вивчення реологічних характеристик мазей з октопироксом для трихологічної практики. *Сучасні*

аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів : збірник наукових праць, вип. 3. Х. : Вид-во НФаУ, 2019. С. 208-209. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

12. Солодовник В. А., Гладышев В. В. Вивчення впливу основи-носія на біофармацевтичні властивості м'якої лікарської форми октопироксу. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині* : матеріали III Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 19 квіт. 2019 р. Х. : НФаУ, 2019. С. 65. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

13. Солодовник В. А., Количева Н. Л. Дослідження мікробіологічної чистоти комбінованої мазі для лікування себорейного дерматиту. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 25 січ. 2020 р. Х. : Вид-во «Оригінал», 2020. С. 157. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав технологічну частину експерименту, приймав участь у підготовці тез до друку).

14. Виготовлення мазі для зовнішнього застосування з діючою речовиною піроктон оламін в умовах аптеки / В. А. Солодовник, В. В. Гладышев, А. Д. Дюдюн, А. П. Лисянська. *Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я*. К. : Укрмедпатентінформ, 2019. – Випуск з проблеми «Фармація», № 210–2019. 4 с. (Дисертант самостійно розробив і апробував в умовах аптеки раціональну технологію екстемпорального приготування мазі з піроктон оламіном, підготував інформаційний лист до друку).

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКД	– алергічний контактний дерматит;
АФГ	– альдегідфенілгідрозони;
АФК	– активні форми кисню;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт;
ВКЯ	– відділ контролю якості;
ГНД	– галузевий нормативний документ;
ГОСТ	– державний галузевий стандарт СРСР;
ГНД	– галузевий нормативний документ;
ГР	– глутатіонредуктаза;
ДЕЦ	– Державний експертний центр;
ДНХБ	– 2,4-динітрохлорбензол;
ДСТУ	– державний стандарт України;
ДФ СРСР	– державна Фармакопея СРСР;
ДФУ	– державна Фармакопея України;
ЄФ	– Європейська Фармакопея;
ІЛ-1b	– інтерлейкін 1b;
КЗ	– косметичний засіб;
КУО	– колонієутворююча одиниця;
КФГ	– карбоксифенілгідрозони;
ЛЗ	– лікувальний засіб;
М. м.	– молекулярна маса;
МОЗ України	– Міністерство охорони здоров'я України;
МКЯ	– методи контролю якості;
МС	– механічна стабільність;
НАДФН	– нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат;
ПАР	– поверхнево-активна речовина;
ПЕО	– поліетиленоксид;

СД	– себорейний дерматит;
СДВЧГ	– себорейний дерматит волосистої частини голови;
СОД	– Супероксиддісмутаза;
ШКТ	шлунково-кишковий тракт.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ В ОБЛАСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ ВОЛОСИСТОЇ ЧАСТИНИ ГОЛОВИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1 Основні аспекти етіології, патогенезу і клініки себорейного дерматиту.....	27
1.2 Роль сучасних фармакотерапевтичних засобів в лікуванні і профілактиці себорейного дерматиту.....	33
1.3 Оптимізація створення лікарських форм для топічного лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови.....	38
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	41
2.1 Вибір загальної методології досліджень.....	41
2.2 Об’єкти досліджень.....	42
2.3 Методи досліджень.....	49
РОЗДІЛ 3 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ ВОЛОСИСТОЇ ЧАСТИНИ ГОЛОВИ.....	53
3.1 Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку засобів для лікування себорейного дерматиту.....	53
3.2 Дослідження товарної кон’юнктури фармацевтичного ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови.....	58

3.3 Вивчення цінової кон'юнктури ринку лікарських та космецевтичних засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови.....	94
ВИСНОВКИ.....	105
РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ І ДОСЛІДЖЕННЯ ТОПІЧНОГО М'ЯКОГО ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ТЕРАПІЇ І ПРОФІЛАКТИКИ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ ВОЛОСИСТОЇ ЧАСТИНИ ГОЛОВИ.....	107
4.1 Розробка оптимального складу і біофармацевтичне вивчення композиційної мазі з октопіроксом.....	107
4.2 Вивчення впливу основи-носія на структурно-механічні властивості м'якої лікарської форми для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови.....	111
4.3 Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії і профілактики себорейного дерматиту.....	115
4.4 Розробка технології виробництва композиційної мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним.....	122
4.5 Визначення стабільності комбінованої мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним.....	134
ВИСНОВКИ.....	139
РОЗДІЛ 5 ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ НЕШКІДЛИВОСТІ ТА СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ТОПІЧНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ ВОЛОСИСТОЇ ЧАСТИНИ ГОЛОВИ.....	142
5.1 Обговорення результатів токсикологічного вивчення м'якої лікарської форми піроктон оламіну для зовнішнього застосування	142
5.1.1 Дослідження гострої токсичності комбінованої мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним.....	143
5.1.2 Дослідження алергизуючої активності комбінованої мазі з	

	18
піроктон оламіном і нафталаном знесмоленим.....	145
5.1.3 Оцінка місцево-подразнюючої дії композиції піроктон оламіну і нафталану знесмоленого в формі топічної мазі.....	148
5.2 Порівняльне вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми піроктон оламіну для зовнішнього застосування	149
ВИСНОВКИ.....	155
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	157
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	159
ДОДАТКИ.....	179

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Себорейний дерматит волосистої частини голови – хронічне рецидивуюче захворювання шкіри, що розвивається на себорейних ділянках і у великих складках, таке, що проявляється еритемато-сквамозними і фолікулярними папульозно-сквамозними висипаннями і що виникають в результаті активізації сапрофітної мікрофлори. Відомо, що СД страждає приблизно від 2-5% населення землі. Пік захворюваності доводиться на вік 20-50 років. Частіше хворіють чоловіки, причому на пубертатний період доводиться до 25% захворюваності [1, 2].

Етіологія і патогенез СД досі вивчені не до кінця, проте доведена тригінна роль грибів роду *Malassezia*, які зустрічаються у складі тимчасової або постійної мікрофлори шкіри приблизно у 90% населенні [3, 4].

Маніфестація захворювання проявляється у вигляді локалізованих яскраво-запальних плям, папул на ділянках волосистої частини голови, що при відсутності адекватної терапії можуть зливатись у великі лускаті бляшки та приносять пацієнтам окрім фізичних ще і психічні страждання. У хворих часто спостерігається емоційна лабільність, тривожність, у важких випадках схильність до депресивних станів, часто виникають соціальні проблеми, а також дисгармонізація міжособових, сексуальних і сімейних стосунків [5, 6].

Тому адекватно підібрана, раціональна терапія, сприяюча швидкому регресу патологічній симптоматиці при себорейному дерматиті волосистої частини голови досі залишається актуальною проблемою для дерматологів. З урахуванням етіології захворювання до складу його фармакотерапії в залежності від тяжкості захворювання можливо призначати як зовнішні так і системні лікарські засоби [7].

Зовнішнє лікування СДВЧГ спрямоване на зняття клінічних симптомів і залежить від скарг, з якими пацієнт звернувся до лікаря. Фармакотерапевтичний арсенал сучасної української дерматології в даний час

налічує декілька десятків лікарських засобів, серед яких домінують препарати на основі кетоконазолу, пірітіон цинку та їх комбінації. При цьому відзначається досить короткочасний або слабкий ефект від їх застосування, що зв'язують з досить тривалим застосуванням активних фармацевтичних інгредієнтів і вірогідним розвитком резистентності до них патогенних мікроорганізмів [8-10].

У зв'язку з вищевикладеним викликає інтерес пошук нових підходів до лікування себорейного дерматиту з використанням високоактивних фармацевтичних інгредієнтів. Однією з таких речовин є піроктон оламін (октопірокс), що має разом з вираженою антимікотичною дією широкий спектр антибактеріальної активності відносно як грампозитивних, так і грамнегативних патогенних мікроорганізмів. За даними літератури його протигрибкова активність перевищує таку по відношенню до пірітіон цинку. Речовина не токсична, не має шкіропідразнюючої дії, робить дезодоруючий ефект [11-13].

При цьому сучасна дерматологія вказує на доцільність комбінування в м'яких лікарських формах для терапії СДВЧГ активних протигрибкових компонентів і речовин, сприяючих усунення свербіжу, запалення, нормалізування десквамації [14, 15].

Оскільки застосування традиційних місцевих стероїдних препаратів, сульфиду селену, саліцилової кислоти, сірки може викликати подразнюючий ефект і впливати негативно на якість волосся [16-19] доцільно використання натуральних компонентів, у тому числі мінерального походження.

Нафталанська нафта – засіб, який багато десятиліть з успіхом використовують для лікування себореї [20]. Проте значно більший інтерес представляє її похідне – знесмолений нафталан, який отримують методом вакуумної перегонки і гідрокрекінгу. У його складі переважають нафтеніві вуглеводні, що володіють, десенсибілізуючим, протизапальним, знеболюючим, протиспазматичним, розсмоктуючою, противербіжною і антибактеріальною дією [21, 22].

Знесмолений нафталан у відмінності від нативної нафталанської нафти менш токсичний, значно ефективніший і більше комплаєнтний для пацієнтів [23, 24].

Виходячи з вищевикладеного, розробка м'якої лікарської форми для терапії і профілактики СДВЧГ, що містить композицію піроктон оламіну і знесмоленого нафталану є актуальним для фармацевтичної й медичної науки, дозволить розширити фармакотерапевтичний арсенал ефективних вітчизняних препаратів для дерматологічної практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження фармакотерапевтичних систем трансмукозної доставки лікарських речовин» (№ держреєстрації 0118U004529). Автором особисто проведені дослідження зі створення комбінованої мазі з піроктон оламіном і знесмоленим нафталаном для терапії і профілактики СДВЧГ.

Мета і завдання дослідження

Метою досліджень є розробка науково обгрунтованого складу і технології виготовлення м'якого фармакотерапевтичного засобу для зовнішнього застосування – мазі з піроктон оламіном і знесмоленим нафталаном для топічної терапії і профілактики СДВЧГ, що мають високу ефективність і стабільність на основі дослідження їх фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних і фармакотехнологічних властивостей.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- проаналізувати та узагальнити літературні дані відносно сучасного стану фармакотерапії СДВЧГ;
- провести маркетинговий аналіз товарної та цінової політики вітчизняного ринку засобів для лікування СДВЧГ;

– науково обґрунтувати вибір фармацевтичних чинників: виду основи, поверхнево-активних речовин, технологічних прийомів для м'якої лікарської форми з піроктон оламіном і знесмоленным нафталаном – мазі для зовнішнього застосування;

– вивчити структурно-механічні властивості комбінованої мазі з піроктон оламіном і знесмоленным нафталаном для терапії і профілактики СДВЧГ;

– розробити і обґрунтувати технологію виготовлення м'якої лікарської форми з піроктон оламіном і знесмоленным нафталаном – мазі для зовнішнього застосування;

– дослідити стабільність показників якості розробленої комбінованої мазі для топічного лікування СДВЧГ;

– вивчити специфічну активність та нешкідливість мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном і знесмоленным нафталаном;

– розробити нормативну документацію на екстемпоральне виготовлення м'якої лікарської форми з піроктон оламіном і знесмоленным нафталаном – мазі для зовнішнього застосування.

Об'єкт дослідження: розробка оптимального складу і раціональної технології мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном і знесмоленным нафталаном, вивчення специфічної активності та нешкідливості розробленої лікарської форми.

Предмет дослідження: піроктон оламін, нафталан знесмолений, допоміжні речовини (мазеві носії, поверхнево-активні речовини, пластифікатори та інше), м'які лікарські форми.

Методи дослідження

Зовнішній вигляд та однорідність розроблених м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування з піроктон оламіном і знесмоленным нафталаном встановлювали органолептично; стійкість мазевих систем встановлювали шляхом визначення колоїдної, термічної стабільності та термогравіметричних і пружно-в'язко-пластичних властивостей; вивчення інтенсивності вивільнення

піроктон оламіну з мазевих основ-носіїв проводили методом рівноважного діалізу за Кривчинським з наступним кількісним визначенням АФІ методом прямої спектрофотометрії; біологічну активність встановлювали: гостру токсичність – методом Кербера, вивчення можливої наявності місцево подразнювальної дії – методом кон'юнктивної проби, місцевої алергічної реакції – методом активної шкірної анафілаксії, антимікробну активність мазі для зовнішнього застосування досліджували оцінкою дифузії в агар; підтвердження достовірності і вираженості протизапальної дії комбінованих мазі проводили на моделі алергічного контактного дерматиту шляхом оцінки динаміки специфічних маркерів запалення – С-реактивного білку та інтерлейкіну і маркерів оксидативного стресу – альдегідфенілгідрозонів та карбоксифенілгідрозонів.

Наукова новизна отриманих результатів

На підставі комплексних технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень вперше науково обгрунтовано і експериментально підтверджено склад та технологію виготовлення високоефективної і стабільної м'якої лікарської форми з піроктон оламіном і знесмоленним нафталаном – мазі для зовнішнього застосування для дерматологічної практики.

Вперше всебічно вивчені фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні та біофармацевтичні властивості розробленої мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном і знесмоленним нафталаном.

На підставі фармакологічних досліджень експериментально встановлена специфічна активність і доведена біологічна нешкідливість розробленої м'якої лікарської форми з піроктон оламіном і знесмоленним нафталаном для зовнішнього застосування

Вивчені умови зберігання, температурний режим, стабільність і терміни придатності розробленої композиції.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблено склад і технологію нової м'якої аплікаційної лікарської форми піроктон оламіну – топічної мазі на гідрофільній основі у комбінації з нафталаном знесмоленным для зовнішнього призначення у комплексній етіотропній терапії себорейного дерматиту з ураженням волосистої частини голови.

Розроблено та видано Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційний лист № 210–2019 (випуск з проблеми «Фармація»), присвячений виготовленню мазі для зовнішнього застосування з діючою речовиною піроктон оламін в умовах аптеки (дод. А).

Матеріали інформаційного листа впроваджені в практику Миколаївського ПКВО «Фармація» (акт впровадження від 28 грудня 2020 р.) (дод. Б).

Окремі фрагменти роботи впроваджені в науково-педагогічний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 23 грудня 2020 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 28 грудня 2020 р.), кафедри організації і економіки фармації і технології ліків ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (акт впровадження від 18 грудня 2020 р.), кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (акт впровадження від 29 грудня 2020 р.), кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки ФПДО Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 22 грудня 2020 р.) (дод. В.1-В.5).

Особистий внесок здобувача

Особисто автором проведено аналіз даних літератури щодо сучасного стану фармакотерапії СДВЧГ та маркетингові дослідження ринку засобів для лікування даної патології. Науково обгрунтовано склад та технологію аплікаційної м'якої лікарської форми з піроктон оламіном і знесмоленным

нафталаном для зовнішнього застосування. Проведено експериментальні дослідження фізико-хімічних, технологічних, реологічних, біофармацевтичних властивостей розробленого топічного комбінованого фармакотерапевтичного засобу. За участю автора досліджено її нешкідливість та специфічну активність, проведено мікробіологічне вивчення. Результати досліджень статистично оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом особисто. Дисертантом розроблено технологію екстемпорального виготовлення та промислового виробництва мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном і знесмоленним нафталаном.

Співавторами опублікованих робіт є науковий керівник Гладишев В. В. та науковці Антипенко Л. І., Гладишева С. А., Ткаченко Н. О., Фаді Ал Зедан, Лисянська А. П., Количева Н. Л., Бурлака Б. С., Дюдюн А. Д.

Постановка мети, завдань, узагальнення результатів, формулювання висновків здійснено за участю наукового керівника.

Апробація результатів дисертації

Основні результати досліджень за темою дисертаційної роботи повідомлені на XXII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2018), V науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2016 р.), I Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2017 р.), XI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання косметології та дерматології» (Харків, 2017 р.), IV Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (Харків, 2019 р.), III Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині» (Харків, 2019 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з

міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні» (Харків, 2020 р.).

Публікації

Основний зміст роботи опубліковано в 14 наукових роботах, серед яких – 6 статей у наукових фахових виданнях, включених до наукометричних баз, (серед яких 2 статті у періодичних наукових виданнях іноземних держав, одна з яких у періодичному науковому виданні держави, яка входить до Європейського Союзу), 7 тез доповідей та 1 інформаційний лист МОЗ України.

Обсяг та структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 190 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту – 124 сторінки) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису об'єктів і методів досліджень, трьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та 5 додатків. Робота ілюстрована 48 таблицями і 19 рисунками. Список літератури включає 197 джерел, з яких 52 – латиницею.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ В ОБЛАСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ
СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ ВОЛОСИСТОЇ ЧАСТИНИ ГОЛОВИ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

При розгляді проблеми себорейного дерматиту слід спершу визначитися з термінологією, оскільки досі деякі автори ототожнюють поняття «себорейний дерматит» і «себорея». Відмінність між ними полягає в тому, що себорея є фактично не патологією, а її можливою причиною. Це більше косметична проблема, пов'язана з порушенням процесу шкірного салоутворення. А себорейний дерматит є самостійним захворюванням, що іменується іноді себореїдом або себорейною екземою [25, 26].

Себорейний дерматит (СД) є хронічною запальною патологією шкіри, що проявляється еритематозно-сквамозними (іноді папульозно-сквамозними) висипаннями, супроводжується печінням і свербіжем. Ураженню піддається шкіра волосистої частини голови з наступним переходом на лобову область по лінії росту волосся. У області обличчя переважно вражається шкіра завушної області, бічних поверхонь носа, носогубних складок, область брів, перенісся і зовнішнього слухового проходу. Також можуть вражатися інші шкірні ділянки, забезпечені волоссяним покривом і багаті сальними залозами. Але найчастіше СД локалізується на волосистій частині шкіри голови і обличчя [27, 28].

1.1 Основні аспекти етіології, патогенезу і клініки себорейного дерматиту

СД має гостру або хронічну течію. У разі екзацерації патологічного процесу в області волосистої частини голови спостерігається інтенсифікація свербіжу, ексудації, дифузного випадіння волосся, поява попрілостей в завушних складках [29, 30].

Єдиної точки зору відносно етіології СД не існує досі. Захворювання вважають мультифакторним, включаючим ендогенні і екзогенні детермінанти.

До них відносять спадкову схильність, наявність ряду супутніх патологій (захворювання шлунково-кишкового тракту, неврогенні і психічні порушення, гормональні і імунні розлади), харчові порушення, несприятлива дія довкілля тощо [31, 32].

Вважають, що трансформація лупи в патологію СД обумовлена трьома основними чинниками. Це підвищена індивідуальна сприйнятливність шкірних покривів людини до запальних процесів, що виникають як відповідь на дію олеїнової кислоти, причиною яких може бути генетична схильність. Сюди ж відносяться гіперсекреція сальних залоз, а також наявність і трансформація дріжджоподібних грибів *Malassezia* серед нормобіотів шкіри. Причому останній чинник багато авторів вважають визначальним, який особливо при асоціації з бактерійною мікрофлорою посилює і обтяжує течію СД [33, 34].

Ця група мікроорганізмів отримала свою назву від Луї Шарля Малассеза, який більше 100 років тому ідентифікував дріжджоподібні гриби у пацієнтів з СД і висловив припущення, що вони є головною причиною захворювання. Але тривалий час вважали, що основним чинником виникнення захворювання є дріжджовий гриб *Pityrosporum ovale*. Проте подальшими дослідженнями було встановлено, що до одного і того ж виду відносяться гриби *Malassezia furfur*, *Pityrosporum orbiculare* і *Pityrosporum ovale*. І лише в 1996 році з'явилася класифікація, в якій гриби *Pityrosporum* були перетворені в *Malassezia* genus. Нині існує більше 9 видів грибів *Malassezia*. Причому головною причиною СД довгий час вважали *Malassezia furfur*. Але наступні генетико-морфологічні дослідження і клінічні спостереження дозволили встановити помилковість цього припущення і виявити домінуючу етіологію *Malassezia restricta* і *Malassezia globosa* в цьому патологічному процесі [35, 36].

Ці мікроорганізми відносяться до умовно-патогенних дріжджоподібних грибів, які зустрічаються як компонент нормальної шкірної мікрофлори більш ніж у 90% населення. Їх концентрація здійснюється в області сальних залоз, секрет яких є джерелом життєдіяльності *Malassezia*. В стані фізіологічної норми гриби локалізуються переважно в поверхневих і середніх відділах рогового

шару шкіри, між рогових лусочок і усередині них, а також у волосяних фолікулах. При СД спостерігається наявність *Malassezia* в товщі рогового шару, кількість яких тісно взаємозв'язана з утворенням паракератотичних клітин шкіри. Їх знаходження упродовж тривалого часу у верхніх відділах рогового шару вважають одним з діагностичних ознак наявності СД [37, 38].

Механізм розвитку СД в результаті дисфункції *Malassezia* полягає, імовірно, в ліполізі цими грибами тригліцеридів секрету сальних залоз. Продукти цього процесу провокують гіперпроліферацію клітин епідермісу, що призводить до альтерації корнеоцитів, зміни вологостримної функції шкіри, запалення і виникнення симптомів, характерних для вищезгаданої патології. Наявність лупи сприяє кількісному збільшенню *Malassezia spp.* у декілька разів в області волосистої частини голови в порівнянні з показниками норми [39, 40].

Також однією з причин виникнення СД вважають дисбіотичні перетворення мікрофлори кишковика і шкіри волосистої частини голови. При цьому у разі жирної себореї спостерігається мікст-інфікування уражених ділянок представниками бактерійної мікрофлори (*Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Micrococcus*). Вони сприяють інтенсифікації продукування вільного гістаміну і гістидинде-карбоксилази, що призводить до гіперактивності сальних залоз, почервоніння, свербіжжю [41].

Ще в літературі описана теорія біоплівки при СД. Її основою є припущення наявності мікробіологічної рівноваги стафілококової і стрептококової мікрофлори в шкірних вогнищах СД. При цьому основним домінуючим чинником автори цієї теорії вважають наявність на шкірі продуктів життєдіяльності *Propionibacterium acnes* [42, 43].

Формування запалення у пацієнтів з СД розвивається по механізму гіперчутливості уповільненого типу, що підтверджують дослідження відповідних біоптатів шкіри. А тканинний розподіл імунно-компетентних клітин в периваскулярних інфільтратах виявила наявність в них лімфоцитів, що тотожно стану шкіри при псоріазі. Імунна відповідь при СД надзвичайно схожа на таку ж у разі шкірної кандиди інфекції. У обох випадках виявляється

значне збільшення активованих (HLA - DR4 - positive) лімфоцитів і продукції інтерлейкинів [44, 45].

У крові хворих СД з вираженим запальним процесом реєструються кількості протизапальних цитокінів, що збільшуються. Виявлена кореляція між тривалістю патології, вираженістю клінічної маніфестації і імунологічних показників у таких пацієнтів. Це вказує на те, що ініціалізація імунологічних механізмів на термінах СД до 5 років реалізується шляхом залучення різноманітних компонентів імунної системи до реакцій імунологічного реагування. У разі тривалішого стажу патології можуть спостерігатися ознаки декомпенсації Т-клітинної ланки імунітету, що вказують на доцільність призначення пацієнтам відповідних іммунокорегуючих препаратів [46].

Клінічний перебіг СДВЧГ характеризується, в першу чергу, лущенням шкіри з наявністю дрібних або, в деяких випадках крупнопластинчатих мукоподібних лусочок. Цей процес може бути як осередковим так і дифузним. Якщо при цьому спостерігається ще і відсутність гострозапальних шкірних проявів, то цей стан можна віднести до так званої «сухої себореї». У разі жирної себореї реєструється жовтуватий колір лусочок і їх щільнішу адгезію до шкіри волосистої частини голови. Якщо не цьому етапі фармакотерапія не проводиться, то можливий перехід у важку форму СД. Вона маніфестує інтенсивним лущенням з потовщенням лусочок і їх сальною інфільтрацією, утворенням ерозійних процесів шкіри, що супроводжуються наростаючим свербіжем. Також в даному випадку не виключено приєднання вторинної бактерійної інвазії. Іноді цей стан, що іменується себорейної екземою, супроводжується появою інфільтраційних папул в області шкіри носогубних складок, лоба і щік [47].

СД можуть бути схильні навіть діти починаючи з дитячого віку. Вже в пізньому неонатальному періоді в області шкіри волосистої частини голови у них можуть з'являтися асоціації лусочок (так званий гнейс). У разі продовження захворювання може поширюватися на пахвову і пахову область, шкіру зовнішнього слухового проходу, шиї з наявністю помірного свербіжу або без

нього. Може відбуватися акцесія бактерійної інфекції, що маніфестує у вигляді висипу в основному в пелюшкової області, але з перспективою її генералізації у разі відсутності адекватної терапії. На цьому фоні або після зникнення симптомів СД у дітей може переходити в атопічний дерматит, який етіопатогенетично також пов'язаний з грибами *Malassezia* [48, 49].

Надалі чинниками, провокуючими СД, є дисфункції шлунково-кишкового тракту, вегетативної нервової системи і існування в організмі іншої осередкової фокусної інфекції.

Фахівці пояснюють порушення гормональній і вегетативній систем у пацієнтів з СД спадковою дезінтеграцією діенцефальної області гіпоталамуса, який відповідає за регуляцію рівня опіатних нейропептидів крові і функціонального стану ендокринних органів через гіпофіз [50-52].

Сприяє захворюваності СД і посилюванню тяжкості його перебігу наявність у пацієнтів супутньої ВІЛ-інфекції, при якій можливий прояв генералізованих форм захворювання, що проявляються в прояві асоціатів еритематозних бляшок. Така течія патології супроводжується, як правило, сильним свербіжем, констатує наявність експліцитної іммуносупресії і є нехорошою клінічною ознакою в плані прогнозу захворювання [53, 54].

Для сучасної дерматології діагностика СД у разі його типової течії не викликає утруднень. Гістологічне вивчення зразків біопсії, узятих з вогнищ інвазії демонструють, як правило, наявність помірного гіперкератозу (іноді з проявами паракератозу) і міжклітинного епідермального набряку з периваскулярними інфільтратами і незначними локалізаціями спонгіозу. Скануюча електронна мікроскопія біоптатів дозволяє виявити кератиноцити вираженої сердечної форми різних розмірів. Виявлені при цьому в зразках дріжджові клітини в середині волосяних фолікулів і рогового шару шкіри підтверджують домінуючу роль грибів в етіопатогенезі захворювання [55, 56].

Відрізнити СД від псоріазу дозволяє проведення трихоскопії волосистої частини голови. Так, для СД характерна наявність тонких судин, що розгалужуються, на відміну від розширених капілярних петель, властивих

псоріатичному ураженню шкіри. Лущення шкіри у разі СД реалізується жовтуватими лусочками, в при псоріазі – сріблясто-білими [57].

При цьому досі недостатньо вивченими залишаються чинники і механізми природженого імунітету при СД. Відомо, що у пацієнтів з цією патологією спостерігається підвищення активності (TLR) – 2 рецепторів, так само як і інших клітин природженого імунітету під впливом мікотичної інвазії. Це призводить до посилення циклооксигенази, протизапальних цитокінів, білків гострої фази запалення, NO-синтази [58, 59].

Також одним з маркерів, за допомогою яких можливе виявлення СД і оцінка перспектив його клінічного перебігу може являтися пептид кателіцидин, якому притаманна антимікотична, противірусна і антибактеріальна активність. Відомо, що рівень даної сполуки зростає при порушеннях шкірних покривів різного генезу, стресових станах організму. Ще він активно бере участь в процесах хемотаксису цитокінів, гістаміну, кератиноцитів, оптимізуючи Т-клітинну імунну відповідь. Тому, судячи з усього, вроджений імунітет все-таки чинить істотний вплив на виникнення СД, незважаючи на невелику кількість робіт про дію клітинних чинників на процес хронічного запалення [60].

Ще одним з домінуючих чинників для адаптивної і природженої імунної відповіді є рівень вітаміну D. Виявлено, що його активна форма сприяє виникненню в клітинах шкіри антимікробних пептидів, що впливають на рівень Т-хелперів, дендритних клітин, Т-клітин і Т-регуляторів. Цим обумовлюють ремісію СД в літній період і позитивний ефект від його використання в комплексній терапії псоріазу і ще деяких дерматозів. Є також дані про інгібування вітаміном D рівня активності протизапальних цитокінів, сприяючи проліферації епідермальних клітин. Але робіт про значення продуктів метаболізму вітаміну D для фармакотерапії СД і їх впливу на показники природженого імунітету при цій патології доки недостатньо для формування доказових висновків [61].

1.2 Роль сучасних фармакотерапевтичних засобів в лікуванні і профілактиці себорейного дерматиту

Терапевтична тактика при лікуванні СДСЧГ повинна в обов'язковому порядку передбачати багатofакторний етіопатогенез цієї патології. На першому етапі слід провести ревізію режиму харчування пацієнтів, призначити їм дієту, що передбачає відмову або істотне обмеження смаженої, гострої і солодкої їжі, продуктів, збагачених тваринними жирами і тим самим сприяючими потенціювання саловідділення. Також таким пацієнтам слід утриматися від відвідування місць з вологим і жарким мікрокліматом (особливо в закритих приміщеннях) [62, 63].

Терапевтичні походи до лікування СД використовують етіотропні, симптоматичні і патогенетичні методи терапії. До останніх відноситься призначення ферментних препаратів, що оптимізують травну функцію, незамінних амінокислот, що мають ліпотропний ефект. Використання метіоніну дає можливість нормалізації синтезу фосфоліпідів, інгібування процесів кумуляції нейтрального жиру в печінці, активізації синтезу креатиніну, адреналіну, аскорбінової, фолієвої кислот, вітаміну В₁₂, деяких ферментів і гормонів. Вживання рибофлавіну нормалізує окислювально-відновні процеси білкового, жирового і вуглеводного обміну. Якщо в анамнезі є дисбактеріоз, раціональне проведення фармакотерапевтичної нормалізації кишкової мікрофлори. Також доцільне включення до складу комплексної терапії адаптогенних засобів, препаратів групи біогенних стимуляторів, вітамінів А, В, D, Е, аскорбіновою і нікотиновою кислот, препаратів пивних дріжджів [64].

З фізіотерапевтичних методів в терапії СД вважають ефективним використання кріомасажу шкіри волосистої частини голови, дарсонваля і лазеропунктур на цю ж область шкіри. Є позитивні дані про застосування індуктотермії області надниркових залоз і транскраніальної електростимуляції

ствола мозку у складі комплексної терапії. Відомо також, що певну ефективність в лікуванні СД має вузькосмугова фототерапія [65, 66].

Етіотропне лікування СД включає призначення як системних, так і зовнішніх лікарських засобів. Зазвичай тактика терапії захворювання передбачає на першому етапі призначення топічних лікарських засобів, що сприяє усуненню клінічних симптомів СД і часто буває достатнім для одужання [67, 68].

Застосування фармакотерапевтичних засобів для зовнішнього застосування допомагають зняти гостро-запальні явища, свербіж, нормалізувати процеси десквамації і відділення сала, робити виражений антимікотичний ефект. Як відомо, традиційним методом топічної терапії СД вважалися кортикостероїдні креми і мазі, сприяючі швидкому регресу запалення і свербіжу. У в теж час, тривале застосування топічних стероїдів обмежене їх небажаними ефектами, зокрема, можливою атрофією шкіри і телеангіоектазіями. Проте у зв'язку зі встановленням домінуючої ролі грибів *Malassezia* в етіології СД акценти сучасної терапії змістилися в область зовнішнього призначення протигрибкових препаратів в різних лікарських формах з урахуванням анатомічної області нанесення (мазях, кремах, шампунях та ін.) [69-72].

Для фармакотерапії СД нині найефективніше використовують антимікотичні лікарські засоби груп імідазолу, циклопіроксоламіну, пірїтїон цинку, а також препарати неспецифічної дії, що мають комбіновану антимікробну і протизапальну дію [73, 74].

Група імідазольних препаратів нині є препаратами першої лінії. Домінуюча роль серед них нині належить кетоконазолу, оскільки лікарські засоби на його основі застосовуються вже достатньо довго і добре вивчені [75, 76].

Нині в Україні зареєстровано 26 лікарських засобів для лікування СД волосистої частини голови. Серед них домінують препарати на основі

кетоконазолу (69%), а 31%, що залишилися, розподіляють між собою препарати пірітіон цинку і його комбінації з кетоконазолом.

При цьому відзначається досить короткочасний або слабкий ефект від їх застосування, що зв'язують з досить тривалим застосуванням активних фармацевтичних інгредієнтів і вірогідним розвитком резистентності до них патогенних мікроорганізмів. Ще до недоліків кетоконазолу можна віднести недоцільність використання його топічних препаратів у разі роздратованої шкіри і віковими обмеженнями по застосуванню (після 12 років) [77-79].

Клімбазол менш ефективний, ніж кетоконазол і по силі дії ближчий до пірітіону цинку. Для того, щоб фармакотерапевтичні засоби з ним мали антимікотичну дію, масова доля концентрація даного активного фармацевтичного інгредієнта в топічних лікарських формах повинна складати з урахуванням мінімальної інгібірувальної концентрації не менше 4% [80, 81].

Перспективним вважають використання в комплексній терапії СД ще одного представника групи азолів - сертаконазолу, імідазолу, що є дериватом, і бензотіофену. З наявністю в молекулі бензотіофенової групи зв'язують притаманність цьому АФІ високої протимікробної активності. Але найбільший інтерес у фахівців викликає наявність у сертаконазолу протизапальної дії, що підвищує його цінність для дерматологічної практики. Є відомості про досить успішне застосування в топічній терапії СД зовнішньої лікарської форми сертаконазолу – 2%-го крему, хоча в основному нині він в основному використовується в терапії інших дерматомікозів [82, 83].

Інші похідні азолів використовуються в основному системно при важких формах СД і недостатньо ефективній топічній терапії. Призначають перорально ітраконазол в дозах від 100 до 200 міліграма на добу упродовж 3 тижнів, тербінафін по 250 міліграм на добу впродовж 4 тижнів, флуконазол по 300 міліграм на добу впродовж 2 тижнів. Кетоконазол окрім топічної терапії можливо використовувати системно по 200 міліграм на добу впродовж 2 тижнів [84-86].

Циклопірокс є АФІ синтетичного походження, механізм дії якого пов'язаний з інгібуванням синтезу основних клітинних компонентів грибів, а не з дією на синтез стеролів, як у препаратів групи азолів. Окрім наявності досить широкого спектру антимікотичної дії йому властива наявність антибактеріального і протизапального ефекту. Останній пояснюють інгібуванням циклопіроксу циклооксигенази і 5-ліпооксигенази в поліморфно-ядерних клітинах, а також процесів синтезу лейкотрієнів і простагландинів. Використовують циклопірокс в основному у формі 1% -х шампунів, безпека і ефективність яких виявлена в клінічних дослідженнях. Але все-таки основним напрямом клінічного прояву цього АФІ є терапія оніхомікозів в специфічних лікарських формах (лаках для нігтів і мазях), а не лікування СД. І нині шампуні з циклопіроксом використовуються в основному як космецевтичні засоби профілактики лупи і себореї [87-91].

До АФІ, що найширше використовують в космецевтичних засобах для вищезгаданих цілей являється і пірітіон цинку. Речовина має помірну антимікробну активність, обумовлену дією на клітинні мембрани патогенної мікрофлори, що приводить, в результаті, до її загибелі. Також пірітіон цинку властиво протисвербіжна і протизапальна дія, яка проявляється за рахунок наявності проапоптогенної активності і блокади гістаміну з огрядних клітин. Ще пірітіон цинку здатний пригноблювати процеси секреції шкірного сала, гіперкількості якого є однією з причин СД [92, 93].

Схильність цього АФІ до адсорбції на шкірі волосистої частини голови за рахунок гідрофобних властивостей зумовило інтерес до створення шампунів на його основі. Найбільш відомою з них є лінійка шампунів «Head and Shoulders», що враховує типи волосся і супутні трихологічні проблеми споживачів (для жінок, для чоловіків, з ментолом від підвищеного свербіжжю, для пошкодженого і забарвленого волосся). Творці лінійки також стверджують, що використання пірітіон цинку у складі шампунів сприяє зниженню ризиків появи контактних дерматитів на тлі взаємодії зони волосистої частини голови з поверхнево-активними речовинами. Проте, використання шампуню з пірітіон-цинком

упродовж тривалого часу неминуче сприяє розвитку резистентності у мікрофлори волосистої частини голови до цієї біологічно активної речовини. Тому нині досить активно проводяться дослідження по його оптимізації шляхом створення нових хімічних модифікацій (активованій пірїтїон цинк) і композиційних м'яких топїчних форм з циклопіроксоламіном, кетоконазолом, йодовїдоном, цинку карбонатом та ін. [94-96].

У разї, якщо основним клінічним симптомом СД виступає наявність лупи, то для фармакотерапїї цієї патологїї можливо і раціональне використання топїчних препаратів цинку, сірки (селену дисульфїд і дисульфат), іхтіолу, дьогтю та ін. [97-98].

Зокрема, фармакотерапевтичні засоби на основї дьогтю мають судинозвужувальний і терпкий ефект за рахунок проліферації епідермальних клітин. Також вони сприяють усуненню надмірної кількості лусочок і жиру з області волосистої частини голови [99-100].

Препарати сульфїду селену для зовнішнього застосування мають антимікробну і цитостатичну дію. При цьому їх здатність фарбування волосся в мїдно-помаранчевий колїр або взагалї до знебарвлення останніх знижують споживчу цїнність даних лікарських або космецевтичних форм [101-103].

Таким чином, питання терапїї хворих на себорейний дерматит з враженням волосистої частини голови залишаються в центрі уваги клінічної дерматологїї, що обумовлено, в першу чергу, значною поширенїстю патологїї серед населення країн свїту та небажаних медико-соціальних наслідків. Основна етіотропна фармакотерапїя хворих на себорейний дерматит здїйснюється застосуванням топїчних лікарських засобів, асортимент яких досить невеликий. При цьому відзначається досить короткочасний або слабкий ефект від їх застосування, що пов'язують з досить тривалим застосуванням вищенаведених активних фармацевтичних інгредїєнтів і вірогідним розвитком резистентності патогенних мікроорганїзмів до цих препаратів.

Також нерїдким є виникнення рецидивів СД після терапїї основними дерматологїчними засобами.

1.3 Оптимізація створення лікарських форм для топічного лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови

Нині основні напрями досліджень в області розширення фармакотерапевтичного арсеналу засобів для топічної терапії СД реалізуються в основному в двох напрямках. Перший – створення нових АФІ, що мають широкий спектр протигрибкової і антибактеріальної активності. Другий – розробка багатокомпонентних лікарських форм, яким разом з антимікробною дією властиво ще і ранозагоювальний, репаративний і терпкий ефекти. Перспективність композиційних топічних лікарських і парафармацевтичних форм вже відома і клінічно доведена порівняно з монокомпонентними системами для зовнішнього застосування. Позитивним прикладом цих досліджень може служити поєднання циклопіроксу і пірїтіона цинку в космецевтичній серії препаратів фармако-косметичного гіганта «Piere Fabre» (Франція). Окрім цих основних АФІ розробники також вводили в рецептури шампунів і мазей (пін, мусів, гелів) для волосся і волосистої частини голови новий допоміжний інноваційний компонент N-гідроксиетилацетамін («Келюамід»), що має зволожуючу і кератолітичну дію. Це підвищує ефективність топічних фармакотерапевтичних засобів за рахунок прискорення елімінації лусочок і оздоровлення шкірних покривів волосистої частини голови [104-106].

Також оптимізації клінічної ефективності препаратів для лікування і профілактики СД сприяє використання в їх складах натуральних компонентів рослинного і мінерального походження (фітоекстрактів, ефірних олій, апіпродуктів, бішофіту та ін.) [107-111].

Однією з перспективних для використання в якості АФІ для анти себорейних лікарських засобів є піроктон оламін (октопірокс), що має разом з вираженою антимікотичною дією широкий спектр антибактеріальної активності відносно як грампозитивних, так і грамнегативних патогенних мікроорганізмів [112]. За даними літератури його протигрибкова активність

перевищує таку по відношенню до пірітійон цинку. Речовина не токсична, не має шкіропідразнюючої дії, робить дезодоруючий ефект [113, 114].

Нині на фармацевтичному ринку України піроктон оламін представлений в основному у вигляді космецевтичних препаратів компанії «Uriage» (Франція) – емульсій, гелів, шампунів, що відносяться до високоцінового сегменту, недоступного для основного населення України [115-118].

Також виявлено, що використання октопіроксу перспективне у разі топічної терапії хронічних дерматозів, ускладнених демодексом. Так, його використання в композиційній рецептурі очищаючого мила «Стоп Демодекс» сприяло скороченню термінів лікування цих патологій і оптимізації зовнішнього стану шкірних покривів [119].

У зв'язку з вищевикладеним, прогнозовано перспективне вивчення можливості створення лікарських форм для зовнішнього застосування піроктон оламіну на основі доступних вітчизняних технологій, що дозволяють зробити їх доступними для охорони здоров'я України. М'які лікарські форми (мазі, креми) на відміну від рідких лікарських форм мають більшу зручність застосування, володіють пролонгованою дією за рахунок значного збільшення часу контакту з оброблюваною ділянкою, більшою біологічною доступністю й стабільністю.

Для надання фармакотерапевтичним засобам з октопіроксом для зовнішнього застосування протизапальних, репаративних, протисвербіжних властивостей доцільне введення до складу додаткових відповідних компонентів. Використання для цих цілей місцевих стероїдних препаратів не зовсім виправдане, оскільки їх тривале застосування часто викликає залежність пацієнтів, після припинення якого нерідко настає різке загострення хвороби [16]. Використання у складі засобів для зовнішньої терапії СД сульфід селену, саліцилової кислоти, сірки також може викликати дратівливий ефект і впливати негативно на якість волосся [17-19]. У зв'язку з цим доцільне використання натуральних компонентів, у тому числі мінерального походження.

Нафталанська нафта – засіб, який багато десятиліть з успіхом використовують для лікування себореї [20]. Проте значно більший інтерес

представляє її похідне – знесмолений нафталан, який отримують методом вакуумної перегонки і гідрокрекінгу. У його складі переважають нафтеніві вуглеводні, що володіють, десенсибілізуючою, протизапальною, знеболюючою, протиспазматичною, розсмоктуючою, протисвербіжною і антибактеріальною дією [21, 22].

Знесмолений нафталан має властивість самозігріву, високу в'язкість і маслянистість, завдяки чому легко вбирається в шкіру і робить її м'якою і еластичною, не роблячи при цьому дратівливий ефект, покращує трофіку обміну речовин в організмі, прискорять регенерацію нервів після травм, відновлює провідність нервових волокон і покращує рухові розлади, підвищує ваду чутливості і одночасно стимулюються процеси регенерації, покращуються показники білків і азотистого обміну. По хімічній структурі близькі до статевих гормонів, жовчних кислот і вітамінів групи «Д» [120, 121].

Знесмолений нафталан у відмінності від нативної нафталанської нафти менш токсичний, значно ефективніший і більше комплаєнтний для пацієнтів [23, 24].

Композиційний склад піроктон оламіну з нафталаном знесмоленим в мазі для місцевої терапії хворих на себорейний дерматит з враженням волосистої частини голови буде сприяти нормалізації ліпідної мантії, кератинізації, десквамації, усуненню свербіжжю та запалення уражених шкірних покривів.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Вибір загальної методології досліджень

Під час створення м'яких лікарських форм слід додержуватись принципу розробки фармакотерапевтичних засобів, які поєднують максимальну терапевтичну дію з мінімальним рівнем побічних реакцій [122, 123]. Застосування біофармацевтичного підходу значно сприяє оптимізації процесу актуалізації рецептури аплікаційних лікарських засобів для зовнішнього застосування.

На першому етапі реалізації проекту лабораторної розробки лікарських форм для топічної терапії СДВЧГ доцільно провести вибір основи-носія препарату, оскільки саме вона регулює вивільнення АФІ і, тим самим, безпосередньо впливає на рівень їх фармакологічної активності [124-126].

Даний процес слід проводити з урахуванням фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей АФІ та допоміжних речовин, брати до уваги можливість їх взаємодії, особливо під час тривалого зберігання. На підставі проведених досліджень проводиться наукове обґрунтування вибору основи, поверхнево-активних речовин і технології виробництва м'яких лікарських засобів для топічної фармакотерапії СДВЧГ [127-129].

Матриці-основи для таких препаратів повинні мати певні властивості (індиферентність, оптимальну швидкість вивільнення АФІ, задовільні споживчі властивості, легкий розподіл на шкірних поверхнях, відсутність дискомфортних відчуттів під час застосування) [130, 131].

Доклінічні дослідження нешкідливості і специфічної активності дерматологічних лікарських форм для зовнішнього застосування є невід'ємною і необхідною частиною їх лабораторної розробки. Саме тільки вони дають об'єктивну можливість встановити наявність та рівень токсичності і

фармакологічної дії запропонованих фармакотерапевтичних засобів. У відповідності з вимогами Експертного Центру МОЗ України такі дослідження слід здійснювати на тлі застосування референтних препаратів такої ж самої фармакологічної групи, що на протязі тривалого часу застосовуються у відповідній галузі практичної медицини [132, 133].

Фінальними стадіями фармацевтичної розробки м'якої лікарської форми для топічної терапії СДВЧГ є дослідження їх умови та термінів зберігання. Їх доцільно проводити шляхом спостереження стабільності мікробіологічної чистоти і основних показників якості препаратів під час зберігання у відповідних лабораторних умовах [134, 135].

Застосування під час проведення досліджень різних методів математичного планування експерименту дозволяє підвищити їх об'єктивність, скоротити час та доказово урахувати наявність або відсутність взаємодій фармацевтичних чинників [136, 137].

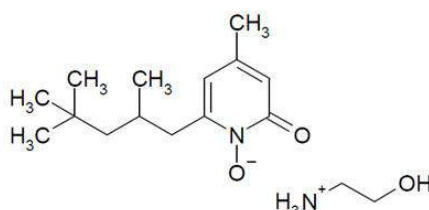
Такий системний комплексний підхід до фармацевтичної розробки буде сприятиме отриманню високоефективних, безпечних і стабільних лікарських засобів для терапії СДВЧГ, що мають оптимальні споживчі, фармакотехнологічні, реологічні та біофармацевтичні властивості і прогнозувати їх клінічну цінність для практичної дерматології.

2.2 Об'єкти досліджень

Терапевтично діючі речовини

Піроктон оламін (Piroctone Olamine) – октопірокс (Octopirox)

1-Гидрокси-4-метил-6-(2,4,4-триметилпентил)-2(1H)-піридон; суміш з 2-аміно-етанолом (1:1)



$C_{16}H_{30}N_2O_3$

М. м. 298.4 г/моль

Білий або злегка жовтувато-білий порошок з легким характерним запахом. Температура плавлення 130-135°C. Містить не менше 99% $C_{16}H_{30}N_2O_3$.

Легко розчинний в спирті етиловому, дуже мало розчинний у воді [138].

Встановлено, що піроктон оламін легко розчинний в спирті метиловому, хлороформі, пропіленгліколі, розчинний в поліетиленоксиді-400 (при нагріванні), помірно розчинний в 0,1 М розчині натрію гідроксиду і диметилсульфоксиді, при нагріванні в гліцерині, твіні-80, касторовій олії. Також виявлено, що піроктон оламін мало розчинний в олії соняшниковій (при нагріванні) і розплавленому твердому жиру, дуже мало розчинний у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, олії вазеліновій [139]. У роботі використовували піроктон оламін «Zhejiang china mainland» (КНР).

Нафталан знесмолений (ТУ 3820/44-76). Продукт кислотного-лужно-контактного очищення нафталанської нафти, використовуваний як бальнеологічний засіб для зовнішнього застосування в лікуванні різних захворювань. Вміст нафтових вуглеводнів в продукті не менше 90%.

Допоміжні речовини

Віск емульсійний (ТУ 9154-012-20820231-2001). Продукт, що виготовлений на основі вищих спиртів фракції C_{16} - C_{18} та ефірів фосфорної кислоти. Як емульгатор, стабілізатор емульсій, згущувач використовується у виробництві фармацевтичних та косметичних засобів. Виглядає, як однорідні стружки, крихти або лусочки. Не токсичний, не викликає іритативної та місцевопідразнюючої дії. При проведенні досліджень застосовували віск емульсійний виробництва «Croda» (Великобританія) марки «Polawax».

Моностеарат гліцерину (ТУ У 22942814.005-2000). Використовується під наступними назвами: Glycerin monostearate; Glyceryl monostearate; Stearic monoglyceride; Glycerol monostearate; Monostearin; GMS. Як неіоногенний емульгатор другого роду та структуроутворювач використовується у виробництві фармацевтичних, косметичних та харчових засобів. Є однорідною масою у вигляді гранул, лусочок або порошку білого або світло-жовтого кольору зі специфічним запахом.

Олеат-ПЕГ-400 (ТУ У 22942814.006-2000). Суміш ді- та моноєфірів олеїнової кислоти і поліетиленгліколю-400. Як емульгатор-солубілізатор першого роду використовується у виробництві космецевтичних засобів. Продукт, що добре поєднується з численними допоміжними речовинами (спермацетом, восками, стеарином тощо). Не має іритативної та місцевопідразнюючої дії, що дає можливість застосовувати олеат-ПЕГ-400 у складі засобів по догляду за гіперчутливою та дитячою шкірою. Має добру розчинність у ліпофільних середовищах. Виглядає, як масляниста непрозора рідина коричневого кольору різних відтінків, що може розшаровуватися при спокої та ставати однорідною після змішування.

Стеарат ПЕГ-400 (ТУ У 22942814.007-2000). Як емульгатор-солубілізатор першого роду використовується у виробництві космецевтичних засобів. Продукт, що добре поєднується з численними допоміжними речовинами (спермацетом, восками, стеарином тощо). Не має іритативної та місцевопідразнюючої дії, що дає можливість застосовувати стеарат-ПЕГ-400 у складі засобів по догляду за гіперчутливою та дитячою шкірою. Має добру розчинність у ліпофільних середовищах, що використовують для розробки багатьох парафармацевтичних та космецевтичних продуктів у формі очищувальних олій, ліпофільних шампуней та дитячої косметики. Композиціонування з олеат-ПЕГ-400 в кремах емульсійних з різною текстурою сприяє підвищенню їх термо- та колоїдної стабільності систем.

Естер П твердий (ТУ У 22942814.011-2000). Суміш ді- та моноєфірів гліцеридів олеїнової кислоти. Як емульгатор використовується у виробництві фармацевтичних, космецевтичних та харчових засобів. Також має властивість інгібування процесів окиснення, що призводить до підвищення термінів зберігання продукції, де є складовою. Підвищує пластичність м'яких систем, оптимізує консистенцію, додає продукції блискучого, глянцевого вигляду.

Ланолін (ЄФ 3 вид.). Продукт, що виготовлений на основі тваринного воску, який одержують шляхом відмивання овечої вовни. Як компонент носіїв використовують у виготовленні м'яких лікарських та космецевтичних засобів.

Основними складовими є віск, холестерин та його ефіри. Виглядає, як в'язка маса з температурою плавлення 38°C буро-жовтуватого або коричневого (у разі недосконалого очищення) кольору. Добре абсорбує воду, при цьому не розчинюється у ній.

Моногліцериди дистильовані (ТУ 10-04-02-89). Є гліцериновими ефірами стеариновій і пальмітиновій кислот. Вміст моногліцеридів не менше 90%, α -моногліцеридів не менше 80%, вільного гліцерину не більше 1,5%. Кислотне число не більше 3; температура плавлення 65-66°C. Мають вищу емульгуючу здатність в порівнянні з моностеаратом гліцерину, але також не є самостійним емульгатором. Стабільні емульсії утворюють у присутності додаткових поверхневоактивних речовин (аніоноактивних і неіоногенних). Форма випуску – порошок або тверді лусочки (таблетки) від білого до кремового кольору без запаху.

Емульгатор № 1 (ТУ У 24.1-22942814.027-2006). Сплавлена суміш спиртів первинних жирних фракцій C₁₆-C₂₀ з натрієвою сіллю сульфоефірів таких же спиртів. Тверда маса у вигляді порошку, лусочок або плиток, жирна на дотик, від білого до білого з жовтуватим відтінком кольору. Має специфічний запах (запах вищих жирних спиртів). Сторонні запахи при цьому не допускається. Як компонент носіїв використовують у виготовленні м'яких лікарських та косметичних засобів.

Твін-80 (Polysorbate 80) (NF (Polysorbate 80), USP 24, Ph. Eur. 5.5 (Polysorbate 80)). Неіоногенний ПАВ, є емульгатором і солюбілізатором жирів, ефірних олій і ароматів у складі лікарських і косметичних засобів на водній основі без використання спирту етилового, застосовується в засобах по догляду за шкірою і волоссям. Покращує ковзання і зм'якшує шкіру. Є маслянистою, в'язкуватою субстанцією бурштинового або світло-коричневого кольору без вираженого запаху. Добре розчиняється в рослинних оліях, у воді і спирті. Не розчиняється в парафіні і мінеральних маслах.

Метилцелюлоза (ТУ 2231-107-05742755-96). Е 461. Синтетичний полімер, простий ефір натуральної целюлози і метанолу. На вигляд дрібні гранули, або

волокнистий порошок білого кольору (може бути з сіруватим, або жовтуватим відтінком). Отримують методом метилування під високим тиском набряклої в лузі α -целюлози ефірним розчином діазометану або хлорметану з подальшим очищенням і сушкою. Найчастіше застосовують для згущування водного середовища. Особливостями метилцелюлози являється високі єднальні властивості, здатність утворення плівки. Як структуроутворювач та емульгатор використовується у виробництві фармацевтичних, космецевтичних та харчових засобів.

Натрій-карбоксиметилцелюлоза (Натрій-карбоксиметилцелюлоза (натрій-КМЦ), Ph. Eur. 5.5 (Carmellose Sodium), E 466). Дрібнозернистий або волокнистий порошок, добре розчинний у воді, сумісний із спиртами і водними розчинами електролітів різної природи. Найважливішою властивістю цього аніонного полімеру є здатність утворювати нейтральні, непіністі розчини з високою в'язкістю, величину якої можна варіювати в широких межах. Різна в'язкість розчинів NaКМЦ визначає сфери застосування речовини: розчини мають стабілізуючі та загущувальні властивості, здатні утворювати плівку, що має як захисні, так і колоїдні і адгезійні функції. Як структуроутворювач та емульгатор використовується у виробництві фармацевтичних, космецевтичних та харчових засобів.

При проведенні досліджень застосовували натрій-карбоксиметилцелюлозу особливо очищену виробництва «Aqualon» (ФРГ) марки «Вlanose».

Парафін нафтовий твердий марок П-1, П-2, НС, Т-1, Т-2 (ГОСТ 23683-89). Воскоподібна речовина білого кольору кристалічної будови, з молекулярною масою 300-450, в розплавленому стані має малу в'язкість. Величина і форма кристалів парафіну залежать від умов його виділення : з нафти парафін виділяється у вигляді дрібних тонких кристалів, а з нафтових дистилатів і дистилатів рафінатів селективного очищення – у вигляді великих кристалів. При швидкому охолодженні кристали, що виділяються, дрібніші, ніж при повільному. Інертний до більшості хімічних реагентів. Окиснюється

азотною кислотою, киснем повітря (при 140°C) і деякими іншими окисниками з утворенням різних жирних кислот, аналогічних жирним кислотам, що містяться в жирах рослинного і тваринного походження. Як структуроутворювач використовується у виробництві фармацевтичних та косметичних засобів.

Віск бджолиний пасічний (ДСТУ 4229:2003). Отримують перетоплюванням сотів, кришечок сотів, осередків, воскових обрізків. Є однорідною, дрібнозернистою масою від білого до ясно-жовтого кольору з натуральним восковим запахом. Температура плавлення пасічного воску складає 63-66°C. Як структуроутворювач використовується у виробництві фармацевтичних, косметичних та харчових засобів.

Поліетиленоксид-1500 (ДФУ I вид. Доп. I С. 393 (Macrogol), USNF 24 (Polyethylene Glycol), Ph. Eur. 5.5 (Macrogols). Органічний полімер, що є лусочками або сіруватою воскоподібною щільною масою. Сполука добре розчиняється у воді і в органічних розчинниках. Температура кристалізації знаходиться в межах 43-48°C. Як структуроутворювач використовується у виробництві фармацевтичних та косметичних засобів.

Вазелін (ДФУ 1.2, С. 381). Мазеподібна маса без запаху і смаку. При неповному очищенні колір міняється від чорного до жовтого, при повній - до напівпрозорого. Складається з суміші мінерального масла і твердих парафінів. Температура плавлення 27-60°C, в'язкість 28-36 мм²/с при 50°C. Розчина в ефірі і хлороформі, нерозчинна у воді і спирті, змішується з будь-якими олівами, окрім касторового. Отримують з вакуум-дистилятних нафтових фракцій загущенням петролатумом, парафіном і церезином. Не обмилюється розчинами лугів, не окислюється, не гіркнутиме на повітрі. Як структуроутворювач використовується у виробництві фармацевтичних та косметичних засобів.

Поліетиленоксид-400 (ДФУ I вид. Доп. I, С. 393 (Macrogol), USNF 24 (Polyethylene Glycol), Ph. Eur. 5.5 (Macrogols). Є продуктом полімеризації окислу етилену з етилгліколем. Безбарвна або жовтувата рідина. Має високу розчинювальну здатність по відношенню до речовин як гідрофільного, так і

гідрофобного характеру, що дозволяє використовувати її як компонент основ-носіїв мазей, емульсій, кремів, пін та ін. у виробництві фармацевтичних та космецевтичних засобів.

Гліцерин (ДФУ I.2, С. 412, ГОСТ 6824-96, USP 29 (Glycerin), Ph. Eur. 5.5 (Glycerol), E 422). Незабарвлена прозора рідка субстанція в'язкої (сиропоподібної) консистенції. Смак – солодкий, співвимірний з глюкозою, запах відсутній. Безперешкодно і в різних пропорціях гліцерин змішується з такими середовищами, як вода і спирт. Характеризується значною гігроскопічністю, здатний вбирати великі об'єми атмосферної вологи, аж до збільшення власного об'єму до 40%. Змішуючись з пропіленгліколем, переходить у більше текучий стан. При низьких температурах замерзає. Не токсичний. Як розчинник, емомент та структуртворювач використовується у виробництві фармацевтичних, космецевтичних та харчових засобів.

Пропіленгліколь-(RS) – (ДФУ I вид., С. 247; ; Ph. Eur 4 вид., 2002, С. 1828, E-1520). Синоніми: монопропіленгліколь -1,2-пропандіол, 1,2-дигідрокси-пропан. Безбарвна густа рідина, що практично не має запаху. Добре змішується з водою і спиртом, має гігроскопічні властивості. Його щільність при 20°C складає 1,035-1,037 г/см³, температура кипіння при атмосферному тиску 184-189°C. Хороший розчинник для гідрофільних і гідрофобних речовин. Як розчинник і емомент використовується у виробництві фармацевтичних, космецевтичних та харчових засобів.

Арістофлекс (Aristoflex®AVC) – нейтралізований зшитий сополімер акриламідопропілпропанової сульфонові кислоти і вінілпіролідону. Емульсії з Aristoflex AVC мають хороші реологічні та сенсорні властивості, можуть виготовлятися при низьких значеннях рН (від 4) і залишатися стабільними навіть без додаткового введення емульгаторів. Є білим дрібним порошком без запаху, розчинним у воді і оливах. Як загусник для емульсій першого роду і як гелеутворювач для гідрофільних систем використовується у виробництві фармацевтичних та космецевтичних засобів. У роботі використовували «Aristoflex®AVC» виробництва фірми «Clariant» (Швейцарія).

Олія соняшникова (ДСТУ 4492:2005). Виробляють пресуванням або екстрагуванням насіння соняшникового. Прозора без осаду рідина. Смак без стороннього присмаку, гіркоти та запаху. У роботі використовували олію соняшкову рафіновану дезодорована невиморожена або виморожену.

Олія вазелінова (ДФУ 1.2, С. 382, ГОСТ 3164-78). Синонім: Парафін рідкий (*Paraffinum liquidum*). Отримують при відгоні нафти з її залишків, киплячих при температурі вище 300°C. Безбарвна, прозора, масляниста рідина, без запаху і смаку. Нерозчинна у воді. Розчиняється в ефірі, хлороформі, бензині і сірковуглеці. Змішується з рослинними оліями (окрім касторового). Питома вага 0,87-0,89. Застосовують у виробництві фармацевтичних та космецевтичних засобів як компонент основ-носіїв.

Вода очищена (Aqua purificata) (ДФУ 1.2, С. 391). Безбарвна, прозора, рідина, без кольору, запаху, смаку. рН води очищеної знаходиться у межах від 5,0 до 7,0.

2.3 Методи досліджень

Робота виконана із застосуванням фізико-хімічних, фармакотехнологічних, реологічних, біофармацевтичних та біологічних методів досліджень. Їх використання дозволила провести об'єктивну оцінку зразків АФІ, допоміжних речовин і запропонованих лікарських засобів.

Однорідність мазей визначали за вимогами ДФУ І вид., с. 511. Від кожного зразка проводили відбір чотирьох проб масою по 20-30 мг. По дві проби розміщували на предметне скло, на яке накладали інше предметне скло, яке притискували до появи плям приблизно 2 см у діаметрі. Підготовлені таким чином проби розглядали на відстані приблизно 30 см від очей неозброєним оком. Результати оцінки вважали однорідними у разі відсутності у всіх зразках розшарування, сторонніх включень та видимих часток. У випадку невідповідності однієї проби вищезазначеним вимогам проводили підготовку

ще восьми проб. При цьому результати визначення вважали позитивними у разі відповідності вимогам однорідності всіх восьми зразків.

Колоїдну стабільність мазей визначали за вимогами ГОСТ 29188.3-91. Досліджуваним зразком на 2/3 заповнювали дві пробірки. Їх переносили до термостату, де витримували 20 хв за температури 42-45°C. Після цього проби поміщали до центрифуги та при частоті обертання 6000 об/хв обробляли протягом 5 хв. Систему вважали стабільною у разі виділення шару масляної фази не більше 0,5 см або не більше однієї краплі водної фази.

Термостабільність мазей визначали за вимогами ГОСТ 29188.3-91. Наважки 8-10 г мазі поміщали у пробірки та розташовували у термостаті на 7 діб при температурі $42,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$. По завершенню регламентного терміну проби переносили до холодильної камери також на 7 діб при температурі $6 \pm 2^\circ\text{C}$. Після цього зразки витримували 3 доби при кімнатній температурі. Якщо після цього не виникало розшарування лікарської форми, то її вважали стабільною.

Структурно-механічні властивості мазей визначали із використанням циліндрового пристрою ротаційного віскозиметру «Реотест-2». У неї поміщали 17-50 г наважки досліджуваної системи, та проводили її термостатування при температурі 20°C на протязі 30 хв. Далі здійснювали обертання циліндру при дванадцяти послідовно збільшуваних швидкостях зсуву у вимірювальному пристрої віскозиметру. На кожній ступені приладу реєстрували показники індикаторного датчика. Після цього на останній ступені проводили руйнування структури композиції на протязі 10 хв. У стані спокою приладу здійснювали релаксацію системи протягом 10 хв. Після закінчення регламентного терміну переміщалися по повному діапазону швидкостей приладу у бік зменшення з фіксацією показань датчика на кожному ступені. Отримані результати дозволили провести розрахування наступних параметрів консистенції мазей:

граничне напруження зсуву:

$$\tau = C \cdot \lambda,$$

де τ – максимальна напруга зсуву (H/m^2);

C – константа циліндру (Н/м^2);

λ – показник шкали індикаторного датчика приладу;

ефективна в'язкість:

$$\eta = \tau \cdot f,$$

де η – ефективна в'язкість (Па с);

τ – максимальна напруга зсуву (Н/м^2);

f – обчислювальний фактор.

Кількісну оцінку плинності мазей визначали при швидкостях зсуву 3,0 і 5,4 с^{-1} . Вони відповідають швидкості руху долоні під час, коли вона розподіляє м'який лікарській засіб на поверхні шкіри або слизових оболонок. А її визначення при швидкостях зсуву 27,0 і 145,8 с^{-1} тотожне інтенсивності обробці, яка виникає під час технологічного процесу в умовах виробництва мазей.

Отримані результати дозволяють провести розрахування коефіцієнтів динамічної течії системи:

$$K_{d_1} = \frac{\eta_{3,0} - \eta_{5,4}}{\eta_{3,0}} \cdot 100\% ,$$

$$K_{d_2} = \frac{\eta_{27,0} - \eta_{145,8}}{\eta_{27,0}} \cdot 100\% ,$$

де K_{d_1} , K_{d_2} – коефіцієнти динамічної течії;

η – ефективна в'язкість за певних швидкостей зсуву.

Специфічну активність запропонованих мазей визначали за допомогою методів, що рекомендовані Державним Експертним центром МОЗ України [140].

Терміни придатності запропонованих мазей визначали при температурному режимі, в упаковці та за умовами зберігання, що регламентовані відповідною нормативною документацією.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали з використанням методів, що рекомендовані ДФУ І вид. Також застосовували відповідні методи дисперсійного аналізу [140-142].

За матеріалами розділу опубліковані роботи:

1. Antypenko L., Solodovnyk V. Determination of Piroctone Olamine (Octopirox) in Bulk by UV Spectrophotometric Method. *The Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 37-42.

2. Antypenko L., Solodovnyk V. Piroctone olamine determination in bulk by UV spectrophotometric method. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф. Х., 2017. Т. 2. С. 7.

3. Солодовник В. А., Гладышев В. В. Изучение фармакотехнологических характеристик октопирокса. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Х., 2016. С. 561-562.

РОЗДІЛ 3

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ ВОЛОСИСТОЇ ЧАСТИНИ ГОЛОВИ

При проведенні даного кейсу досліджень використовували наступні інформаційні матеріали: Державний реєстр лікарських засобів України [143]; довідник лікарських засобів «Компендіум онлайн» [144]; інтернет-ресурси з пошуку ліків в аптеках України «GeoApteka» [145] та «Tabletki.ua» [146]; оптові пропозиції лікарських засобів для аптек згідно програмного комплексу «Аптека» [147]. У роботі застосовували маркетинговий метод, методи моніторингу, логічного узагальнення, угруповання та графічний метод дослідження.

3.1 Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку засобів для лікування себорейного дерматиту

Сучасний арсенал лікарських і космецевтичних засобів, що використовуються у терапії СД ВЧГ досить різноманітний. Сьогодні фармацевтичний ринок динамічно розвивається і представляє собою складну гетерогенну систему, що обумовлює необхідність дослідження його стану, формування інформаційного масиву про ЛЗ та лікувальну косметику, що застосовуються у лікуванні себорейного дерматиту волосистої частини голови, а також обґрунтування на підставі маркетингового аналізу доцільності створення нового фармацевтичного препарату на основі субстанції октопіроксу.

Для досягнення поставленої мети попередньо було проведено системний аналіз фармацевтичного ринку засобів для лікування СД різної локалізації та здійснено його комплексну маркетингову оцінку, яка враховувала гетерогенну структуру: два напрямки – лікарські засоби та засоби лікувальної косметики. Кожен з цих напрямків має свою номенклатуру та широкий асортиментний ряд

(генеричні і оригінальні препарати). Вирішення проблеми лежить у площині використання лікарських препаратів для внутрішнього застосування та косметичних і лікарських засобів для зовнішнього застосування (шампуні, пасти, аерозолі).

Дерматологія, як галузь естетичної медицини, входить до топ-10 найбільш перспективних напрямків по об'єму продаж лікарських та косметичних засобів на світовому ринку до 2024 року з темпом приросту 13% на рік [148]. Ринок засобів по догляду за волоссям у 2016 році був оцінений в 160 млрд. дол. США. З них обсяги продажу шампунів склали 16,71 млрд. дол. США [149]. Рівень продажу шампунів продовжує зростати великими темпами – на 6,4% за рік. Очікується, що тільки у Азіатсько-Тихоокеанському регіоні до 2023 року ринок шампунів сягне 16,1 млрд. дол. США. Цей регіон займає лідируючі позиції по споживанню засобів для догляду за волоссям на світовому ринку у зв'язку з швидкими темпами росту населення [150].

Перше місце за обсягами продажу займають шампуні «2 в 1» та протисеборейні шампуні. Так у 2017 році об'єм їх продажу перевищив об'єм споживання на 105 млн. одиниць [151]. Серед головних факторів, які сприяють прискореному росту сегменту лікувальних та косметичних шампуней є інноваційні розробки, зростаючий інтерес до органічних та натуральних компонентів, перехід споживчого попиту від рівня «підходить для мене» до рівня «зроблено для мене», тобто індивідуалізації попиту, стрімке старіння населення.

Статистичні дані вказують, що в різних вікових групах відношення до естетичної функції волосся та пов'язані с нею захворювання залишається різним. Так засоби для усунення лупи входять в число найбільш затребуваних серед осіб до 40 років (30-40 років – 28-30%; 20-25 років – 25%), а у осіб після 60 років, лише 20% вказали на важливість позбавлення від косметичних дефектів, таких як лупа та сивина [147].

Загалом, до найбільших світових виробників засобів для догляду та лікування волосся входять [152]:

1. L'Oreal (Франція). Об'єм продажів у 2018 році склав 31,2 млрд. долл. США, 17,5% - дохід від продажу лікувальної та доглядаючої косметики для волосся. Продається під 34 брендами в 150 країнах світу. До брендів, в асортимент яких входить лікувальна косметика від лупи відносяться : Garnier, L'Oréal Paris, Vichy, LaRoche-Posay, Pierre Fabre, Laboratoires Rene Furterer, CeraVe, St. Yves.

2. Unilever (Велика Британія). Об'єм продажів у 2018 році склав 24,8 млрд. долл. США. До брендів, в асортимент яких входить лікувальна косметика від лупи відносяться Dove, Clear.

3. Estée Lauder Companies (США). Об'єм продажів у 2018 році склав 13,7 млрд. долл. США. Clinique – основний бренд, який випускає лікувальні шампуні.

4. P & G (США). Об'єм продажів у 2018 році склав 12,4 млрд. долл. США. Основні бренди лікувальної косметики від лупи - Head & Shoulders, Rejoice hair care, Pantene.

5. Coty (США). Об'єм продажів у 2018 році склав 9,4 млрд. долл. США. Бренди лікувальної косметики – Wella.

Загалом Procter & Gamble, Unilever и L'Oréal, контролюють майже 60% усього ринку [151].

В Америці ринок антисеборейних шампунів становить 20% від усіх продажів доглядової косметики за волоссям. У доларовому еквіваленті перше та друге місце займають шампуні бренду Head and Shoulders з 17,8% від загальної суми продажів, третє місце посідає шампунь Selsun blue (Канада), активним компонентом якого є Selenium Sulfide, а бренд № 1 у Європі – Nizoral (Бельгія) (об'єм продажу у регіоні ЕМЕА (Європа, Близький Схід, Африка) 33 млн. євро, у країнах СНГ 190 тис. євро [153] займає лише 6 місце [154].

До десятки найкращих шампунів від лупи в Індії, за результатами соціологічного опитування, увійшли не тільки світові бренди, а й вітчизняні індійські виробники [155]:

1. Matrix Biolage Scalp Therapy Anti-Dandruff Shampoo (Франція).
Головний активний компонент пірїтїон цинк.
2. Nizoral (Бельгія).
3. Cipla 8X Anti-Dandruff Shampoo (Індія). Головні компоненти: екстракт алое вера, циклопірокс, пірїтїон цинк.
4. The Body Shop Ginger Shampoo (Велика Британія).
5. Pantene Pro-V Anti-Dandruff Shampoo (США).
6. Avon Natural Tea Tree and Thyme Anti-Dandruff Shampoo (США).
7. VLCC Rosemary Anti-Dandruff Shampoo (Індія). Входять рослинні компоненти: екстракт розмарину, зеленого чаю, амли, гїбіскусу.
8. Clear Nourishing Scalp Care Anti-Dandruff Shampoo (Велика Британія).
9. Head & Shoulder Anti Dandruff Shampoo (США).
10. L'Oreal Elvive (Франція).

В Україні засоби по догляду за волоссям є лїдерами ринку косметичних засобів і займають близько 18%, обсяги продажів лікувальної косметики для волосся становлять близько 6% в грошовому еквіваленті [156, 19]. Загалом, в останні роки спостерїгається стрїмке зростання частки ринку косметичних засобів вітчизняного виробника, з 2016 року їх частка продажу тїльки в аптечній мережі зросла на 33,7% [149].

Серед лікувально-косметичних засобів «mass market» лїдируючі позиції займає шампунь Head & Shoulders (США) з загальним рейтингом експертів та споживачів 3,9 [158].

Серед лікувальної косметики, яка містять у своєму складі кетоконазол лїдерами продажу залишається Нізорал (Бельгія) і Дермазол (Індія) з загальним рейтингом опитаних 4,3-3,8 відповідно (рис. 3.1).

Серед ЛК, яка містять у своєму складі інші активні компоненти (пірїтїон цинк, дисульфїд селену, дьоготь) лїдером ринку з суттєвим відривом залишається шампунь та паста «Сульсена» фірми-виробника «Амальгама-Люкс», Україна – рейтинг 5,0 (рис. 3.2).

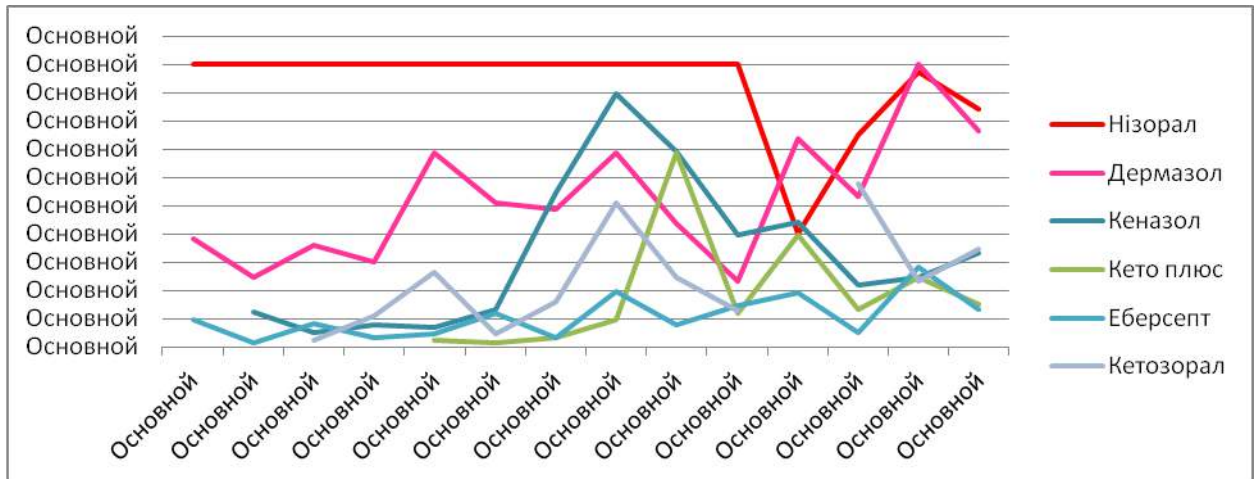


Рисунок 3.1 – Діаграма продажів лікувальної косметики на основі кетоконазолу

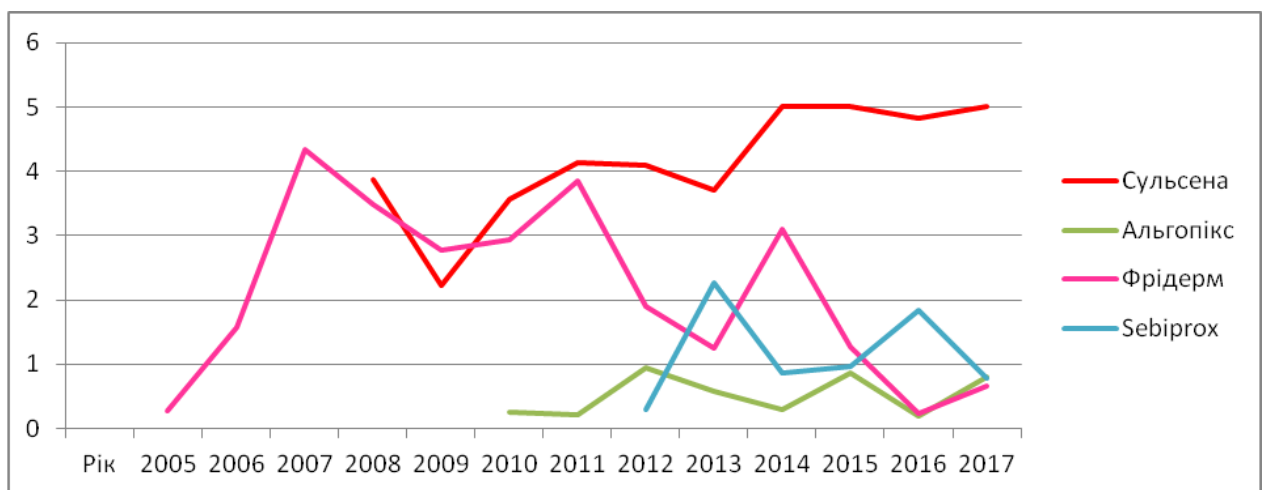


Рисунок 3.2 – Діаграма продажів лікувальної косметики на основі піртіону цинку

У загальному рейтингу лідерами ринку ЛК проти лупи залишаються «Нізорал» (Бельгія) з протигрибковим компонентом – кетоконазол та шампунь і паста «Сульсена».

Отже, сучасний ринок косметичних та лікувально-косметичних засобів для догляду за волоссям, зокрема антисеборейних засобів зазнає суттєвих змін. В перевагах споживання на першому місці – практичність. Економічна криза обумовлює вибір на користь вітчизняних продуктів у зв'язку з підвищенням їх

якості і ціною доступністю; збільшення попиту на універсальні засоби, які володіють спектром корисних властивостей; активний розвиток органічного сегменту. Безумовним світовим лідером косметичних засобів залишається компанія L'Oréal (Франція), яка випускає лікувальну косметику та лікувально-косметичні засоби відомі на Україні під брендами L'Oréal Paris, Vichy, LaRoche-Posay.

3.2 Дослідження товарної кон'юнктури фармацевтичного ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови

Згідно з уніфікованою анатомо-терапевтичною та хімічною класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) аналізований сегмент ринку представлений 6 анатомічними групами: А – засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм; D – дерматологічні засоби; G – засоби, що впливають на сечостатеву систему і статеві гормони; J – протимікробні засоби для медичного застосування; N – засоби, що діють на нервову систему; R – засоби, що діють на респіраторну систему. Було розраховано частку кожної терапевтичної підгрупи досліджуваного сегменту фармацевтичного ринку (табл. 3.1-3.9.). В табл. 3.1 наведені лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи А за АТС- класифікацією.

Таблиця 3.1 – Лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи А «засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм» підгрупи А11 – вітаміни

Терапевтична підгрупа	Терапевтично-хімічна підгрупа	Хімічна субстанція	Лікарські засоби	К-ть, %
1	2	3	4	5
А11Н Інші прості препарати вітамінів	А11Н А Інші прості препарати вітамінів	А11Н А05 Біотин	ВОЛВІТ® ДЕАКУРА МЕДОБІОТИН НАТУБІОТИН	3,5

Кінець таблиці 3.1

1	2	3	4	5
A11J Інші комбіновані вітамінні препарати	A11J A Комбінації вітамінів	Ретинолу пальмітат + Альфа токоферолу ацетат	АЕВІТ®	

В табл. 3.2 наведені лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи D підгрупи протигрибкових дерматологічних засобів за АТС-класифікацією.

Таблиця 3.2 – Лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи D «Дерматологічні засоби» підгрупи D01 – Протигрибкові препарати для застосування в дерматології

Терапевтична підгрупа	Терапевтично-хімічна підгрупа	Хімічна субстанція	Лікарські засоби	К-ть, %
D01A Протигрибкові препарати для місцевого застосування	D01A C Похідні імідазолу та триазолу	D01A C08 Кетоконазол	ЕБЕРСЕПТ, ДЕРМАЗОЛ®, КЕТОДІН-КРЕМ, КЕТОЗОРАЛ®, КЕНАЗОЛ®, КЕТОЗОРАЛ®-ДАРНИЦЯ, КЕТОКОНАЗОЛ-ФАРМЕКС, КЕТОКОНАЗОЛ-ФІТОФАРМ, ЛІВАГІН-М, НІЗОРАЛ®	10,6
	D01A E Інші протигрибкові засоби для місцевого застосування	D01A E12 Кислота саліцилова	КИСЛОТА САЛІЦИЛОВА, САЛІЦИЛОВА КИСЛОТА (ТОВ «ДКП «ФАРМАЦЕВТИЧНА ФАБРИКА», ПРАТ ФАРМАЦЕВТИЧНА ФАБРИКА «ВІОЛА», ПАТ «ФАРМАК», ЛУГАНСЬКА ОБЛАСНА «ФАРМАЦІЯ»)	

В табл. 3.3 наведені лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи D підгрупи топічних кортикостероїдів за АТС- класифікацією.

Таблиця 3.3 – Лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи D «Дерматологічні засоби» підгрупи D07 Кортикостероїди для застосування в дерматології

Терапевтична підгрупа	Терапевтично-хімічна підгрупа	Хімічна субстанція	Лікарські засоби	К-ть, %
1	2	3	4	5
D07B Кортикостероїди в комбінації з антисептиками	D07B B Помірно активні кортикостероїди в комбінації з антисептиками	D07B B01 Флуметазон та антисептики	ЛОРИНДЕН® А ЛОРИНДЕН® С	10,6
	D07B C Активні кортикостероїди в комбінації з антисептиками	D07B C01 Бетаметазон та антисептики	БЕТАЗОН ПЛЮС БЕТАЗОН УЛЬТРА БЕТАСАЛІК® БЕЛОСАЛІК ЛОСЬЙОН БЕТАМЕТАЗОН – ДАРНИЦЯ ДИПРОСАЛІК®	
D07C Кортикостероїди в комбінації з антибіотиками	D07C A Низькоактивні кортикостероїди в комбінації з антибіотиками	D07C A01 Гідрокортизон та антибіотики	ОКСИКОРТ® ОКСИКОРТ ГЮКСИЗОН ПІМАФУКОРТ®	20,6
	D07C B Помірно активні кортикостероїди в комбінації з антибіотиками	D07C B01 Триамцінолон та антибіотики	ПОЛЬКОРТОЛОН ТС	

Кінець таблиці 3.3

1	2	3	4	5
	D07C C Активні кортико- стероїди в комбінації з антибіотиками	D07C C01 Бетамета- зон та антибіотики	БЕЛОГЕНТ БЕТАДЕРМ® БЕТАЗОН ПЛЮС БЕТАЗОН УЛЬТРА ТРИАКУТАН® ТРИДЕРМ® ФУЗІДЕРМ® ЦЕЛЕСТОДЕРМ- В® 3 ГАРАМІЦИНОМ	
		D07C C02 Флуоцено- лону ацетонід та антибіотики	ФЛУЦИНАР	
		D07C C04 Бекломета- зон та антибіотики	КАНДІДЕРМ	
		D07C C05 Флуоцинонід та антибіотики	КРЕМГЕН	
D07 X Кортико- стероїди в комбінації з іншими препара- тами	D07X C Активні кортико- стероїди в комбінації з іншими препаратами	D07X C01 Бетаметазон	БЕТАСАЛІК® БЕЛОСАЛІК ЛОСЬЙОН БЕЛОСАЛІК МАЗЬ ДЕРМАБІН	
		D07X C03 Мометазон	ЕЛОКОМ-С® МОЛЕСКІН С	

В табл. 3.4 наведені лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи D підгрупи інших дерматологічних препаратів за АТС-класифікацією.

В табл. 3.5 наведені лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи G за АТС-класифікацією.

Таблиця 3.4 – Лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи D «Дерматологічні засоби» підгрупи D11 Інші дерматологічні препарати

Терапевтична підгрупа	Терапевтично-хімічна підгрупа	Хімічна субстанція	Лікарські засоби	К-ть, %
D11A Інші дерматологічні препарати	D11A C Лікувальні шампуні	D11A C30 Інші лікувальні шампуні Кетоконазол + піритіон цинк	ДЕРМАЗОЛ® + КЕТО ПЛЮС	4,2
	D11A X Інші дерматологічні препарати	D11A X12 Піритіон цинк	ПСОРИКАП® СКІН-КАП	
		Кислота саліцилова Олія рицинова Настоянка перцю стручкового	КАПСИОЛ	
		Настоянка 1:5 суміші лікарської рослинної сировини (лопуху справжнього коренів, софори японської плоди, айра кореневища, кропиви листя, хмелю шишки)	АЛЛОТОН™	

Таблиця 3.5 – Лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи G «Засоби, що впливають на сечостатеву систему і статеві гормони» підгрупи G03 Гормони статевих залоз та препарати, що застосовуються при патології статевої сфери

Терапевтична підгрупа	Терапевтично-хімічна підгрупа	Хімічна субстанція	Лікарські засоби	К-ть, %
1	2	3	4	5
G03A Гормональні контрацептиви для системного	G03A A Естрогени і гестагени у фіксованих	G03A A12 Дроспиренон і етинилестрадіол	ДАРИЛІЯ МЕДІАНА МОДЕЛЬ ПРО МОДЕЛЬ ТРЕНД	9,2

Кінець таблиці 3.5

1	2	3	4	5
застосування	комбінаціях		ВІДОРА ВІДОРА МІКРО ДЖАЗ ДЖАЗ ПЛЮС ДИФЕНДА ЯРІНА® ЯРІНА® ПЛЮС	
G03H Анти- андроген и	G03H B Антиандр огени та естрогени	G03H B01 Ципрот ерон та естроген	ДІАНЕ -35	

В табл. 3.6 наведені лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи J підгрупи антибактеріальних засобів для системного застосування за АТС-класифікацією.

Таблиця 3.6 – Лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи J «Протимікробні засоби для медичного застосування» підгрупи J01 Антибактеріальні засоби для системного застосування

Терапевтична підгрупа	Терапевтично-хімічна підгрупа	Хімічна субстанція	Лікарські засоби	К-ть, %
J01F Макроліди, лінкозаміди та стрепто- граміни	J01F A Макроліди	J01F A01 Еритроміцин	ЕРИТРОМІЦИН	5,7
	J01F F Лінкозаміди	J01F F01 Кліндоміцин	ДАЛАЦИН Ц ДАЛАЦИН Ц ФОСФАТ КЛІНДАМІЦИН-М	
		J01F F02 Лінкоміцин	ЛІНКОМІЦИН ЛІНКОМІЦИН- ДАРНИЦЯ ЛІНКОМІЦИН- ЗДОРОВ'Я ЛІНКОМІЦИНУ ГІДРО- ХЛОРИД ЛІНКАЦИН	

В табл. 3.7 наведені лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи J підгрупи системних протигрибкових засобів за АТС-класифікацією.

Таблиця 3.7 – Лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи J «Протимікробні засоби для медичного застосування» підгрупи J02 Протигрибкові засоби для системного застосування

Терапевтична підгрупа	Терапевтично-хімічна підгрупа	Хімічна субстанція	Лікарські засоби	К-ть, %
1	2	3	4	5
J02A Протигрибкові засоби для системного застосування	J02A A Антибіотики	J02A A01 Амфотеріцин В	АМФОЛІП	24,2
	J02A C Похідні триазолу	J02A C01 Флуконазол	ДИФЛЮКАН® ДИФЛЮЗОЛ® МІКОСИСТ ФЛУЗАМЕД (РОТАФАРМ ЛІМІТЕД, «УОРЛД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД») ФЛУКОНА-ЗОЛ (7 виробників) ФУЦИС® ДИФЛАЗОН® МЕДОФЛЮКОН МІКОМАКС ФЛУНОЛ® ФЛЮЗАК-50 ДТ ФЛЮКОРИК	
		J02A C02 Ітраконазол	ІТРАКОН® ІТРАКОНАЗОЛ ІТРУНГАР ОРУНГАЛ® СПОРАГАЛ СПОРАКСОЛ ФУНІТ ЕСЗОЛ	
		J02A C03 Вориконазол	ВІФЕНД ВОРИКАЗ	

Кінець таблиці 3.7

1	2	3	4	5
			ВОРІТАБ ВОРИКОНАЗОЛ- ВІСТА ВОРИКОНАЗОЛ АЛВОГЕН	
		J02A C04 Позаконазол	НОКСАФІЛ®	

В табл. 3.8 наведені лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи N за АТС- класифікацією.

Таблиця 3.8 – Лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи N «засоби, що діють на нервову систему» підгрупи N06 Психоаналептики

Терапевтична підгрупа	Терапевтично-хімічна підгрупа	Хімічна субстанція	Лікарські засоби	К-ть, %
N06 A Антидепресанти	N06A A Неселективні інгібітори зворотнього нейронального захоплення моноамінів	N06 A A02 Імепрамін	МЕЛІПРАМІН®	6,4
		N06 A A04 Кломепрамін	АНАФРАНІЛ	
		N06 A A09 Амітриптилін	АМІТРИПТИЛІН (2 виробника) АМІТРИПТИЛІНУ ГІДРОХЛОРИД (3 виробника) САРОТЕН	
		N06 A A12 Доксепін	ДОКСЕПІН	

В табл. 3.9 наведені лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи R за АТС- класифікацією.

Таблиця 3.9 – Лікарські засоби для лікування себорейного дерматиту групи R «засоби, що діють на респіраторну систему» підгрупи R06 Антигістамінні засоби для системного

Терапевтична підгрупа	Терапевтично-хімічна підгрупа	Хімічна субстанція	Лікарські засоби	К-ть, %
R06A Антигістамінні препарати для системного застосування	R06A E Похідні піперазину	R06A E07 Цетиризин	РОЛИНОЗ ЦЕТРИН® АЛЛЕРТЕК® АМЕРТИЛ® ЗОДАК® ЦЕТИРИЗИН-АСТРАФАРМ	15,6
	R06A X Інші антигістамінні препарати для системного застосування	R06A X13 Лоратадин	КЛАРИТИН® (2 виробника) ЛОРАНО ЛОРИЗАН® АГИСТАМ АЛЕРІК ЛОРАНО ОДТ ЛОРАТАДИН (9 виробників)	

Отримані результати показали, що найбільшою терапевтичною підгрупою за кількістю ЛЗ, що застосовуються у сучасній терапії СД є підгрупа «J02 Протигрибкові засоби для системного застосування». На її долю припадає 24,2% (34 препарати). Другу позицію займає підгрупа «D07 Кортикостероїди для застосування в дерматології» – 20,6% (29 препаратів від різних виробників), третю – підгрупа «R06 Антигістамінні засоби для системного застосування» – 15,6% (22 пропозиції). Далі ланцюг має наступну послідовність: «D01 Протигрибкові препарати для застосування в дерматології» (10,6%); «G03 Гормони статевих залоз та препарати, що застосовуються при патології статевої сфери» (9,2%); «N06 Психоаналептики» (6,4%); «J01 Антибактеріальні засоби для системного застосування (5,7%); «D11 Інші дерматологічні препарати» (4,2%); «A11 Вітаміни» (3,5%).

Наступним кроком у алгоритмі досліджень, враховуючи вище зазначені дані і особливості терапії СД ВЧГ, є більш детальний аналіз та встановлення асортиментної структури лікарських та косметичних засобів терапії СД ВЧГ. Зазначимо, що серед призначень дерматологів переважають засоби у вигляді шампунів з діючими речовинами груп D01A «Протигрибкові препарати для місцевого застосування» та D11A «Інші дерматологічні препарати». Дослідження асортименту ЛЗ проводилося згідно з Державним реєстром лікарських засобів України. Результати асортиментного аналізу наведено у табл. 3.10-3.12.

В табл. 3.10 наведено аналіз асортиментної структури препаратів підгрупи кетоконазолу.

Таблиця 3.10 – Асортиментна структура ринку лікарських засобів для лікування СД ВЧГ підгрупи кетоконазолу D01A C08

Міжна-родна назва	Торгова назва	Фірма-виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстраційного посвідчення
1	2	3	4	5	6
Ketoco-nazole	Дерма-зол® (Derma-zole®)	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД., Індія	Шампунь у флаконах обтягнутих плівковою оболонкою	20 мг/мл по 50 мл та 100 мл № 1	необмежений з 14.07.2017
Ketoco-nazole	Дерма-зол® (Derma-zole®)	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД., Індія	Шампунь у флаконах обтягнутих плівковою оболонкою	in bulk: № 240: по 50 мл у флаконі	необмежений з 14.07.2017
Ketoco-nazole	Дерма-зол® (Derma-zole®)	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД., Індія	Шампунь у флаконах обтягнутих плівковою оболонкою	in bulk: № 96: по 100 мл у флаконі	необмежений з 14.07.2017

Продовження таблиці 3.10

1	2	3	4	5	6
Ketoco- nazole	Дерма- зол® (Derma- zole®)	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД., Індія	Шампунь у саше	20 мг/мл по 8 мл № 20;	необмеже- ний з 14.07.2017
Ketoco- nazole	Дерма- зол® (Derma- zole®)	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД., Індія	Крем у тубах	20 мг/г по 15 г та 30 г	необмеже- ний з 14.07.2017
Ketoco- nazole	Дерма- зол® (Derma- zole®)	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД., Індія	Крем у тубах	20 мг/г in bulk № 504: по 15 г у тубі	необмеже- ний з 14.07.2017
Ketoco- nazole	Дерма- зол® (Derma- zole®)	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД., Індія	Крем у тубах	20 мг/г in bulk № 320: по 30 г у тубі	необмеже- ний з 14.07.2017
Ketoco- nazole	Кетозо- рал® - Дарниця (Keto- zoral®- Darnitsa)	ПрАТ «Фармацєвти- чна фірма «Дарниця»», Україна	Шампунь у флаконах	20 мг/г по 60 г та 100 г	необмеже- ний з 11.01.2018
Ketoco- nazole	Кеназол® (Kena- zol®)	Фарма Інтернешенал, Йорданія	Шампунь у флаконах	20 мг/1 г по 100 мл	з 08.05.2014 по 08.05.2019
Ketoco- nazole	Кетодін (Ketodin)	Спільне українсько- іспанське підприємство «Сперко Україна», Україна	Крем у тубах	20 мг/г по 15 г	необмеже- ний з 17.01.2018
Ketoco- nazole	Кетоко- назол Фітофарм	ПАТ «Фітофарм», Україна	Крем для зовнішнього застосуван- ня у тубах	2 % по 15 г та 25 г	з 18.12.2015 по 18.12.2020
Ketoco- nazole	Нізорал® (Nizoral®)	Янссен Фармацєвти- ка НВ, Бельгія	Шампунь у пляшках	20 мг/г по 25 мл; по 60 мл	з 03.03.2015 по 03.03.2020

Кінець таблиці 3.10

1	2	3	4	5	6
Ketoco- nazole	Нізорал® (Nizoral®)	Янссен Фармацев- тика НВ, Бельгія	Крем у тубах	20 мг/г по 15 г	з 30.04.2015 по 30.04.2020
Ketoco- nazole	Еберсепт (Ebersept)	БРОС ЛТД, Греція	Шампунь у флаконах	2 % по 25 мл; по 60 мл; по 120 мл	з 30.05.2014 по 30.05.2019

В табл. 3.11 наведено аналіз асортиментної структури препаратів підгрупи комбінації кетоконазолу з піритіон цинком.

Таблиця 3.11 – Асортиментна структура ринку лікарських засобів для лікування СД ВЧГ підгрупи D11A C30 - кетоконазол + піритіон цинк

Міжна- родна назва	Торгова назва	Фірма- виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстрацій- ного посвід- чення
Ketoco- nazole	Кето Плюс (Keto Plus)	Гленмарк Фармасью- тикалз Лтд., Індія	Шампунь у флаконах	по 60 мл по 150 мл	з 24.10.2014 по 24.10.2019
Ketoco- nazole	Дермазол® Плюс (Derma- zole® plus)	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД., Індія	Шампунь у флаконі в картонній упаковці	по 50 мл по 100 мл	з 24.06.2016 необмежений

В табл. 3.12 наведено аналіз асортиментної структури препаратів підгрупи піритіон цинку.

Таблиця 3.12 – Асортиментна структура ринку лікарських засобів для лікування СД ВЧГ підгрупи D11A X12 піритіон цинк

Міжна-родна назва	Торгова назва	Фірма-виробник	Форма випуску	Дозування	Термін дії реєстраційного посвідчення
Pyrithione zinc	Псоріап® (Psoricap®)	ПАТ «Київмед-репарат», Україна	Крем у тубі алюмін.	2 мг/г по 30 г	з 22.12.2016 необмежений
Pyrithione zinc	Скін-кап (Skin-cap)	ХЕМІГРУП ФРАНС, Франція	Шампунь	1 % по 75 мл, 150 мл у флаконах	04.05.2016 04.05.2021
Pyrithione zinc	Скін-кап (Skin-cap)	ХЕМІГРУП ФРАНС, Франція	Крем у тубах	0,2 % по 15г та 50 г	04.05.2016 04.05.2021
Pyrithione zinc	Скін-кап (Skin-cap)	Хемінова Інтернасіоаль С.А., Іспанія РЕСІФАРМ ПАРЕТС, С.Л., Іспанія	Аерозоль у моно-блок-балонах	0,2 % по 100 мл	з 04.10.2013 по 04.10.2018

Встановлено, що станом на 01.09.2017 р. в Україні зареєстровано 20 препаратів для лікування СД ВЧГ. Під час внутрішньогрупового аналізу виявлено, що структуру асортименту сформовано ЛЗ групою D, яка містить 2 підгрупи протисеборейних препаратів. Серед них провідну позицію займає підгрупа D01A «Протигрибкові препарати для місцевого застосування» (D01A C08 – кетоконазол), на яку припадає 70% за кількістю. Друге місце займає підгрупа D11A «Інші дерматологічні препарати» (D11A C30 – кетоконазол + піритіон цинк, D11A X12 – піритіон цинк) з 30% відповідно.

Результати асортиментного аналізу сегменту космецевтичних засобів, що застосовуються в комплексній фармакотерапії та профілактиці СД ВЧГ наведено у табл. 3.13-3.20.

В табл. 3.13 наведено аналіз асортиментної структури космецевтичних засобів на основі піроктон оламіну (октопіроксу).

Таблиця 3.13 – Асортиментна структура ринку космецевтичних засобів для комплексній фармакотерапії і профілактики СД ВЧГ з піроктон оламіном (октопіроксом)

Активні компоненти	Торгова назва	Серія або косметична лінія	Фірма-виробник	Форма випуску
1	2	3	4	5
Остопірох + ламерон	«Active Shampoo Antischuppen» Активний шампунь проти лупи	Серія – Bonacure Effective Formula	Chwarzkopf Professional (Німеччина)	Шампунь у флаконі по 250 мл
Остопірох + ламерон	«Peeling Shampoo» Шампунь-пілінг проти лупи	Серія – «Bonacure Effective Formula»	Chwarzkopf Professional (Німеччина)	Шампунь у тубі по 250 мл
Остопірох, гідролізований кератин, кофеїн, пантенол, рицинова олія, алантоїн	Seborin Shampoo	При жирній себореї	Schwarzkopf & Henkel (Німеччина)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл
Остопірох, гідролізований кератин, кофеїн, пантенол, рицинова олія, алантоїн	Seborin 3-Fach-Effekt Shampoo	Для щоденного застосування	Schwarzkopf & Henkel (Німеччина)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл
Остопірох	SEBORIN HAARWASSER	Для щоденного застосування	Schwarzkopf & Henkel (Німеччина)	Тонік у пластиковій банці по 400 мл
Остопірох, екстракт мирту, кропиви, мальви та ментол	Purifying Fluid	Очищуючий проти лупи з рослинними екстрактами	«ICSEA Helen Seward s.a.s.» (Італія)	Шампунь у пластиковому флаконі по 100 мл

Кінець таблиці 3.13

1	2	3	4	5
Осторігох, екстракт мирту, кропиви, мальви, мікрогранули абрикосових кісточок	Peeling Gel	Гель-скраб проти лупи з рослиними екстрактами	«ICSEA Helen Seward s.a.s.» (Італія)	Гель у пластиковій тубі по 100 мл
Осторігох, екстракт кропиви, ефірне масло лаванди, вітамін РР, солі цинку та екстракт дріжджів	Purifying Hair Tonic	Очищуючий тонік проти лупи	«ICSEA Helen Seward s.a.s.» (Італія)	Гель у пластиковому флаконі з дозатором по 100 мл
Осторігох, ефірні олії чайного дерева, евкаліпту та м'яти, сульфат цинку	Purifying Hair Tonic	Очищуючий тонік проти лупи	Pierre Fabre, Laboratoires Rene Furterer (Франція)	Спрей з дозатором по 100 мл
Осторігох, саліцилова кислота, фітопур, альфа- бісаболол	Antidandruff Bath Lotion	Лосьйон проти лупи	Lisap (Італія)	Лосьйон у пластиковому флаконі, 150 мл
Осторігох, гексамідину диізотіонат, сірка	«Shampooing Antipelliculaire»	Шампунь проти лупи	Keranove (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл
Осторігох, рамноза, АОКС – комплекс	Kerastase Specifique Cure Anti-Pelliculaire	Інтенсивний догляд	Kerastase (Франція)	Ампули з сироваткою, у картонній упаковці, № 12 по 6 мл

В табл. 3.14 наведено аналіз асортиментної структури космецевтичних засобів на основі комбінації піроктон оламіну (октопіроксу) з піритіон цинком.

Таблиця 3.14 – Асортиментна структура ринку космецевтичних засобів для комплексної фармакотерапії і профілактики СД ВЧГ з піроктон оламіном (октопіроксом) та піритіон цинком

Активні компоненти	Торгова назва	Серія або косметична лінія	Фірма-виробник	Форма випуску
Октопірох, піритіонат цинку, клімбацоль	Wella SP Clear Scalp	Leave-in Lotion - Лосьйон проти лупи	Wella (Німеччина)	Лосьйон у пластиковій тубі по 125 мл
Октопірох, піритіонат цинку, клімбацоль	Wella SP Clear Scalp Shampeeling	Шампунь-пілінг проти лупи	Wella (Німеччина)	Шампунь у флаконі по 150 мл
Октопірох, піритіонат цинку, клімбацоль, екстракти прополісу, піхти, лопуха, кропиви, ромашки, подорожника, хмелю, сік алое, рицинова олія, гліцин, канон та вітаміни А, F, PP	Mirra Professional	Шампунь проти лупи з цинком та фіто-екстрактами	Mirra professional (Росія)	Шампунь у пластиковій тубі по 50 мл

В табл. 3.15 наведено аналіз асортиментної структури космецевтичних засобів на основі піритіон цинку.

В табл. 3.16 наведено аналіз асортиментної структури космецевтичних засобів на основі дисульфиду селену.

Таблиця 3.15 – Асортиментна структура ринку космецевтичних засобів для комплексній фармакотерапії і профілактики СД ВЧГ з піритіон цинком

Активні компоненти	Торгова назва	Серія або косметична лінія	Фірма-виробник	Форма випуску
1	2	3	4	5
Pyrithione zinc	Freederm Zinc Dermatological Anti-Dandruff Shampoo	Для жирної шкіри голови	Shering-Plough (Бельгія)	Шампунь у флаконі по 200 мл
Pyrithione zinc, альфа-бісаболол	L'Oreal Professionnel Instant Clear Pure Anti-Dandruff Shampoo	Для нормального та жирного волосся	L'Oreal Professionnel (Франція)	Шампунь у флаконі по 250 мл
Pyrithione zinc, альфа-бісаболол	Instant Clear Nutritive Shampoo	Шампунь-догляд проти лупи	L'Oreal Professionnel (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл
Pyrithione zinc, кислота саліцилова	Kerastase Specifique Bain Anti-Pelliculaire Shampoo	Шампунь-ванна проти лупи для всіх типів волосся	Kerastase (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл
Pyrithione zinc, алантоїн	Otium Unique Shampoo	Пілінг-шампунь проти лупи	Estel Professional (Росія)	Дозований шампунь у флаконі з пластиковою кришкою по 250 мл
Піритіон цинк	ФРИДЕРМ™ ЦИНК FREEDERM		Schering-Plough (США)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл
Pyrithione zinc, Д-пантенол, гліцерин	«ЦИНК» Либридерм LIBREDERM		Зелдис (Росія)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл

Кінець таблиці 3.15

1	2	3	4	5
Pyrithione zinc, ефірна олія лаванди, шавлії, мірри	Purifying Gel	Очищуючий гель проти лупи	Davines (Італія)	Гель у пластиковій тубі по 150 мл
Pyrithione zinc	Wella SP Clear Scalp Mask	Маска проти лупи	Wella (Німеччина)	Пластикові банка по 200 мл
Pyrithione zinc, ефірні олії чайного дере- ва, чебрецю, апельсину, ялівцю та розмарину, абрикосові кісточки, амід молочної кислоти, камфора	Melaleuca Anti- Dandruff Exfoliating Gel Rene Furterer	Мелалека Гель- ексфолиант проти лупи Рене Фуртерер	Pierre Fabre, Laboratoires Rene Furterer (Франція)	Гель- ексфолиант з охолод- жуючим ефектом у пластиковій тубі по 75 мл
Pyrithione zinc	«Pantene Pro-V»		Procter & Gamble (США)	Шампунь у флаконі по 200 мл
Pyrithione zinc	«Wash & Go»		Procter & Gamble (США)	Шампунь у флаконі по 200 мл
Pyrithione zinc	«Head & Shoulders» 2 в 1	Основний догляд	Procter & Gamble (США)	Шампунь у флаконі по 200 мл
Pyrithione zinc	«Head & Shoulders» 2 в 1	Основний догляд	Procter & Gamble (США)	Шампунь у флаконі по 750 мл
Pyrithione zinc	«Head & Shoulders» 2 в 1	Освіжаючий з ментолом	Procter & Gamble (США)	Шампунь у флаконі по 200 мл
Pyrithione zinc	«Head & Shoulders» 2 в 1	Освіжаючий з ментолом	Procter & Gamble (США)	Шампунь у флаконі по 400 мл

Таблиця 3.16 – Асортиментна структура ринку космецевтичних засобів для комплексній фармакотерапії і профілактики СД ВЧГ з дисульфідом селену

Активні компоненти	Торгова назва	Серія або косметична лінія	Фірма-виробник	Форма випуску
1	2	3	4	5
Selenium disulphide (дисульфід селену)	Dercos Anti-Pelliculaire Shampoing Traitant NEW (normoily hair)	Інтенсивний шампунь-догляд проти лупи для нормального та жирного волосся	Laboratoires Vichy (Франція)	Шампунь у флаконі по 250 мл
Selenium disulphide (дисульфід селену)	Сульсена шампунь проти лупи		ТОВ Амальгама Люкс (Україна)	Шампунь у флаконі по 150 мл, в картонній упаковці
Selenium disulphide (дисульфід селену)	Сульсена паста проти лупи 1%		ТОВ Амальгама Люкс (Україна)	Паста 1% у пластиковій тубі по 40 мл
Selenium disulphide (дисульфід селену)	Сульсена паста проти лупи 2%		ТОВ Амальгама Люкс (Україна)	Паста 2% у пластиковій тубі по 75 мл
Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН МІТЕ	(Sulsenum MITE)	ООО «Мігга» (Росія)	Паста профілактична 1%, у пластиковій тубі по 75 г
Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН МІТЕ	(Sulsenum MITE)	ООО «Мігга» (Росія)	Шампунь 1% у пластиковому флаконі в картонній упаковці по 250 мл
Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН ФОРТЕ	(Sulsenum FORTE)	«Алые паруса» ВАТ НПКК, (Україна)	Шампунь 2%, 250 мл

Кінець таблиці 3.16

1	2	3	4	5
Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН ФОРТЕ	(Sulsenum FORTE)	«Алые паруса» ВАТ НПКК, (Україна)	Паста 2% у пластиковій тубі (оранжева упаковка), 75 мл
Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН МИТЕ	(Sulsenum MITE)	ООО «Мігга» (Росія)	Паста 1% у пластиковій тубі, 40г (біла упаковка)
Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН МИТЕ	(Sulsenum MITE)	ООО «Мігга» (Росія)	Паста 1% у пластиковій тубі, 75 г (біла упаковка)
Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН МИТЕ	(Sulsenum MITE)	ООО «Мігга» (Росія)	Гель-мило профілактичне 1%, тверде 100 г (в білій картонній упаковці)
Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН ФОРТЕ	(Sulsenum FORTE)	«Алые паруса» ВАТ НПКК, (Україна)	Гель-мило профілактичне 2%, тверде 100 г (в оранжевій картонній упаковці)
Selenium disulphide (дисульфід селену)	Selegel		Pierre Fabre, Laboratoires Ducray (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі в картонній упаковці по 125 мл
Selenium Disulphide (дисульфід селену), сірка, солі цинку	«Fructis»		Laboratoires Garnier (Франція)	Шампунь у флаконі по 250 мл

В табл. 3.17 наведено аналіз асортиментної структури космецевтичних засобів на основі клімбазолу.

Таблиця 3.17 – Асортиментна структура ринку космецевтичних засобів для комплексній фармакотерапії і профілактики СД ВЧГ з клімбазолом

Активні компоненти	Торгова назва	Серія або косметична лінія	Фірма-виробник	Форма випуску
Climbazole (Клімбазол)	Anti-Schuppen Shampoo	System Professional Just Men	Wella (Німеччина)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл

В табл. 3.18 наведено аналіз асортиментної структури космецевтичних засобів на основі кислоти саліцилової

Таблиця 3.18 – Асортиментна структура ринку космецевтичних засобів для комплексній фармакотерапії і профілактики СД ВЧГ з кислотою саліциловою

Активні компоненти	Торгова назва	Серія або косметична лінія	Фірма-виробник	Форма випуску
Саліцилова кислота, кертіол	Ducray Kertyol P.S.O.		Pierre Fabre, Laboratoires Ducray (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі в картонній упаковці по 125 мл
Саліцилова кислота та комплекс ефірних олій чайного дерева, кипарису та ладану	Phytosylic		Laboratoires Phytosolba (Phyto-Lierac) (Франція)	Шампунь у флаконі по 200 мл
Саліцилова кислота, дьоготь ялівцю, спиртовий екстракт зелених мікроводостей	ALGOPIX Альгопікс		Medica AD (Болгарія)	Розчин для зовнішнього застосування по 200 г

В табл. 3.19 наведено аналіз асортиментної структури космецевтичних засобів на основі березового дьогтю

Таблиця 3.19 – Асортиментна структура ринку космецевтичних засобів для комплексній фармакотерапії і профілактики СД ВЧГ з березовим дьогтем

Активні компоненти	Торгова назва	Серія або косметична лінія	Фірма-виробник	Форма випуску
Березовий дьоготь, алантоїн	Лібридерм дьоготь LIBREDERM		Зелдис (Росія)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл
Березовий дьоготь, екстракт череди, звіробію, чистотілу	Псорилом		ООО «Алкой» (Росія)	Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл, в картонній упаковці
Натуральний березовий дьоготь	Дігтярний шампунь		Ельффарма (Росія)	Шампунь з дозатором у пластиковому флаконі по 250 мл
Березовий дьоготь, кислота молочна, екстракт куркуми, імбирю, дикої кориці	ФРИДЕРМ™ ДЕГЪОТЬ FREEDERM		Schering-Plough (США)	Шампунь у пластиковому флаконі по 150 мл
Березовий дьоготь	Шампунь «911» дігтярний		«Невська косметика» (Росія)	Шампунь у пластиковому флаконі в картонній упаковці по 150 мл
Березовий дьоготь, мильний корінь, клімбазол, вітамін РР	Шампунь дігтярний «Аптечка Агафьи»		«Аптечка Агафьи», (Росія)	Шампунь у пластиковій банці по 300 мл
Березовий дьоготь, цинк	Шампунь «Зелена аптека»		ПП «Фармацевтична фабрика «НВО «Ельфа»», (Україна)	Шампунь у пластиковому флаконі в картонній упаковці по 350 мл

В табл. 3.20 наведено аналіз асортиментної структури космецевтичних засобів на основі інших біологічно активних компонентів

Таблиця 3.20 – Асортиментна структура ринку космецевтичних засобів для комплексної фармакотерапії і профілактики СД ВЧГ з іншими біологічно активними компонентами

Активні компоненти	Торгова назва	Серія або косметична лінія	Фірма-виробник	Форма випуску
1	2	3	4	5
Кам'яновугільна смола, екстракти лопуха, шавлії, хвоща, звіробою та грициків, ефірна олія кипарису, розмарину та каяпутового дерева	Phytocoltar		Laboratoires Phytosolba (Phyto-Lierac) (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 60 мл, в картонній упаковці
Екстракт настурції	Shampooing a la Capucine		Pierre Fabre, Laboratoires Klorane (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл
Екстракт мирту	Shampooing a l'Extrait de Myrte	При жирній себореї	Pierre Fabre, Laboratoires Klorane (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл
Олія андироби	«Shampooing Anti-Pelliculaire»	Для усіх типів волосся	Thalgo Cosmetic (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл
Екстракт ялівцю	«Shampooing Anti-pelliculaire»	Серія – «Phyto Actif»	Yves Rocher (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл
Ферменти з антибактеріальною дією, пантенол, а також екстракти чайного дерева,	«Alfa-Enzyme Treatment Shampoo»	Серія – «Botanical»	Freeman (США)	Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл

Продовження таблиці 3.20

1	2	3	4	5
женьшеню, ананаса, ківі, гуави та кокосу				
Екстракти кропиви, шавлії, зеленого чаю, деревію, розмарину та живокосту	«Hair Repair Medicated Anti-Dandruff Shampoo Gel»	Серія - «Swiss Formula»	St. Yves (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл
Екстракт берези, алоє вера	«Anti-Schuppen Shampoo»	Серія - «Nivea Hair Care»	Nivea (Німеччина)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл
Екстракт кедру	«Ultra Doux»		Laboratoires Garnier (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл
Ефірна олія чайного дерева, чебрецю та шавлії, оригінальний комплекс Рене Фюртерер проти себореї	Melaleuca Shampoo For Oily Dandruff Rene Furterer Шампунь Мелалека	При жирній себореї Рене Фуртерер	Pierre Fabre, Laboratoires Rene Furterer (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 150 мл
Ефірні олії чайного дерева, тмину, апельсину, соєвий лецитин та комплекс Рене Фюртерер проти лупи	Melaleuca Shampoo For Dry Dandruff Rene Furterer Шампунь Мелалека	При сухій себореї Рене Фуртерер	Pierre Fabre, Laboratoires Rene Furterer (Франція)	Шампунь у пластиковому флаконі по 150 мл
Рослинні екстракти лаванди, розмарину та шавлії	Aquatonale Sebo-Normalizing Lotion – Себорегулюючий лосьйон		FarmaVita (Італія)	Лосьйон у пластикових флаконах в картонній упаковці, 12 шт по 8 мл

Кінець таблиці 3.20

1	2	3	4	5
Бетаїн, валін, Д-пантенол.	Wella SP Clear Scalp Shampoo - Шампунь проти лупи		Wella (Німеччина)	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл
Активні ліпосоми та екстракт алое вера	«Anti-Schuppen Tonikum»	Серія – «System Professional Just Men»	Wella (Німеччина)	Тонік у пластиковому флаконі по 250 мл
Д –пантенол, екстракт ромашки, кропиви, сосни, лопуху, розмарину, плюща, арніки та часнику	«рН-БАЛАНС» Либридерм, Librederm		Зелдис (Россия)	Шампунь у пластиковому флаконі в картонній упаковці по 250 мл

Виявлено, що структура досліджуваної групи сформована засобами на основі цинку піритіону (22,53% за кількістю препаратів), дисульфиду селену (19,71%), октопіроксу (піроктон оламін) (16,9%), березового дьогтю (9,86%), комбінації «октопірокс (піроктон оламін) + піритіон цинку» (4,22%), саліцилової кислоти (4,22%), клімбазолу (1,4%) та інших біологічно-активних компонентів (21,13%).

При аналізі засобів за діючою речовиною встановлено, що препарати сегменту «ЛЗ» у 90% є переважно однокомпонентними, тоді як частка комбінованих складає 20%. Інша картина характерна для сегменту «КЗ», де 43,7% становить лікувальна косметика на основі однієї діючої речовини, у 56,3% – комбінована косметика. Вона переважно представлена комбінаціями «октопірокс (піроктон оламін) + піритіон цинк» і екстракти або ефірні олії різних рослин (рис. 3.3).

При сегментації ринку за формами виготовлення визначено, що засоби для лікування ВЧГ у сегменті «ЛЗ» випускаються в наступних формах: рідких – шампуні, що становлять 55% від усіх ЛЗ, м'яких – креми (40 %) і аерозолі (5%). У сегменті «КЗ» косметика представлена у 70% шампунями.

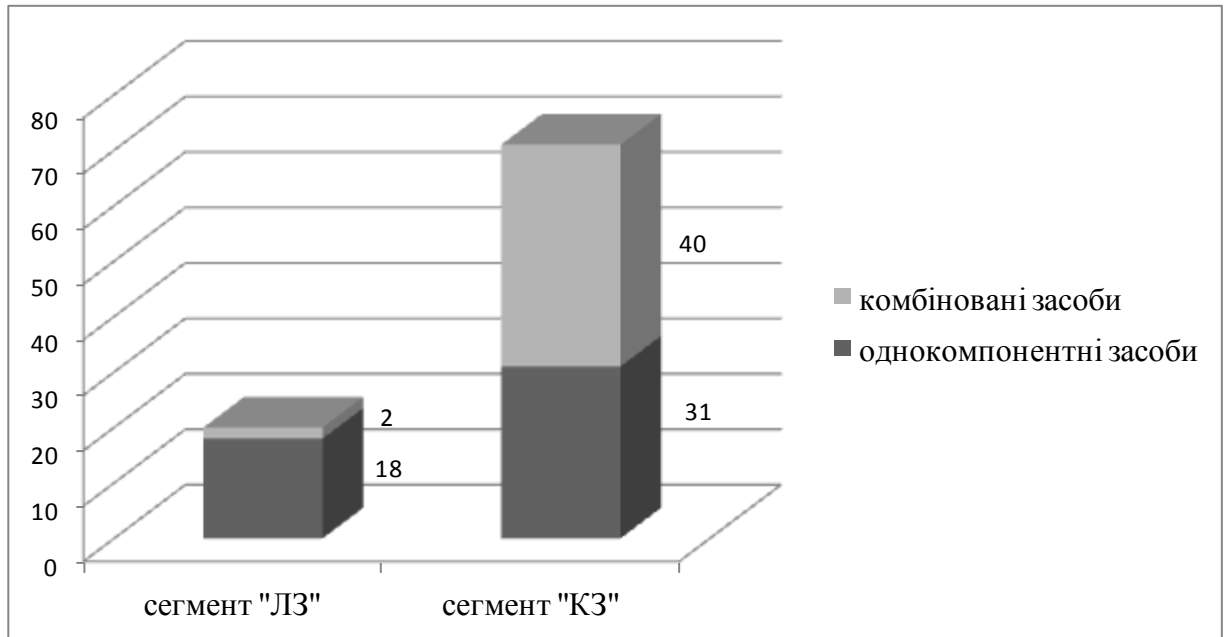


Рисунок 3.3 – Діаграма розподілу антисеборейних засобів ВЧГ за кількістю діючих речовин

Також до складу косметики входять пасти (8,5%), гелі (5,6%), лосьйони (4,22%), тоніки і гель-мила (по 2,81%), спреї, розчини в ампулах, розчини для зовнішнього застосування (по 1,4%). Загалом структура даного ринку засобів для лікування СД ВЧГ за формами виготовлення поділено на три групи: рідкі форми становлять 75,8%, м'які – 22% і аерозолі – 2,2% (рис. 3.4).

За критерієм «порядок відпуску з аптеки» усі засоби у сегменті «ЛЗ», відпускаються без рецепту (Наказ МОЗ України № 599 від 02.04.2018 р.), але перед застосуванням обов'язково потребують консультації з лікарем.

У ході маркетингових досліджень було проаналізовано фірмову структуру вітчизняного фармацевтичного ринку. Аналізували виробників таких країн світу, як Франція, Німеччина, США, Італія, Болгарія, Росія, Індія, Йорданія, Іспанія, Греція та Бельгія.

В табл. 3.21 наведено аналіз фірмової структури сегменту ринку лікарських засобів для лікування СД ВЧГ.

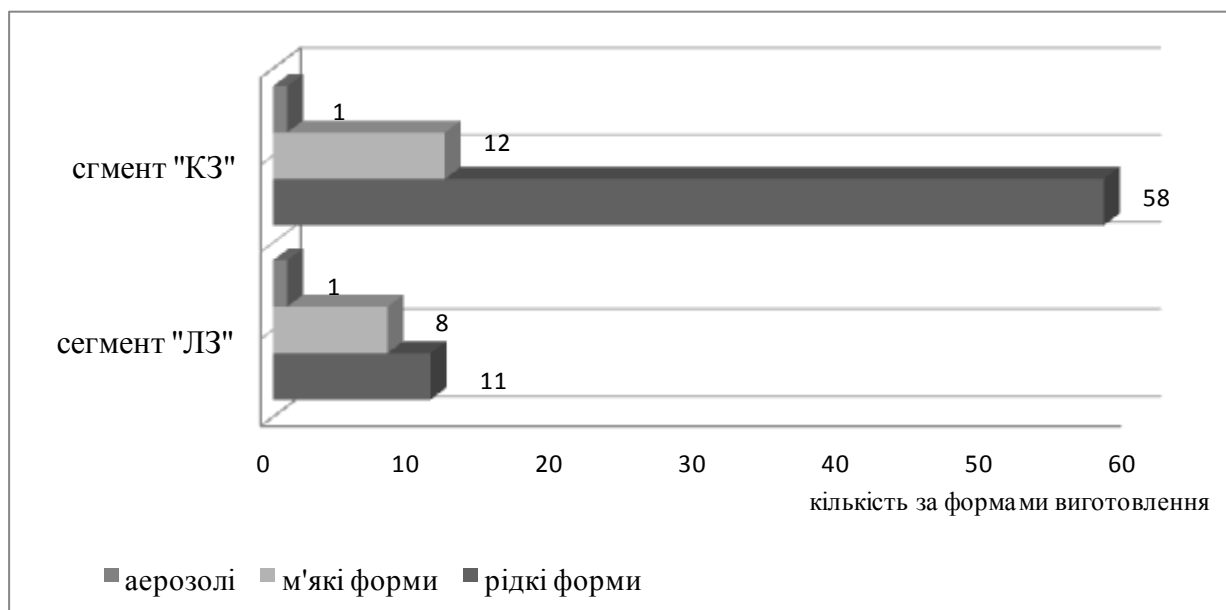


Рисунок 3.4 – Діаграма структури сегментів антисеборейних засобів ВЧГ за формами виготовлення

Таблиця 3.21 – Фірмова структура ринку лікарських засобів для лікування СД ВЧГ

Фірма-виробник	Країна	Препарат
1	2	3
Вітчизняні фірми-виробники моно-препаратів		
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»»	Україна	КЕТОЗОРАЛ®, шампунь
Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна»		КЕТОДІН®, крем
ПАТ «Фітофарм»		КЕТОКОНАЗОЛ ФІТОФАРМ, крем
ПАТ «Київмедпрепарат»		ПСОРИКАП®, крем
Іноземні компанії-виробники моно-препаратів		
КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД.,	Індія	ДЕРМАЗОЛ®, шампунь у флаконах обтягнутих плівковою оболонкою
		ДЕРМАЗОЛ®, in bulk: № 240 по 50 мл

Кінець таблиці 3.21

1	2	3
		ДЕРМАЗОЛ®, in bulk: № 96 по 100 мл
		ДЕРМАЗОЛ®, шампунь у саше
		ДЕРМАЗОЛ®, крем
		ДЕРМАЗОЛ®, крем in bulk № 504
		ДЕРМАЗОЛ®, крем in bulk № 320
Фарма Інтернешенал	Йорданія	КЕНАЗОЛ®, шампунь
Янссен Фармацевтика НВ	Бельгія	НІЗОРАЛ®, шампунь
		НІЗОРАЛ®, крем
БРОС ЛТД	Греція	ЕБЕРСЕПТ, шампунь
Хемінова Інтернаціональ С.А., Іспанія «РЕСІФАРМ ПАРЕТС, С.Л.»	Іспанія	СКІН-КАП, аерозоль у моноблок – балонах
ХЕМІГРУП ФРАНС	Франція	СКІН-КАП, шампунь
		СКІН-КАП, крем
Іноземні компанії-виробники комбінованих препаратів		
Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.	Індія	КЕТО ПЛЮС, шампунь
КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД.,		ДЕРМАЗОЛ®ПЛЮС, шампунь

В табл. 3.22 наведено аналіз фірмової структури сегменту ринку космецевтичних засобів для комплексного лікування і профілактики СД ВЧГ.

Таблиця 3.22 – Фірмова структура ринку космецевтичних засобів для комплексного лікування і профілактики СД ВЧГ

Фірма-виробник	Країна	Препарат
1	2	3
Вітчизняні фірми-виробники моно-засобів		
ТОВ «Амальгама Люкс»	Україна	Сульсена, шампунь

Продовження таблиці 3.22

1	2	3
		Сульсена, паста 1%
		Сульсена, паста 2%
«Алые паруса», ВАТ НПКК	Україна	Сульсена, шампунь
		Сульсена, паста 1%
		Сульсена, паста 2%
		СУЛЬСЕН ФОРТЕ, шампунь
		СУЛЬСЕН ФОРТЕ, паста
		СУЛЬСЕН ФОРТЕ, гель-мило профілактичне
Іноземні компанії-виробники моно-засобів		
Shering-Plough	Бельгія	Freederm Zinc Dermatological Anti- Dandruff Shampoo, шампунь
Schwarzkopf & Henkel	Німеччина	SEBORIN HAARWASSER, тонік
Wella		Wella SP Clear Scalp Mask , маска
		Anti-Schuppen Shampoo, шампунь
ООО «Mirra»	Росія	СУЛЬСЕН МИТЕ, Гель- мило профілактичне
		СУЛЬСЕН МИТЕ, паста 1%, біла упаковка 40 г
		СУЛЬСЕН МИТЕ, паста-профілактична
		СУЛЬСЕН МИТЕ, паста 75
		СУЛЬСЕН МИТЕ, шампунь
Ельфарма		Дігтярний шампунь
Невська косметика		«911», шампунь

Продовження таблиці 3.22

1	2	3
Procter& Gamble	США	«Pantene Pro-V», шампунь
		«Wash & Go», шампунь 200 мл
		«Head & Shoulders» 2 в 1, шампунь по 200 мл
		«Head & Shoulders» 2 в 1, шампунь по 750 мл
		«Head & Shoulders» 2 в 1, шампунь по 200 мл, освіжаючий
Procter& Gamble	США	«Head & Shoulders» 2 в 1, шампунь по 400 мл
Shering-Plough		ФРИДЕРМ™ ЦИНК FREEDERM, шампунь
Laboratoires Garnier	Франція	Ultra Doux, шампунь
Laboratoires Vichy		Dercos Anti-Pelliculaire Shampooing Traitant NEW (norm-oily hair), шампунь
Pierre Fabre, Laboratoires Ducray		Selegel, шампунь
Thalgo Cosmetic		Shampooing Anti-Pelliculaire, шампунь
Yves Rocher		Shampooing Antipelliicuaire, шампунь
Pierre Fabre, Laboratoires Klorane		Shampooing a la Capucine, шампунь
		Shampooing a l'Extrait de Myrte, шампунь
Вітчизняні компанії-виробники комбінованих засобів		
ПП «Фармацевтична фабрика «НВО «Ельфа»»	Україна	Зелена аптека, шампунь
Іноземні компанії-виробники комбінованих засобів		
Medica AD	Болгарія	ALGOPIX, розчин
«ICSEA Helen Seward s.a.s.»	Італія	Purifying Hair Tonic, гель
		Peeling Gel, геь
		Purifying Fluid, шампунь

Продовження таблиці 3.22

1	2	3
FarmaVita		Aquatonale Sebo-Normalizing Lotion – лосьйон
Davines		Purifying Gel, гель
Lisap		Antidandruff Bath Lotion, лосьйон
Wella	Німеччина	Wella SP Clear Scalp Shampeeling, шампунь
		Wella SP Clear Scalp Shampoo, шампунь
		Anti-Schuppen Tonikum, тонік
		Wella SP Clear Scalp, лосьйон
Schwarzkopf & Henkel	Німеччина	Active Shampoo Antischuppen, шампунь
		Peeling Shampoo, шампунь-пілінг
		Seborin Shampoo, шампунь
		Seborin 3-Fach-Effekt Shampoo, шампунь
Nivea		Anti-Schuppen Shampoo, шампунь
Shering-Plough	США	ФРИДЕРМ™ ДЕГЪОТЬ FREEDERM, шампунь
Freeman		«Alfa-Enzyme Treatment Shampoo», шампунь
ООО «Mirra	Росія	Mirra Professional, шампунь
Estel Professional		Otium Unique Shampoo, дозований шампунь
Зелдис		«рН-БАЛАНС» Лібридерм, Librederm, шампунь
		Лібридерм дьоготь, LIBREDERM, шампунь
		«ЦИНК» Либридерм LIBREDERM, шампунь
ООО «Алкой»	Псорилом, шампунь	

Продовження таблиці 3.22

1	2	3
«Аптечка Агафьи»		Шампунь дигтярний «Аптечка Агафьи»
Pierre Fabre, Laboratoires Rene Furterer	Франція	Purifying Hair Tonic, спрей з дозатором
		Melaleuca Anti-Dandruff Exfoliating Gel Rene Furterer, гель-ексфоліант з охолоджуючим ефектом
		Melaleuca Shampoo For Oily Dandruff Rene Furterer, шампунь Мелалека
		Melaleuca Shampoo For Dry Dandruff Rene Furterer, шампунь Мелалека
Pierre Fabre, Laboratoires Ducray		Ducray Kertyol P.S.O., шампунь у пластиковому флаконі
Laboratoires Phytosolba (Phyto-Lierac)		Phytosylic, шампунь
		Phytocoltar, шампунь
Keranove		Shampooing Anti-Pelliculaire, шампунь у пластиковому флаконі
Kerastase		Kerastase Specifique Cure Anti-Pelliculaire, ампули з сироваткою
		Kerastase Specifique Bain Anti-Pelliculaire Shampoo, шампунь
L'Oreal Professionnel	Франція	L'Oreal Professionnel Instant Clear Pure Anti-Dandruff Shampoo, шампунь
		Instant Clear Nutritive Shampoo, шампунь у пластиковому флаконі
Laboratoires Garnier		Fructis, шампунь у флаконі

Кінець таблиці 3.22

1	2	3
St. Yves		Hair Repair Medicated Anti-Dandruff Shampoo Gel, шампунь

На сьогоднішній день більша частина двох сегментів представлена зарубіжними фірмами-виробниками – їх частка становить 80% у сегменті «ЛЗ» та 90% у сегменті «КЗ», частка українських виробників – для ЛЗ складає 20%, а для лікувально-косметичних – 10% (рис. 3.5).

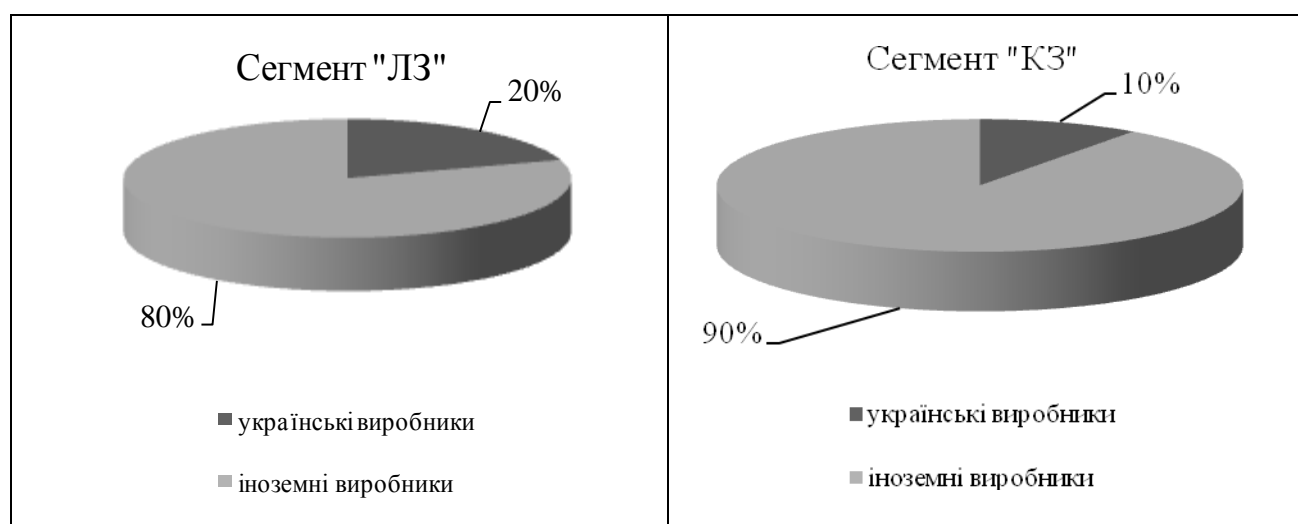


Рисунок 3.5 – Діаграми розподілу засобів для лікування СД ВЧГ на українському фармацевтичному ринку за місцем виробництва.

Серед іноземних країн-постачальників лідируючу позицію займає Франція з компаніями: Pierre Fabre (Laboratoires Rene Furterer, Laboratoires Ducray і Laboratoires Klorane), Keranove, Kerastase, Laboratoires Vichy, Laboratoires Garnier, Thalgo Cosmetic, Yves Rocher, St. Yves, L'Oreal Professionnel, Laboratoires Phytosolba (Phyto-Lierac). Друга позиція серед іноземних виробників належить Росії (7 фірм): Зелдис, Аптечка Агафьи, Невська косметика, Ельфарма, ООО «Алкой», ООО «Mirra», Estel Professional. На третьому місці за кількістю фірм-виробників, що представлені косметичною

продукцією на ринку України опинилась Італія (4 фірми): FarmaVita, Davines, Lisap, «ICSEA Helen Seward s.a.s.» (рис. 3.6).



Рисунок 3.6 – Діаграма розподілу іноземних країн за кількістю фірм-виробників, що представлені на ринку України.

Серед українських виробників у виробництві вищезазначених сегментів, значне місце посідають: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, ТОВ «Амальгама Люкс» і ВАТ НПКК «Алые паруса», м. Миколаїв (рис. 3.7).

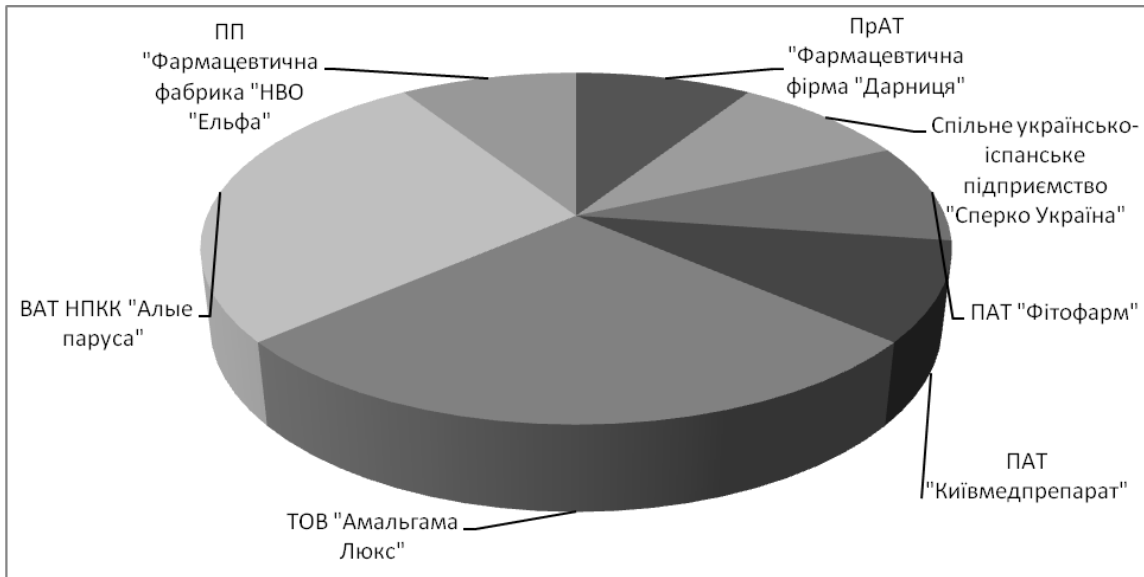


Рисунок 3.7 – Діаграма часток вітчизняних виробників за кількістю препаратів

Аналіз пропозицій усіх виробників, що наявні на українському ринку, дозволяє встановити рейтинг кожної країни (табл. 3.23).

Таблиця 3.23 – Рейтинг країн-виробників за часткою пропозицій на українському ринку

Країна-виробник	Кількість пропозицій				Рейтинг країн-виробників
	Абсолютне			Відносне, %	
	одно-компонентні	комбіновані	загальне		
Сегмент ринку «ЛЗ»					
Індія	7	2	9	45	1
Україна	4	-	4	20	2
Бельгія	2	-	2	10	3-4
Франція	2	-	2	10	3-4
Греція	1	-	1	5	5-7
Іспанія	1	-	1	5	5-7
Йорданія	1	-	1	5	5-7
<i>Всього</i>	<i>18</i>	<i>2</i>	<i>20</i>	<i>100</i>	<i>7</i>
Сегмент ринку «КЗ»					
Франція	7	14	21	29,6	1
Росія	7	7	14	19,7	2
Німеччина	3	9	12	16,9	3
США	7	2	9	12,7	4
Україна	6	1	7	9,9	5
Італія	-	6	6	8,4	6
Бельгія	1	-	1	1,4	7-8
Болгарія	-	1	1	1,4	7-8
<i>Всього</i>	<i>31</i>	<i>40</i>	<i>71</i>	<i>100</i>	<i>8</i>

В результаті виявлено, що перше місце у рейтингу виробників сегменту «ЛЗ» на ринку належить Індії, яка зареєструвала та поставляє в Україну 7

препаратів, що використовуються у терапії СД ВЧГ. У сегменті «КЗ» лідируючу позицію зайняла Франція з 21 косметичним засобом для лікування СД ВЧГ. На рис. 3.8 наглядно подана інформація про кількість компаній та їх пропозиції анти себорейних засобів ВЧГ.

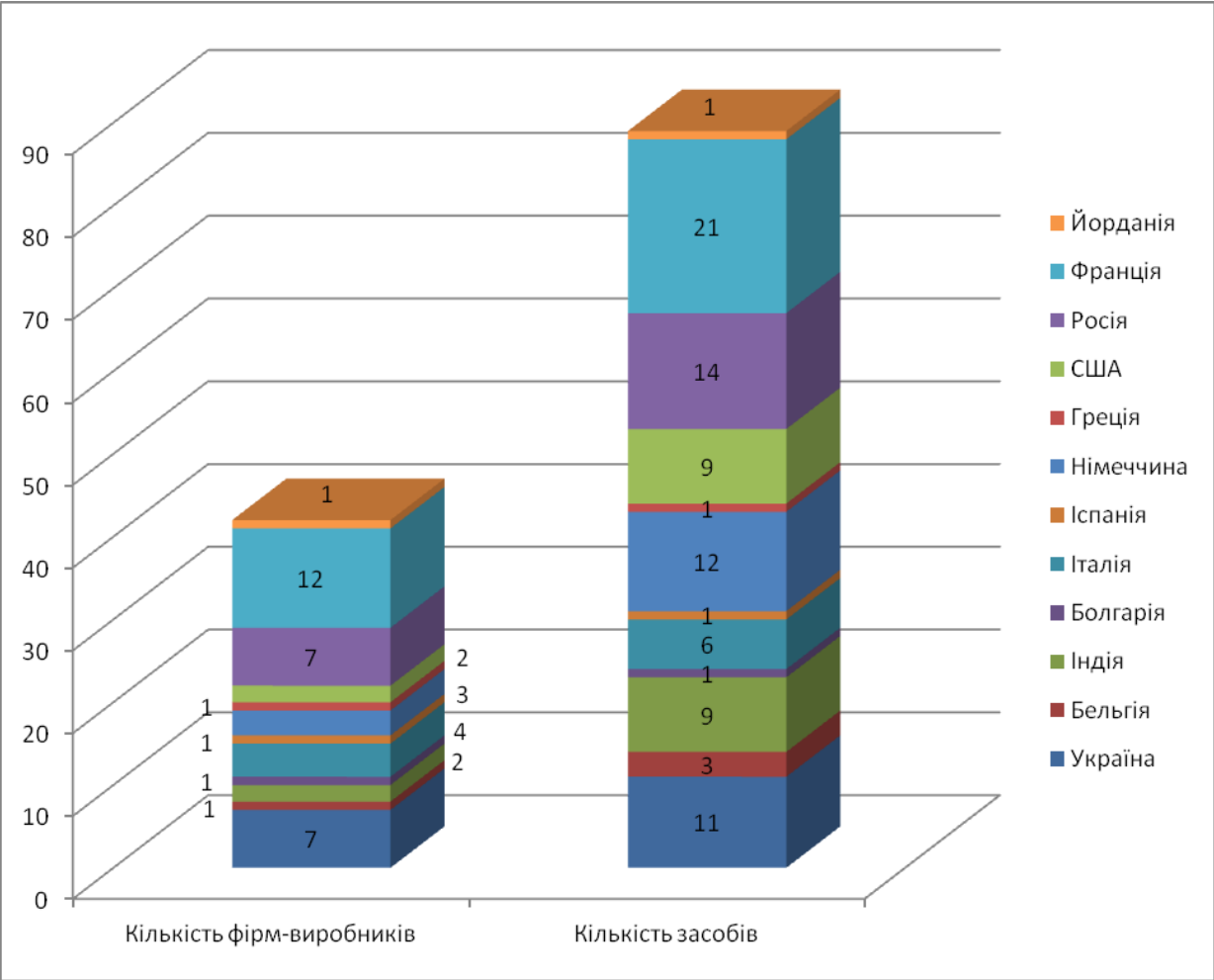


Рисунок 3.8 – Діаграма сегментації ринку антисеборейних засобів для ВЧГ за кількістю компаній та їх пропозиціями на ринку України

Таким чином, український ринок протисеборейних засобів сформований переважно іноземними виробниками, що відкриває перспективні напрямки для подальших досліджень стосовно розробки нових вітчизняних засобів для лікування СД ВЧГ.

3.3 Вивчення цінової кон'юнктури ринку лікарських та космецевтичних засобів для лікування себореюного дерматиту волосистої частини голови

З огляду на те, що в більшості випадків, хворі на СД ВЧГ застосовують ЛЗ протягом тривалого часу, важливого значення набуває соціально-економічна доступність препаратів антисеборейний дії, певною мірою якої виступає ціна ЛЗ [159]. Крім того, вивчення цінової кон'юнктури ринку ЛЗ закладається в основу всіх державних програм з регулювання цін на ЛЗ [160] і є визначальним при виборі своєї цінової політики фармацевтичними виробниками та контрагентами [161].

У ході дослідження проаналізовано прайс-листи відомих оптових компаній СП «Оптима Фарм, ЛТД», ЗАТ «Альба Україна», ТОВ «Вента ЛТД», ТОВ «БадМ», ТОВ «ФАРМПЛАНЕТА», ТОВ «Аметрін ФК» на раніше сформований масив засобів, що включає 20 лікарських препаратів (сегмент «ЛЗ») і 71 косметичний засіб (сегмент «КЗ») для лікування СД ВЧГ. Для проведення аналізу цінової кон'юнктури були розглянуті оптові пропозиції цін і середньозважені роздрібні ціни на препарати із зазначених сегментів, які користуються найбільшим попитом серед споживачів аптек Запорізької, Миколаївської та Херсонської областей.

Для детального аналізу цінової кон'юнктури нами спочатку був розрахований коефіцієнт ліквідності ціни (K_{liq}) антисеборейних ЛЗ, який відображає ступінь розвитку конкуренції в певному секторі ринку в певний час і в деякій мірі характеризує доступність лікарського препарату (табл. 3.24).

Розраховується він за формулою:

$$K_{liq} = \frac{C_{max} - C_{min}}{C_{min}},$$

де K_{liq} – коефіцієнт ліквідності ціни;

C_{max} – максимальна ціна;

C_{min} – мінімальна ціна.

Таблиця 3.24 – Оптові ціни та коефіцієнт ліквідності на ЛЗ проти СД ВЧГ (жовтень 2017)

Торгова назва препарату	Форма випуску	Оптова ціна max, грн	Оптова ціна min, грн	K _{лік}
1	2	3	4	5
Дермазол® (Dermazole®)	Шампунь у флаконах обтягнутих плівковою оболонкою, по 50 мл	91,32	62,54	0,46
Дермазол® (Dermazole®)	Шампунь у флаконах обтягнутих плівковою оболонкою, по 100 мл	138,43	95,13	0,45
Дермазол® (Dermazole®)	Крем у тубах, 20 мг/г по 15 г	54,04	36,98	0,46
Дермазол® (Dermazole®)	Крем у тубах, 20 мг/г по 30 г	90,70	62,13	0,45
Дермазол® (Dermazole®)	Шампунь у саше, 20 мг/мл по 8 мл № 20	254,57	174,22	0,46
Кетозорал® - Дарниця (Ketozoral® - Darnitsa)	Шампунь у флаконах, 20 мг/г по 60 г	59,42	53,04	0,12
Кеназол® (Kenazol®)	Шампунь у флаконах, 20 мг/1 г по 100 мл	94,30	87,12	0,08
Кетодін (Ketodin)	Крем у тубах, 20 мг/г по 15 г	60,97	52,46	0,16
Кетоконазол Фітофарм (KETOCONAZOLUM-RHYTOPHARM)	Крем для зовнішнього застосування у тубах, 2 % по 15 г	17,61	16,13	0,09
Кетоконазол Фітофарм (KETOCONAZOLUM-RHYTOPHARM)	Крем для зовнішнього застосування у тубах, 2 % по 25 г	29,31	27,27	0,07
Нізорал® (Nizoral®)	Шампунь у пляшках, 20 мг/г по 60 мл	276,97	253,98	0,09
Нізорал® (Nizoral®)	Крем у тубах, 20 мг/г по 15 г	165,66	145,82	0,13
Еберсепт (Ebersept)	Шампунь у флаконах, 2 % по 60мл	110,56	95,25	0,16
Еберсепт (Ebersept)	Шампунь у флаконах, 2 % по 120 мл	136,66	132,91	0,02

Кінець таблиці 3.24

1	2	3	4	5
6Кето Плюс (Keto Plus)	Шампунь у флаконах, по 60 мл	253,54	237,2	0.06
Кето Плюс (Keto Plus)	Шампунь у флаконах, по 150 мл	431,59	425,99	0.01
Дермазол®Плюс (Dermazole® Plus)	Шампунь у флаконі по 50 мл	91,32	62,54	0.46
Дермазол®Плюс (Dermazole® Plus)	Шампунь у флаконі по 100 мл	137,92	95,17	0,44
Псорікап® (Psoricap®)	Крем у тубі алюмін., 2 мг/г по 30 г	101,29	69,08	0,46
Скін-Кап (Skin-cap)	Аерозоль у моноблок – балонах, 0,2 % по 100 мл	704,65	647,98	0.08

Якщо даний коефіцієнт складає від 0,5 і вище, це означає, що коливання цін складає від 50% і вище. Коли коефіцієнт ліквідності перевищує 1,0, це означає, що розмах цін на даний лікарський засіб характеризується більш ніж стовідсотковою різницею [13].

Як видно із даних таблиці 3.1 коефіцієнт ліквідності для більшості лікарських засобів знаходиться близько значення 0,5. Найбільший показник у наступних препаратів: Псорікап – (0,46), Дермазол – (0,45), Дермазол Плюс – (0,44). Виходячи з концепції холістичного маркетингу, суть якого полягає у збалансованому задоволенні потреб споживачів, фармацевтичного бізнесу і суспільства, коефіцієнт ліквідності ціни на оптовому сегменту внутрішнього фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування СД ВЧГ є не досить коректним і не етичним по відношенню до платоспроможності населення України. Такий стан речей свідчить про невелику кількість лікарських засобів та про їх відносну доступність, що пов'язано з перевагою на даному сегменті ринку іноземного виробництва над вітчизняним.

Нецінова конкуренція характерна для препаратів: Кеназол (0,08), Кетоконазол Фітофарм (0,07), Нізорал (0,09), Еберсепт (0,02), Кето Плюс (0,01), Скін-Кап (0,08).

На наступному етапі дослідження для постійних ринкових позицій були визначені коефіцієнт адекватної платоспроможності ($K_{a.s.}$) і коефіцієнт доступності (K_d). Вони розраховуються для оцінки впливу на величину попиту на ЛЗ купівельної спроможності споживачів і характеризують в динаміці співвідношення між ціною продукту і платоспроможністю споживача (табл. 3.25). Розрахунок проводили за формулами [151]:

$$K_{a.s.} = \frac{Ц}{Ц_{a.w.}},$$

де $K_{a.s.}$ – коефіцієнт адекватності платоспроможності;

$Ц$ – середня ціна препарату за певний період;

$Ц_{a.w.}$ – середня заробітна плата за певний період (у Запорізькій області на початок 2017 року становила 6513 грн).

$$K_d = |(Ц.p. / З.п.) - 1|,$$

де $Ц.p.$ – середня роздрібна ціна препарату за певний період, грн;

$З.п.$ – середня заробітна плата за певний період, грн.

Результати визначення коефіцієнта адекватної платоспроможності і коефіцієнта доступності лікарських засобів для терапії СД ВЧГ наведені у табл. 3.25.

Таблиця 3.25 – Коефіцієнт адекватності платоспроможності та коефіцієнт доступності лікарських засобів для фармакотерапії СД ВЧГ

Торгова назва	Форма випуску	Середньо- зважена роздрібна ціна, грн.	$K_{a.s.}$	K_d
1	2	3	4	5
Дермазол® (Dermazole®)	Шампунь у флаконах, обтягнутих плівковою оболонкою, 20 мг/мл по 50 мл	75,65	1,16	0,98

Продовження таблиці 3.25

1	2	3	4	5
Дермазол® (Dermazole®)	Шампунь у флаконах обтягнутих плівковою оболонкою, 20 мг/мл по 100 мл	115,08	1,76	0,98
Дермазол® (Dermazole®)	Крем у тубах, 20 мг/г по 15 г	43,92	0,67	0,99
Дермазол® (Dermazole®)	Крем у тубах, 20 мг/г по 30 г	72,72	1,11	0,98
Дермазол® (Dermazole®)	Шампунь у саше, 20 мг/мл по 8 мл № 20	195,11	2,99	0,97
Кетозорал®-Дарниця (Ketozorал®-Darnitsa)	Шампунь у флаконах, 20 мг/г по 60 г	65,45	1,00	0,98
Кеназол® (Kenazol®)	Шампунь у флаконах, 20 мг/г по 100 мл	91,23	1,40	0,98
Кетодін (Ketodin)	Крем у тубах, 20 мг/г по 15 г	63,01	0,96	0,99
Кетоконазол Фітофарм (KETOCONAZOLUM- PHYTOPHARM)	Крем для зовнішнього застосування у тубах, 2 % по 15 г	20,32	0,31	0,99
Кетоконазол Фітофарм (KETOCONAZOLUM- PHYTOPHARM)	Крем для зовнішнього застосування у тубах, 2 % по 25 г	32,69	0,50	0,99
Нізорал® (Nizoral®)	Шампунь у пляшках, 20 мг/г по 60 мл	219,42	3,36	0,96
Нізорал® (Nizoral®)	Крем у тубах, 20 мг/г по 15 г	176,39	2,70	0,97
Еберсепт (Ebersept)	Шампунь у флаконах, 2 % по 60мл	112,74	1,73	0,98
Еберсепт (Ebersept)	Шампунь, 2 % по 120 мл	159,50	2,44	0,97
Кето Плюс (Keto Plus)	Шампунь у флаконах, по 60 мл	266,23	4,08	0,95
Кето Плюс (Keto Plus)	Шампунь у флаконах, по 150 мл	476,04	7,30	0,92
Дермазол®Плюс (Dermazole® Plus)	Шампунь у флаконі в картонній упаковці, по 50 мл	76,25	1,17	0,98
Дермазол®Плюс (Dermazole® Plus)	Шампунь у флаконі в картонній упаковці, по 100 мл	114,84	1,76	0,98

Кінець таблиці 3.25

1	2	3	4	5
Псорікап® (Psoricap®)	Крем у тубі, 2 мг/г по 30 г	82,36	1,26	0,98
Скін-Кап (Skin-cap)	Аерозоль у моноблок – балонах, 0,2 % по 100 мл	692,45	10,60	0,89

Результати визначення коефіцієнта адекватної платоспроможності і коефіцієнта доступності космецевтичних засобів для застосування у комплексній терапії та профілактиці СД ВЧГ наведені у табл. 3.26.

Таблиця 3.26 – Коефіцієнт адекватності платоспроможності та коефіцієнт доступності космецевтичних засобів для фармакотерапії і профілактики СД ВЧГ

Торгова назва	Форма випуску	Середньо- зважена роздрібна ціна, грн.	$K_{a.s.}$	K_0
1	2	3	4	5
Сульсена	Шампунь у флаконі по 150 мл, в картонній упаковці	57,35	0,88	0,99
Сульсена	Паста 1 % у пластиковій тубі, в картонній упаковці по 40 мл	11,62	0,17	0,99
Сульсена	Паста 2 % у пластиковій тубі мл, в картонній упаковці по 75 мл	32,31	0,49	0,99
СУЛЬСЕН ФОРТЕ	Шампунь 2 %, 250 мл	208,00	3,19	0,96
СУЛЬСЕН ФОРТЕ	Паста 2 % у пластиковій тубі (оранжева упаковка), 75 мл	130,00	0,19	0,98
СУЛЬСЕН ФОРТЕ	Гель-мило профілактичне 2%, тверде 100 г (в оранжевій картонній упаковці)	100,00	1,53	0,98

Продовження таблиці 3.26

1	2	3	4	5
Зелена аптека	Шампунь у пластиковому флаконі по 350 мл	26,63	0,40	0,99
Purifying Hair Tonic	Спрей з дозатором по 100 мл	248,00	3,80	0,96
Melaleuca Anti- Dandruff Exfoliating Gel Rene Furterer	Гель-ексфоліант з охолоджуючим ефектом у пластиковій тубі по 75 мл	1568,00	24,07	0,75
Melaleuca Shampoo For Oily Dandruff Rene Furterer	Шампунь у пластиковому флаконі по 150 мл	398,00	6,11	0,93
Melaleuca Shampoo For Dry Dandruff Rene Furterer	Шампунь у пластиковому флаконі по 150 мл	418,00	6,41	0,93
Selegel	Шампунь у пластиковому флаконі по 125 мл	182,00	2,79	0,97
Ducray Kertyol P.S.O.	Шампунь у пластиковому флаконі по 125 мл	340,26	5,22	0,94
Shampooing a la Capucine	Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл	342,00	5,25	0,94
Shampooing a l'Extrait de Myrte	Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл	508,00	7,79	0,92
Shampooing Anti- Pelliculaire	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	245,00	3,76	0,96
Kerastase Specifique Cure Anti- Pelliculaire	Ампули з сироваткою, у картонній упаковці, 6 мл № 12	1030,00	15,81	0,84
Kerastase Specifique Bain Anti-Pelliculaire Shampoo	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	473,00	7,26	0,92
L'Oreal Professionnel Instant Clear Pure Anti-Dandruff Shampoo	Шампунь у флаконі по 250 мл	266,00	4,08	0,95

Продовження таблиці 3.26

1	2	3	4	5
Instant Clear Nutritive Shampoo	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	195,00	2,99	0,97
Dercos Anti-Pelliculaire Shampooing Traitant NEW (norm-oily hair)	Шампунь у флаконі по 250 мл	372,00	5,71	0,94
Fructis	Шампунь у флаконі по 250 мл	55,00	0,84	0,99
Ultra Doux	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	62,12	0,95	0,99
Phytosylic	Шампунь у флаконі по 200 мл	329,00	5,05	0,94
Phytocoltar	Шампунь у пластиковому флаконі по 60 мл, в картонній упаковці	317,00	4,86	0,95
Shampooing Anti-Pelliculaire	Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл	320,00	4,91	0,95
Shampooing Antipelliicuaire	Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл	358,00	5,49	0,94
Hair Repair Medicated Anti-Dandruff Shampoo Gel	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	317,00	4,86	0,95
Active Shampoo Antischuppen, активний шампунь проти лупи»	Шампунь у флаконі по 250 мл	420,00	6,44	0,93
Peeling Shampoo, шампунь-пілінг	Шампунь у тубі по 250 мл	221,00	3,39	0,96
Seborin Shampoo	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	168,96	2,59	0,97
Seborin 3-Fach-Effekt Shampoo	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	62,00	0,95	0,99

Продовження таблиці 3.26

1	2	3	4	5
SEBORIN HAARWASSER	Тонік у пластиковій банці по 400 мл	242,56	3,72	0,96
Wella SP Clear Scalp Mask	Пластикова банка по 200 мл	302,00	4,63	0,95
«Anti-Schuppen Tonikum»	Тонік у пластиковому флаконі по 250 мл	342,00	5,25	0,94
«Anti-Schuppen Shampoo»	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	237,00	3,63	0,96
Aquatonale Sebo- Normalizing Lotion – Себорегулюючий лосьйон	Лосьйон у пластикових флаконах в картонній упаковці, 12 шт по 8 мл	650,00	9,98	0,90
Purifying Gel	Гель у пластиковій тубі по 150 мл	465,00	7,13	0,92
Antidandruff Bath Lotion	Лосьйон у пластиковому флаконі об'ємом 150 мл	162,00	2,48	0,97
Purifying Hair Tonic	Гель у пластиковому флаконі з дозатором по 100 мл	252,00	3,86	0,96
Peeling Gel	Гель у пластиковій тубі по 100 мл	338,00	5,18	0,94
Purifying Fluid	Шампунь у пластиковому флаконі по 100 мл	280,00	4,29	0,95
Freederm Zinc Dermatological Anti- Dandruff Shampoo	Шампунь у флаконі по 200 мл	168,00	2,57	0,97
ФРИДЕРМ™ ЦИНК FREEDERM	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	187,97	2,88	0,97
ФРИДЕРМ™ ДЕГЬОТЬ FREEDERM	Шампунь у пластиковому флаконі по 150 мл	190,65	2,92	0,97
«Pantene Pro-V»	Шампунь у флаконі по 200 мл	49,60	0,76	0,99
«Wash & Go»	Шампунь у флаконі по 200 мл	109,00	1,67	0,98
«Head & Shoulders» 2 в 1	Шампунь у флаконі по 200 мл	51,49	0,79	0,99

Продовження таблиці 3.26

1	2	3	4	5
«Head & Shoulders» 2 в 1	Шампунь у флаконі по 750 мл	133,00	2,04	0,97
«Head & Shoulders» 2 в 1	Шампунь у флаконі по 200 мл	73,00	1,12	0,98
«Head & Shoulders» 2 в 1	Шампунь у флаконі по 400 мл	83,02	1,27	0,98
«Alfa-Enzyme Treatment Shampoo»	Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл	352,00	5,40	0,94
«рН-БАЛАНС» Лібридерм, Librederm	Шампунь у пластиковому флаконі в картонній упаковці по 250 мл	261,00	4,00	0,95
Лібридерм дьоготь LIBREDERM	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	179,00	2,74	0,97
«ЦИНК» Лібридерм LIBREDERM	Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	227,82	3,49	0,96
Шампунь дигтярний «Аптечка Агафьи»	Шампунь у пластиковій банці по 300 мл	60,00	0,92	0,99
Шампунь «911» дигтярний	Шампунь у пластиковому флаконі в картонній упаковці по 150 мл	33,00	0,50	0,99
Дигтярний шампунь	Шампунь з дозатором у пластиковому флаконі по 250 мл	33,46	0,51	0,99
Псорилом	Шампунь у пластиковому флаконі по 200 мл, в картонній упаковці	460,75	7,07	0,92
СУЛЬСЕН МИТЕ	Паста 1 % у пластиковій тубі, 40 г (біла упаковка)	91,50	1,40	0,98
СУЛЬСЕН МИТЕ	Паста 1 % у пластиковій тубі, 75 г (біла упаковка)	81,00	1,24	0,98

Кінець таблиці 3.26

1	2	3	4	5
СУЛЬСЕН МИТЕ	Гель-мило профілактичне 1 %, тверде 100 г (в білій картонній упаковці)	85,60	1,31	0,98
СУЛЬСЕН МИТЕ	Шампунь 1 % у пластиковому флаконі в картонній упаковці по 250 мл	207,48	3,18	0,96
СУЛЬСЕН МИТЕ	Паста профілактична 1 %, у пластиковому тубі в картонній упаковці по 75 г	93,00	1,42	0,98
Otium Unique Shampoo	Дозований шампунь у флаконі з пластиковою кришкою по 250 мл	280,00	4,29	0,95
ALGOPIX	Розчин для зовнішнього застосування по 200 г	98,12	1,50	0,98
Mirra Professional	Шампунь у пластиковій тубі по 150 мл	275,00	4,22	0,95
Wella SP Clear Scalp	Лосьйон у пластиковій тубі по 125 мл	147,00	2,25	0,97
Wella SP Clear Scalp Shampeeling	Шампунь у флаконі по 150 мл	488,00	7,49	0,92

Розраховані показники Ка.с. свідчать, що серед ЛЗ (сегмент «ЛЗ») проти СД ВЧГ більш доступними для споживачів Південного регіону є: Кетоконазол-Фітофарм (0,31), Кетодин (0,96), Кетозорал-Дарниця (1,00), Дермазол (1,16) і Дермазол Плюс (1,17), так як між коефіцієнтом адекватності платоспроможності і поняттям доступності за ціною існує обернено пропорційний зв'язок. У сегменті «КЗ» найбільш доступними виявилися засоби вітчизняного виробництва такі як: Сульсена паста 1% (0,17), сульсена Форте паста 2% (0,19), шампунь «Зелена аптека» (0,40), Сульсена шампунь (0,88). Серед імпортованих – шампунь «911» Дегтярний (Росія) – 0,50, Дегтярний шампунь (Росія) – 0,51 і шампунь Дегтярний «Аптечка Агафії» (Росія) – 0,92. Це підтверджує і розрахований Кд: Кетоконазол-Фітофарм (0,99), Кетодин

(0,99) і Дермазол (0,99) в сегменті 1; Сульсена паста, шампунь (0,99), шампунь «Зелена аптека» (0,99), шампунь «Seborin 3-Fach-Effekt Shampoo» (0,99), шампунь Дегтярний «Аптечка Агафії» (0,99).

ВИСНОВКИ

1. Проведено маркетинговий аналіз ринку засобів, що застосовуються у терапії СД ВЧГ. Сформовано сучасний арсенал засобів за двома напрямками: сегмент «ЛЗ» налічує 26 препаратів підгрупи D01A «Протигрибкові препарати для місцевого застосування» і підгрупи D11A «Інші дерматологічні препарати»; сегмент «КЗ» – 71 косметичний засіб (переважають засоби на основі октопіроксу – 12 пропозицій).

2. За формою виготовлення переважають рідкі форми – шампуні, тоніки, розчини, сироватки. Усі засоби за критерієм «порядок відпуску з аптеки» відносяться до без рецептурних, але перед їх застосуванням обов'язково потрібна консультація лікаря для врахування індивідуальності кожного хворого. Для сегменту ринку, що аналізували, характерний дефіцит комбінованих препаратів та мала кількість пропозицій від вітчизняних виробників.

3. Проведено аналіз цінової кон'юнктури фармацевтичного ринку антисеборейних засобів ВЧГ, що користуються найбільшим попитом серед населення. Розраховані коефіцієнти ліквідності ціни, адекватності платоспроможності та доступності коштів для лікування і профілактики СД ВЧГ.

4. На основі проведених розрахунків встановлено, що для даного сегмента фармацевтичного ринку характерна висока цінова конкуренція для всіх препаратів, за винятком Кеназолу, Кетоконазолу Фітофарм, Нізоралу, Еберсепту, Кето Плюс, Скін-Кап.

5. Розраховані коефіцієнти адекватної платоспроможності та доступності свідчать про низьку доступність багатьох антисеборейних засобів ВЧГ для

споживачів, що обумовлює необхідність створення нових вітчизняних засобів антисеборейної дії з метою підвищення рівня забезпечення населення ефективними і доступними препаратами.

За матеріалами розділу опубліковані роботи :

1. Дослідження ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови / В. А. Солодовник, Н. О. Ткаченко, С. А. Гладишева, Фаді Ал Зедан. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 112-118.

2. Солодовник В. А., Ткаченко Н. А., Гладышева С. А. Изучение ценовой конъюнктуры украинского рынка средств для лечения себорейного дерматита волосистой части головыю. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3 (28). С. 332-338.

3. Солодовник В., Ткаченко Н., Гладишева С. Аналіз вітчизняного ринку антисеборейних фармакотерапевтичних засобів. *XXII Міжнар. мед. конгрес студ. та молодих вчених: збірник наукових праць*. Т., 2018. С. 193-194.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ І ДОСЛІДЖЕННЯ ТОПІЧНОГО
М'ЯКОГО ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ТЕРАПІЇ І
ПРОФІЛАКТИКИ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ
ВОЛОСИСТОЇ ЧАСТИНИ ГОЛОВИ

При створенні нових технологій м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування одним з найважливіших чинників, що визначають їх фармацевтичну, біологічну доступність, стабільність і рівень терапевтичної активності є науково обґрунтований вибір допоміжних речовин. За допомогою його здійснюють управління швидкістю і ступенем вивільнення діючих речовин з лікарської форми, їх консистентними, фізико-хімічними характеристиками, споживчими властивостями м'яких фармакоtherапевтичних засобів. Для отримання оптимальних результатів вибір допоміжних речовин повинен носити комплексний характер, що дозволяє виявляти і враховувати взаємодію максимальної кількості фармацевтичних чинників. Від ретельності і правильності виконання цього завдання залежить не тільки терапевтична ефективність, але часто і безпека м'якого лікарського засобу [162, 163].

4.1 Розробка оптимального складу і біофармацевтичне вивчення композиційної мазі з октопіроксом

Для реалізації поставленої мети нами досліджені носії-основи, що мають нешкідливість при топічному використанні, високими споживчими властивостями, доступністю для українського виробника і вже використовуються у виробництві фармацевтичних і косметических препаратів [164, 165].

Склад експериментальних композицій наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Склад експериментальних мазей з октопіроксом і нафталаном знесмоленим для терапії та профілактики себорейного дерматиту

Компоненти	Основи-носії (№№)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Октопірокс	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Нафталан знесмолений	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Натрій-КМЦ	3	–	–	–	–	–	–	–	–
Гліцерин	10	10	–	–	15	–	15	5	5
Твін 80	2	2	2	2	2	–	–	–	2
Метилцелюлоза	–	5	–	–	–	–	–	–	–
Пропіленгліколь	20	20	–	20	20	20	20	20	20
Поліетиленоксид 400	–	–	27	–	–	–	–	–	–
Поліетиленоксид 1500	–	–	60	–	–	–	–	–	–
Олія соняшникова	–	–	–	5	–	–	5	5	–
Моногліцериди дистильовані	–	–	–	4	8	–	5	–	–
Емульгатор № 1	–	–	–	7,5	–	–	5	–	–
Олія вазелінова	–	–	–	–	10	–	–	–	–
Віск емульсійний	–	–	–	–	6	–	–	–	–
Вазелін	–	–	–	–	–	30	–	–	–
Ланолін	–	–	–	–	–	50	–	–	–
Парафін	–	–	–	–	–	10	–	–	–
Віск бджолиний	–	–	–	–	–	–	3	–	–
Моностеарат гліцерину	–	–	–	–	–	–	–	5	–
Олеат-ПЕГ-400	–	–	–	–	–	–	–	5	–
Стеарат- ПЕГ-400	–	–	–	–	–	–	–	5	–
Естер П	–	–	–	–	–	–	–	3	–
Aristoflex AVC	–	–	–	–	–	–	–	–	5,0
Вода очищена до	100	100	–	100	100	–	100	100	100

З урахуванням доцільності високої дисперсності активних фармацевтичних інгредієнтів в м'яких лікарських формах для топічного використання [166, 167] і фізико-хімічні властивості октопіроксу [168], останній вводили в усі носії у вигляді пропіленгліколевого розчину, одержуваного при нагріванні. Для всіх мазевих систем, умови отримання яких були аналогічні, визначали показники колоїдної і термостабільності.

Виявлено, що композиція по прописи № 5 при проходженні даного тесту розшаровується. Всі інші композиції виявилися стабільними при центрифугуванні і підвищеній температурі.

Наступні дослідження з вибору оптимального складу носія-основи м'якої лікарської форми октопіроксу здійснювали відповідно до плану однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [141]. У усіх системах досліджували вивільнення октопіроксу, як один з найважливіших фрагментів встановлення біологічної доступності. Оцінку даного показника проводили за методикою рівноважного діалізу по Кривчинському при температурі $33,5 \pm 0,02^\circ\text{C}$, використовуючи як біологічну мембрану напівпроникну плівку «Купрофан» в станції з дифузійними осередками Франца (виробник PermeGear, Inc., США) [170]. Діалізним середовищем для вивільнення октопіроксу використовувався водно-спиртовий розчин 3:1 з урахуванням його розчинності. Кількість активного фармацевтичного інгредієнта, який вивільнявся через 30 хв від початку діалізу встановлювали спектрофотометрично [171].

Результати визначення концентрації октопіроксу в діалізатах і матриця планування експерименту наведені в табл. 4.2 (номера відповідають складу композицій, наведених в табл. 4.1).

Таблиця 4.2 – Результати визначення вивільнення октопіроксу (%) з мазевих композицій (інтервал 30 хв) і матриця планування експерименту

Вид основи відповідно до табл. 4.1 (фактор А)	Номера випробувань			Сума	Середнє
	1	2	3		
1	51,02	51,32	56,52	158,86	52,95
2	22,61	21,7	21,7	66,01	22,0
3	5,81	7,94	6,72	20,47	6,82
4	13,14	14,7	13,14	40,98	13,66
6	3,06	4,58	4,58	12,22	4,07
7	6,42	5,81	6,42	18,65	6,22
8	12,22	13,44	11,61	37,27	12,42
9	14,36	14,36	16,5	45,22	15,07
Сума				399,68	

Підсумки результатів дисперсійного аналізу отриманих результатів представлені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Дані дисперсійного аналізу експериментальних результатів по визначенню вивільнення октопіроксу з мазевих композицій (інтервал 30 хв)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{\text{експ.}}$	$F_{\text{табл.}}$
Вид основи	7	5218,42	745,5	394,44	2,65
Похибка	16	30,17	1,89	–	–
Загальна сума	22	5248,59	–	–	–

Отримані результати досліджень показали, що природа експериментальних носіїв-основ статистично значимо впливає на вивільнення октопіроксу з приготованих мазевих композицій ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$).

За допомогою множинного рангового критерію Дункана [141] здійснили вивчення відмінності середніх значень результатів вивільнення октопіроксу. В результаті проведеного аналізу розрахований ряд перевагу впливу виду мазевих основ на цей параметр оптимізації (номера основ-носіїв в ряду відповідають даним табл. 4.1).

$$1\text{-й} > 2\text{-й} > 9\text{-й} (4\text{-й}) > 8\text{-й} > 3\text{-й} (7\text{-й}) > 6\text{-й}$$

На підставі отриманих даних для подальших досліджень відібрано мазь з октопіроксом на основі натрій-карбоксиметилцеллюлозного гліцерогеля за прописом № 1.

Октопірокс	1,0
Нафталан знесмолений	5,0
Натрій-КМЦ	2
Гліцерин	10
Твін 80	2
Пропіленгліколь	20
Вода очищена	до 100,0

Друге місце за інтенсивністю вивільнення октопіроксу належить метилцеллюлозному гліцерогелю за прописом № 2.

4.2 Вивчення впливу основи-носія на структурно-механічні властивості м'якої лікарської форми для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови

Структурно-механічні характеристики помітно впливають на процеси вивільнення і всмоктування лікарських речовин з мазей, а також на їх споживчі властивості: намазуваність, адгезію, здатність видавлюватися з туб [171, 173].

Зручність і легкість нанесення мазі на тканини або слизову оболонку асоціюється у пацієнта з тими зусиллями, які він прикладає для розподілу на поверхні шкіри певної кількості мазі. Цей процес є аналогічним тому, який

відбувається під час зрушення в'язко-пластичного матеріалу в ротаційному віскозиметрі, а зусилля, що витрачається пацієнтом, є не що інше, як напруга зрушення, яка характеризує опірність матеріалу зрушувальним деформаціям при певній швидкості і може бути зміряна інструментально [174].

У зв'язку з цим одним з основних блоків технологічних досліджень при розробці м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування є оцінка їх структурно-механічних характеристик [175, 176].

Композиційні аплікаційні системи на основі натрій-карбоксиметилцелюлозних і метилцелюлозних гліцерогелей, що забезпечують оптимальне вивільнення октопіроксу з даних гідрофільних носіїв використовували в якості об'єктів цього дослідження. Дослідження консистентних властивостей композицій проводили з використанням ротаційного віскозиметра «Реотест-2», забезпеченого циліндричним пристроєм за методикою, описаною в розд. 2.

Аналіз взаємозв'язку швидкості зсуву і швидкості деформації виявило наявність між ними прямопропорційного зв'язку, а також існування оберненої залежності в'язкості від величини деформації. Це вказує на те, що дані системи мають структуру. Результати визначень представлені в табл. 4.2-4.3.

Таблиця 4.4 – Результати консистентної оцінки аплікаційної мазі з октопіроксом і нафталаном знесмоленним для топічного використання на натрій-карбоксиметилцелюлозному гліцерогелі в районі модулювання напруг

Гradient зсуву, Dc^{-1}	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с	Гradient зсуву, Dc^{-1}	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с
1	2	3	4	5	6
1,0	103,95	103,95	437,4	213,84	0,49
1,8	125,93	69,96	243,0	185,33	0,76
3,0	148,50	49,50	145,8	166,32	1,14
5,4	188,89	34,98	81,0	137,81	1,70
9,0	210,87	23,43	48,6	125,93	2,59

Кінець таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6
16,2	238,19	14,70	27,0	114,05	4,22
27,0	264,33	9,79	16,2	103,95	6,42
48,6	298,19	6,14	9,0	85,54	9,50
81,0	326,70	4,03	5,4	80,78	14,96
145,8	351,65	2,41	3,0	66,53	22,18
243,0	381,35	1,57	1,8	56,43	31,35
437,4	422,33	0,97	1,0	43,96	43,96

Таблиця 4.5 – Результати консистентної оцінки аплікаційної мазі з октопіроксом і нафталаном знесмоленним для топічного використання на метилцелюлозному гліцерогелі в районі модулювання напруг

Гradient зсуву, Дс ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с	Гradient зсуву, Дс ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с
1	2	3	4	5	5
1,0	17,82	17,82	437,4	228,10	0,52
1,8	23,76	13,20	243,0	161,57	0,66
3,0	28,51	9,50	145,8	121,18	0,83
5,4	35,64	6,60	81,0	86,13	1,06
9,0	43,36	4,82	48,6	65,93	1,36
16,2	55,84	3,45	27,0	48,11	1,78
27,0	68,90	2,55	16,2	35,64	2,20
48,6	89,10	1,83	9,0	27,92	3,10
81,0	113,45	1,40	5,4	21,38	3,96
145,8	150,88	1,03	3,0	16,04	5,35
243,0	194,83	0,80	1,8	13,07	7,26
437,4	254,23	0,58	1,0	3,56	3,56

Реограми течії мазевих композицій для лікування і профілактики себорейного дерматиту на гідрофільних основах наведені на рис. 4.1-4.2.

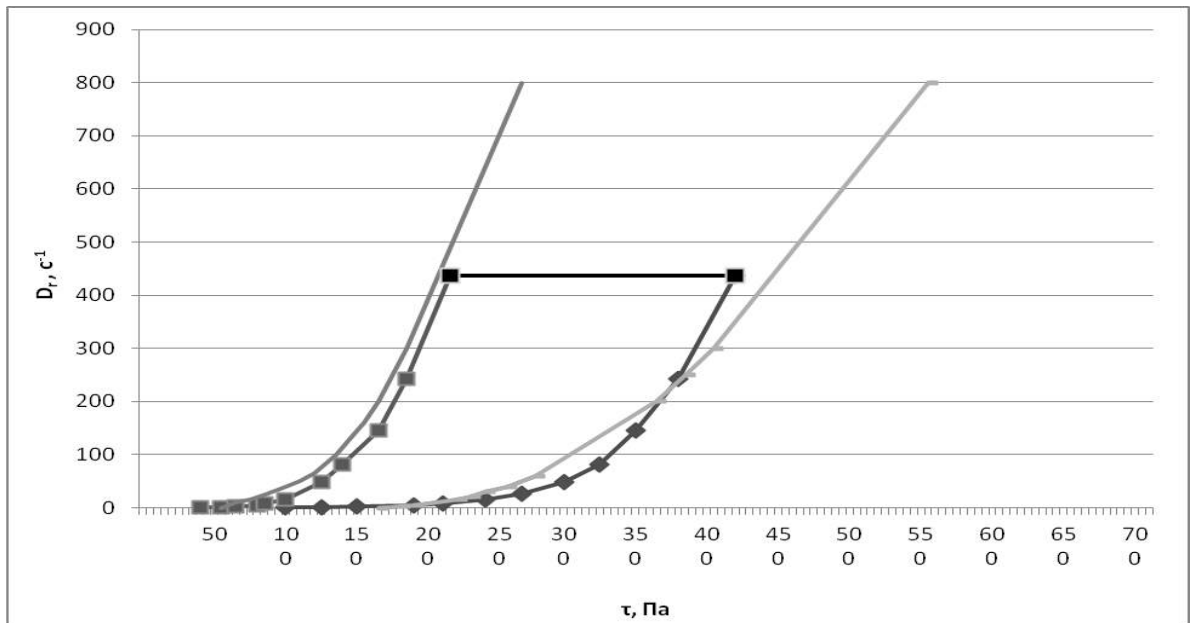


Рисунок 4.1 – Реограма течії апікаційної мазі з октопіроксом і нафталаном знесмоленим на натрій-карбоксиметилцелюлозному гліцерогелі

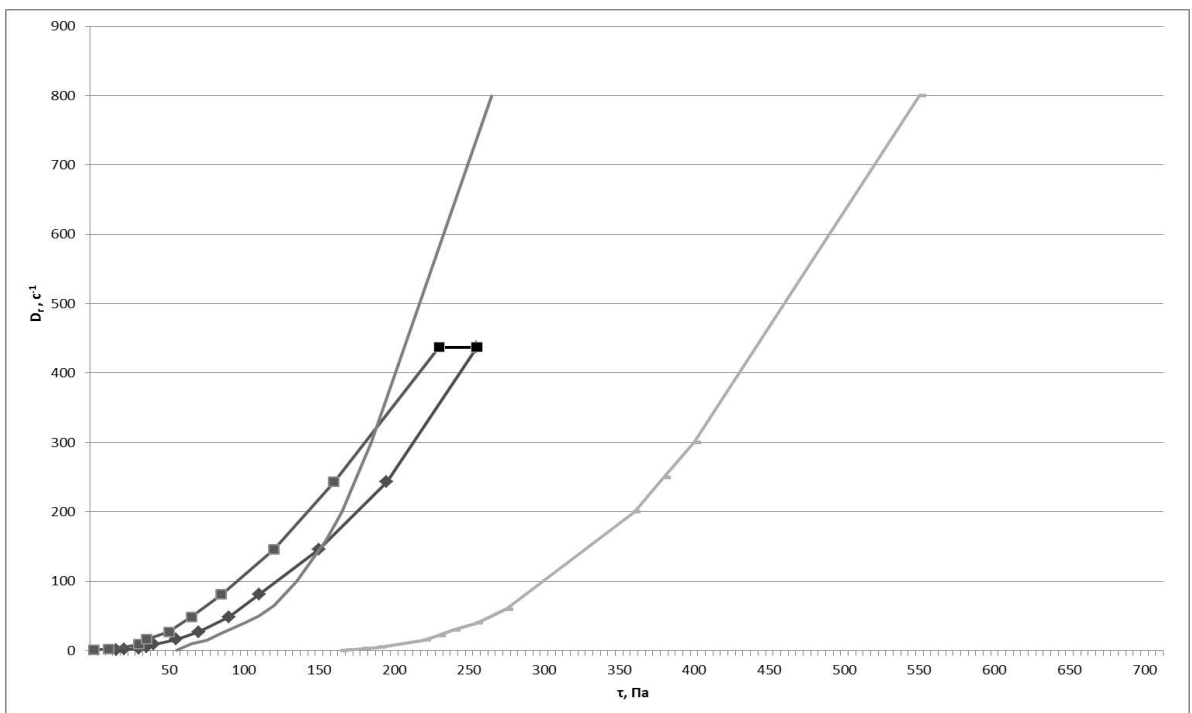


Рисунок 4.2 – Реограма течії апікаційної мазі з октопіроксом і нафталаном знесмоленим на метилцелюлозному гліцерогелі

Виявлено затримка реставрації структури системи в період спадної напруги зсуву. Це в сукупності з утворенням на реограмах композицій «петель гістерезису» з висхідних і низхідних гілок вказує на тиксотропність досліджуваних м'яких лікарських форм [177].

У той же час реограма течії мазі на носії натрій-карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю майже повністю розташовується в районі реологічного оптимуму консистенції мазей, при тому, що реограма течії аналогічної лікарської форми на метилцелюлозній основі виявляється за його межами.

Порівняльний аналіз сумісних властивостей досліджуваних мазей на гідрофільних носіях вказує на перевагу композиції з октопіроксом і нафталаном знесмоленним на натрій-карбоксиметилцелюлозному гліцерогелі.

Встановлено, що значення «механічної стабільності» мазі на даному носії становить 2,37, що свідчить про її високі тиксотропні властивості, що забезпечують практично повну реставрацію структури після докладених зусиль, з якими неминуче пов'язаний технологічний процес виробництва м'яких лікарських форм [178].

Розраховані показники коефіцієнтів динамічної течії мазі ($K_{d1} = 29,3\%$; $K_{d2} = 75,4\%$) квантитативно свідчать про задовільну ступінь розподілу композиції під час нанесення на поверхню шкірних покривів волосистої шкіри голови або в період проведення технологічної обробки.

4.3 Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії і профілактики себорейного дерматиту

Обґрунтування технології виготовлення лікарської форми є основною фазою фармацевтичної розробки мазей для зовнішнього застосування. Технологічний процес виробництва мазей для топічної терапії дерматологічних захворювань містить коротко- або довгочасну термообробку проміжних продуктів на стадіях приготування основи-носія та уведення до активних

фармацевтичних інгредієнтів. Це може приводити к виникненню потенційної небезпеки хімічної і фізичної взаємодії АФІ та допоміжних речовин, що є компонентами рецептур мазей і, відповідно, до можливості змін фізико-хімічних та фармакологічних властивостей лікарських засобів [179].

Застосування дериватографічного аналізу в процесі проведення комплексних досліджень по створенню м'яких лікарських засобів дає можливість об'єктивно оцінити ризики перетворень складових інгредієнтів топічних препаратів в широкому температурному діапазоні [180, 181].

Як об'єкти дериватографічних досліджень використовували експериментальну мазь для місцевого застосування, а також діючі (піроктон оламін, нафталан знесмолений) і допоміжні речовини (натрію карбоксиметилцелюлоза, гліцерин, твін 80, пропіленгліколь) речовини цієї лікарської форми.

Термогравіметричний аналіз проводили з використанням дериватографу «Shimadzu DTG-60» (Японія), забезпеченого платиново-платинородієвою термопарою. Нагрівання зразків проводили в тиглях алюмінієвих при температурах від 25 до 200°C. В якості еталону дослідження задіювали α -Al₂O₃. Нагрівання дериватографу здійснювали із швидкістю 10°C за хв. Величина маси зразків, використаних для досліджень, складала 9,35-47,56 міліграм. Графічна фіксація отриманих даних відображалася дериватографом у вигляді трьох кривих (T, TGA, DTA). Перша і друга криві представляють зміну температури експерименту і маси зразків в процесі дослідження відповідно. За допомогою третьої кривої можливо проводити інтеграційну оцінку процесу плавлення речовин на підставі диференціального аналізу ендотермічних і екзотермічних максимумів [182, 183].

Отримані дані термічного аналізу компонентів маzewої основи - натрію - карбоксиметилцелюлози, гліцерину, твіну 80, пропіленгліколю, а також активних фармацевтичних інгредієнтів піроктон оламіну і нафталану знесмоленого наведені на рис. 4.3-4.8 відповідно.

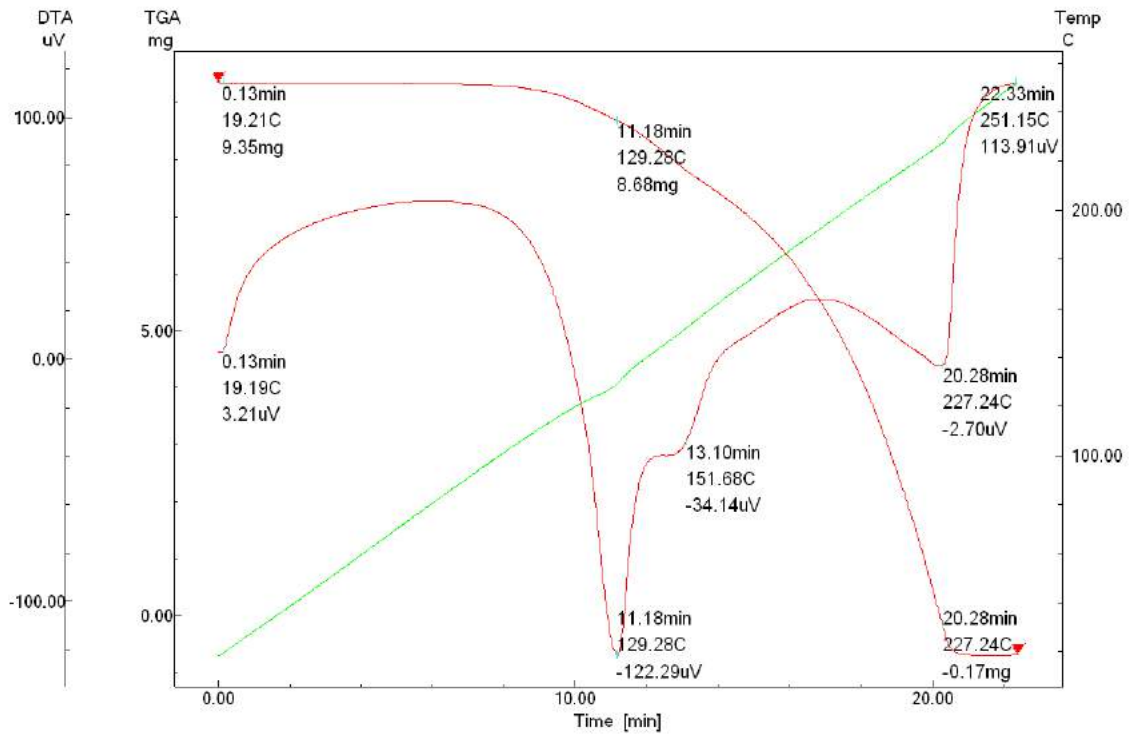


Рисунок 4.3 – Дериватограма субстанції піроктон оламін

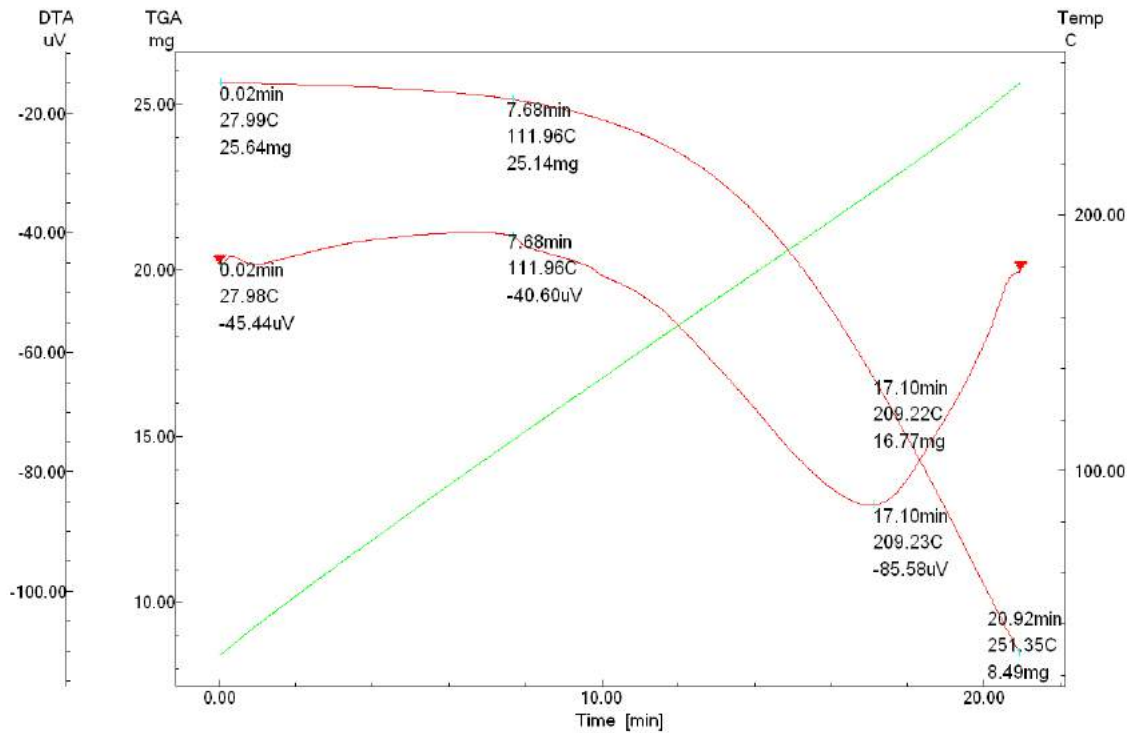


Рисунок 4.4 – Дериватограма нафталану знесмоленого

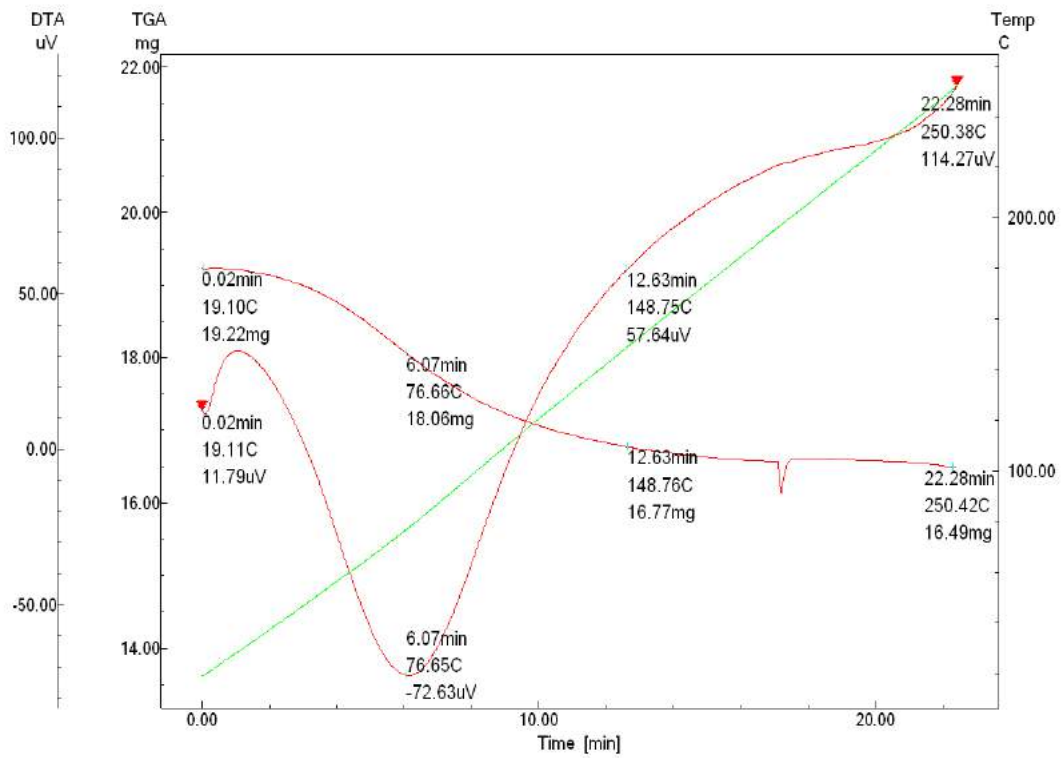


Рисунок 4.5 – Дериватограма натрій- карбоксиметилцелюлози

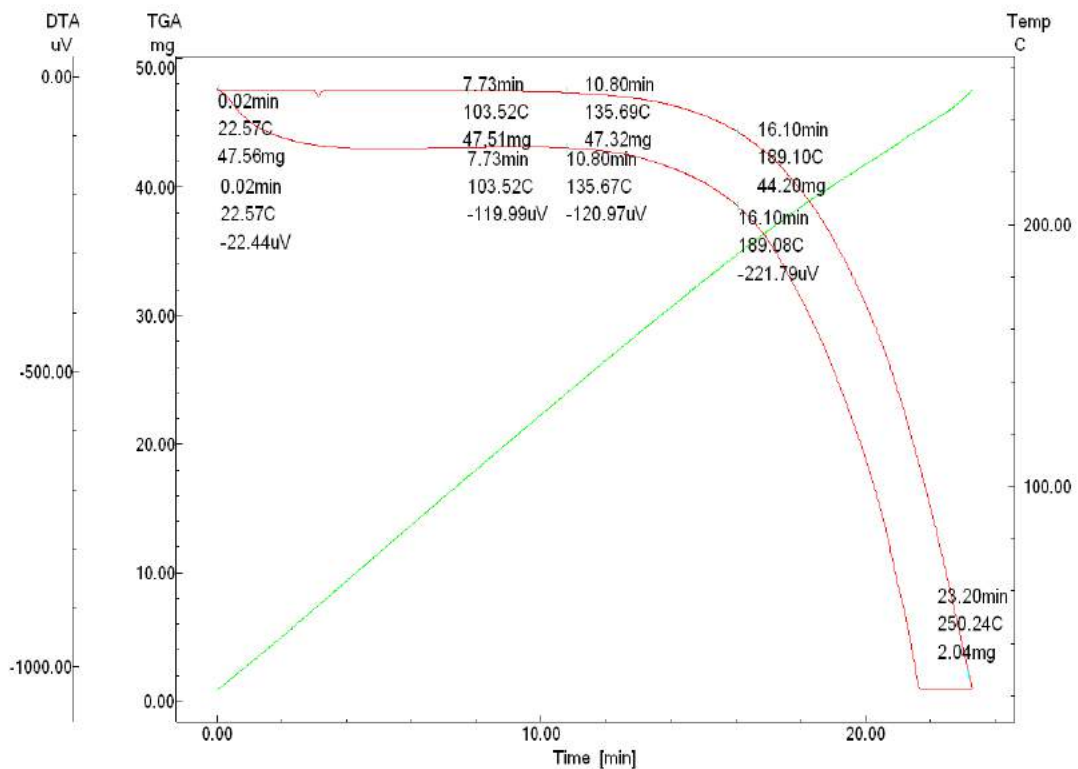


Рисунок 4.6 – Дериватограма гліцерину

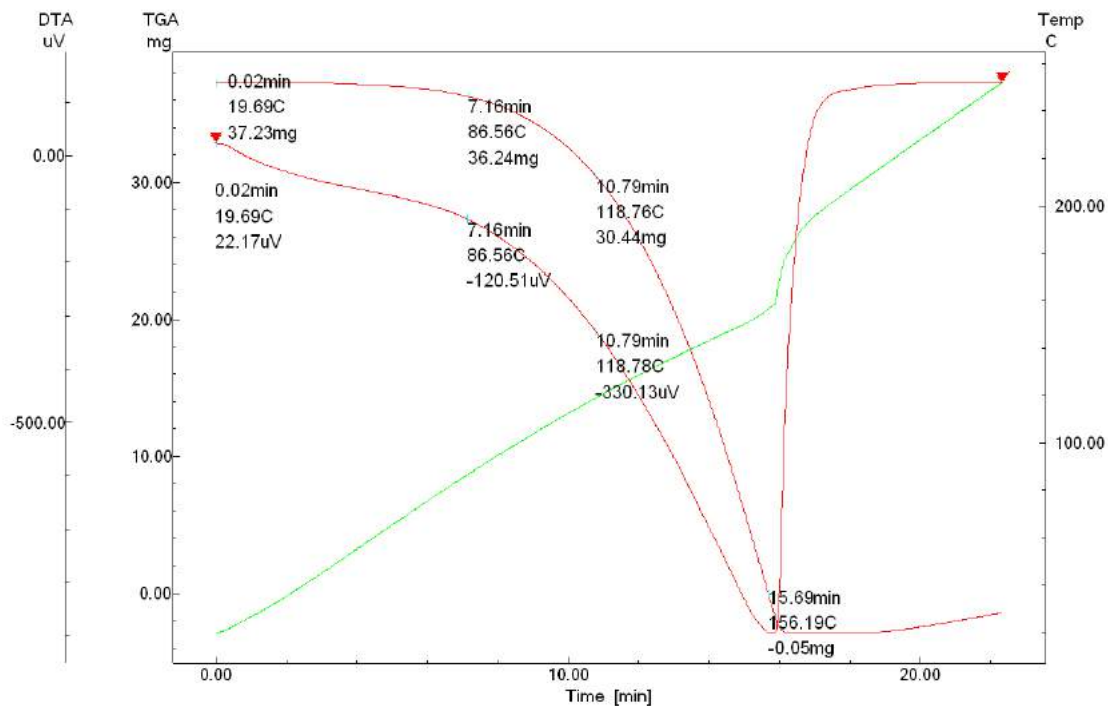


Рисунок 4.7 – Дериватограма пропіленгліколю

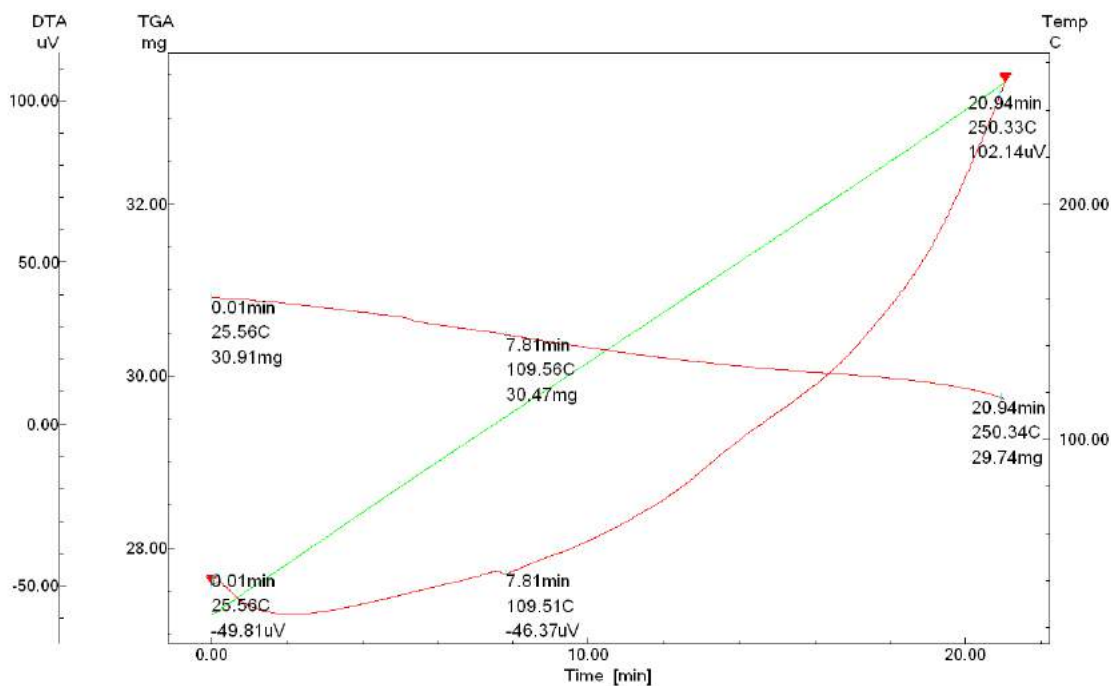


Рисунок 4.8 – Дериватограма твіну 80

Вони переконливо свідчать про термічну стійкість основного АФІ лікарської форми – піроктон оламіну в широкому діапазоні температур (19-129,28°C). Після одинадцятої хв експерименту спостерігали ендотермічний ефект(-122,29 uV) при температурі 129,28 °C та втрату маси зразку на 7,17 % від початку експерименту. Дериватограма нафталану знесмоленого вказує на

стрімку втрату маси зразка після температури 112°C (при температурі 209,22°C на 34,59%, а при температурі 251,35°C вже на 66,89%). Дериватограма гелеутворювача натрій-карбоксиметилцелюлози характеризує цю допоміжну речовину як термостабільну з постійною втратою маси зразку при нагріванні.

Дериватограми гліцерину та поверхнево-активної речовини – твіну-80 свідчать про незначні теплові ефекти та повільну втрату маси. У гліцерину, втрата маси зразку від початку експерименту до шістнадцятої хвилини склала 3,36 мг (7,06%). Потім відбувалась зміна маси зразку і вже наприкінці експерименту дослідний зразок важив 2,04 мг, що становить 95,71 % від початкової маси. Дериватограма пропіленгліколю висвітлює поступове зниження маси зразку при нагріванні. На сьомій хвилині експерименту маса зразку зменшилась від початкового значення на 0,99 мг (2,66 %). А на десятій хвилині досліджу маса зразку становила вже 30,44% (зміна маси від початку експерименту 18,24%). Потім, при температурі вище 150 °C, спостерігали зміну маси дослідної речовини понад 99%.

На рис. 4.9 представлена дериватограма експериментальної композиційної мазі для терапії себорейного дерматиту.

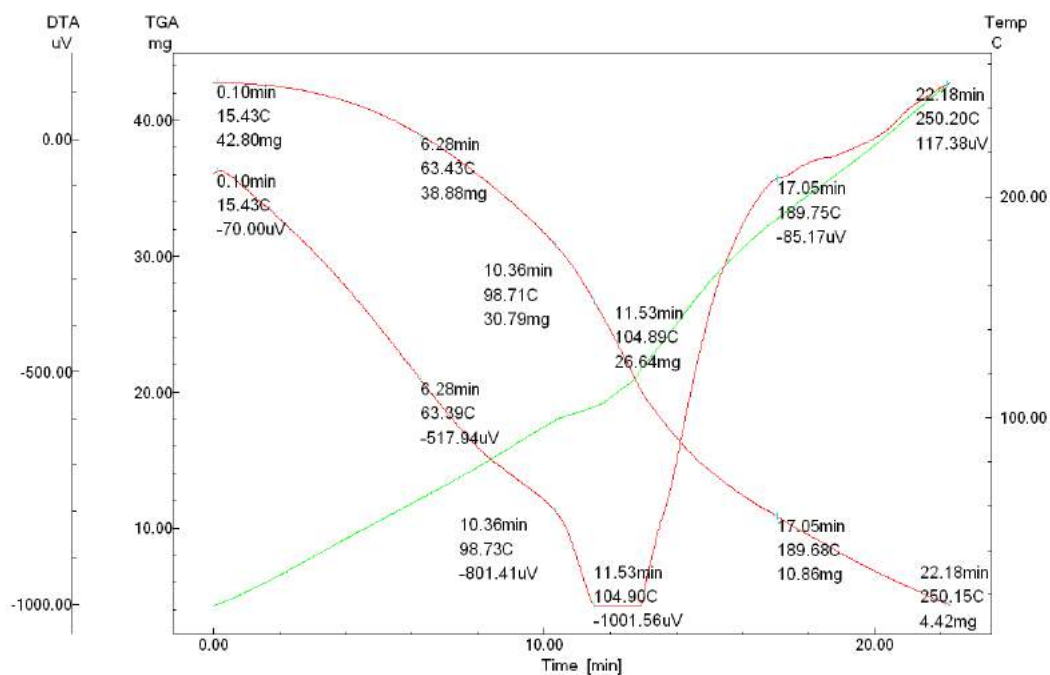


Рисунок 4.9 – Дериватограма мазі з піроктон оламіном

Відповідно до отриманих даних термогравіметричного аналізу експериментальної композиційної мазі для терапії себореюного дерматиту виявлено, що втрата маси досліджуваного зразка мазі відбувалася поступово. На шостій хвилині експерименту, при температурі 63,43°C втрата маси зразку від початку експерименту склала 3,92 мг (9,16 %), на одинадцятій хвилині досліджу при температурі 104,90°C, втрата маси зразку стала 16,16 мг (37,76 %), що пов'язане з випаром води очищеної із складу експериментального засобу для зовнішнього застосування. На рис. 4.10 наведена дериватограма лікарської форми-плацебо.

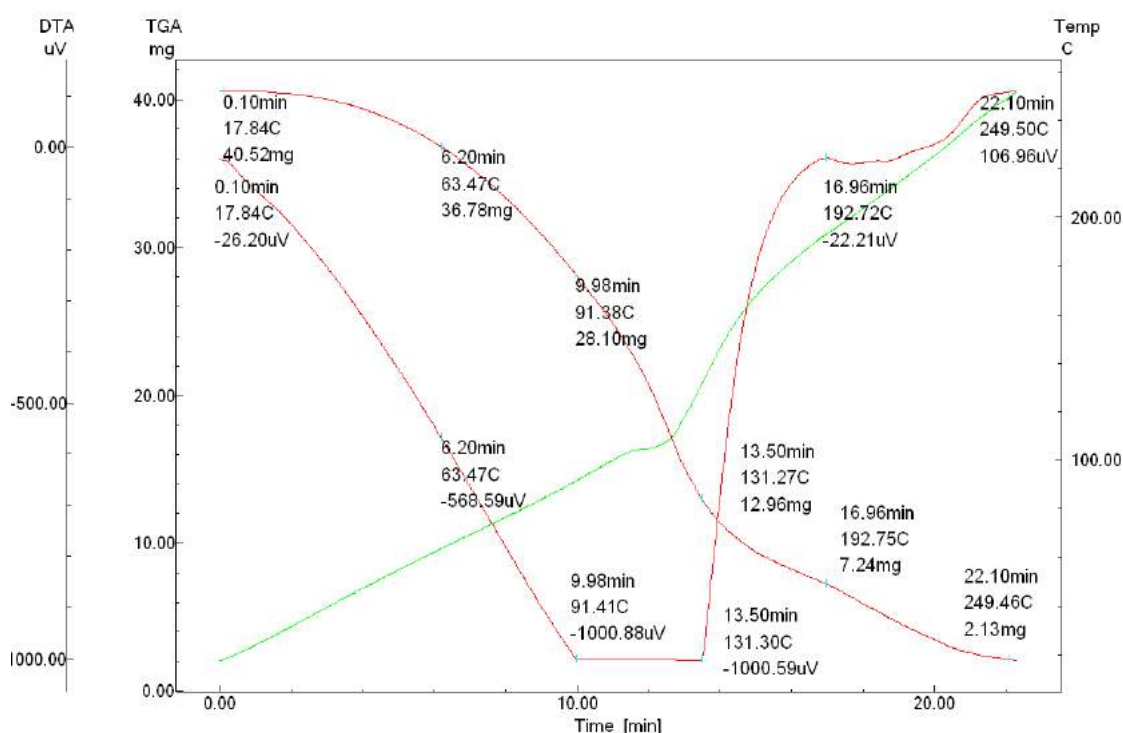


Рисунок 4.10 – Дериватограма мазі-плацебо (без піроктон оламіну).

На ній спостерігається інтенсивне зниження маси зразку при температурі вище 60°C, що знову таки пов'язано з видаленням води з досліджуваної системи. На дев'ятій хв експерименту при температурі 91,38°C спостерігається виражений ендотермічний ефект (-1000,88 uV). На дериватограмах мазі з піроктон оламіном і її гідрофільного носія-плацебо спостерігається збіг їх теплових ефектів з такими активно-діючого компонента і допоміжних речовин. Це вказує на відсутність хімічної взаємодії між ними.

4.4 Розробка технології виробництва композиційної мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленим

Відомо, що технологія виготовлення м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування істотно впливає на якість препарату, його терапевтичну активність і споживчі характеристики [184 - 186].

На підставі результатів проведених експериментальних досліджень і фізико-хімічних властивостей інгредієнтів нами запропонована технологія виготовлення мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном (октопіроксом) і нафталаном знесмоленим в умовах екстемпорального виробництва і розроблена технологічна схема її отримання під умовною назвою «Октонаф» для фармацевтичних підприємств відповідно до вимог ГНД 09-001-98 [187].

Відповідно до ДФУ 1.2, 5.N.1.1. і «Вимог до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (Методичні рекомендації, МОЗ України 2005, видання офіційне друге, доповнене і перероблене) в аптеці забезпечуються умови GPP (належної аптечної практики) відносно приміщення, устаткування, персоналу і контролю якості нестерильних лікарських засобів, що виготовляються.

До складу мазі для зовнішнього застосування, що виготовляється, входять піроктон оламін (октопірокс), нафталан знесмолений, натрію-карбоксиметилцелюлоза, гліцерин, пропіленгліколь, твін 80, вода очищена в наступних співвідношеннях.

На 100 г мазі необхідно:

Піроктон оламін	1,0
Нафталан знесмолений	5,0
Натрію-карбоксиметилцелюлоза	3,0
Гліцерин	10,0
Твін 80	2,0

Пропіленгліколь	20,0
Вода очищена до	100,0

У виробничому приміщенні для виготовлення нестерильних лікарських засобів аптеки в окрему термостійку ємність відважують 20,0 г пропіленгліколю та 1,0 г октопіроксу. Ємність становлять на водяну баню та нагрівають її до температури 60-70°C при повільному перемішуванні вмісту до утворення прозорого розчину.

У другу окрему ємність відважують відмірюють 2,0 г твіну 80 та 5,0 г нафталану знесмоленого. Компоненти змішують до утворення однорідної системи.

Далі у попередньо зважену порцелянову чашку відмірюють 60 мл води очищеної та відважують 3,0 г натрій-карбоксиметилцелюлози. Порцелянову чашку ставлять на водяну баню та нагрівають її при повільному перемішуванні вмісту чашки.

Після отримання прозорого розчину натрій-карбоксиметилцелюлози у порцелянову чашку послідовно відважують 10,0 гліцерину і суміш перемішують до отримання однорідного в'язкого розчину. Далі його переносять в ступку відповідної ємності, охолоджують до кімнатної температури та частинами додають пропіленгліколевий розчин октопіроксу при постійному перемішуванні за допомогою пестика. Перемішування продовжують до отримання гелю з однорідною консистенцією, потім до нього частинами додають суміш нафталану знесмоленого та твіну 80. Перемішування вмісту чашки продовжують до однорідності.

Отриману композицію переносять у фарфорову чашку та додають воду очищену до 100 г, знову перемішують до однорідності. Виготовлену мазь розфасовують по 10-20 г у металеві необоротно стискувані туби із внутрішнім лаковим покриттям, захисною мембраною і латексним кільцем або скляні банки з полімерними кришками, що закручуються або натягуються. Туби або банки

маркують і зберігають у прохолодному (8-15°C), захищеному від світла місці. Термін зберігання – 10 діб.

Виготовлена мазь для зовнішнього застосування з піроктон оламіном підлягає внутрішньоаптечному контролю якості згідно з методичними рекомендаціями «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (МОЗ України 2005, видання офіційне друге доповнене й перероблене, затверджені наказом МОЗ України № 391 від 03.08.2005 р.) та вимог ДФУ.

Технологічний процес промислового виробництва мазі для зовнішнього застосування «Октонаф» включає такі стадії:

ДР.1. Підготовка виробництва

ДР.2. Підготовка сировини

ДР 2.1 Відважування сировини

ДР 2.2 Відмірювання сировини

ТП 3. Приготування мазі для зовнішнього застосування «Октонаф»

ТП 3.1. Приготування розчину піроктон оламіну

ТП 3.2. Солюбілізація нафталана знесмоленого

ТП 3.3. Приготування розчину натрій-карбоксиметилцелюлози

ТП 3.4. Приготування натрій-карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю

ТП 3.5. Введення діючих речовин в основу

ТП 3.6. Гомогенізація композиції

ТП 3.7. Деаерація композиції

ПМВ 4 Пакування, маркування, відвантаження мазі для зовнішнього застосування «Октонаф»

ПМВ 4.1 Фасування та пакування мазі з піроктон оламіном

ПМВ 4.2 Маркування групової тари, відвантаження готової продукції.

Блок-схема технологічного процесу наведена на рис. 4.11.

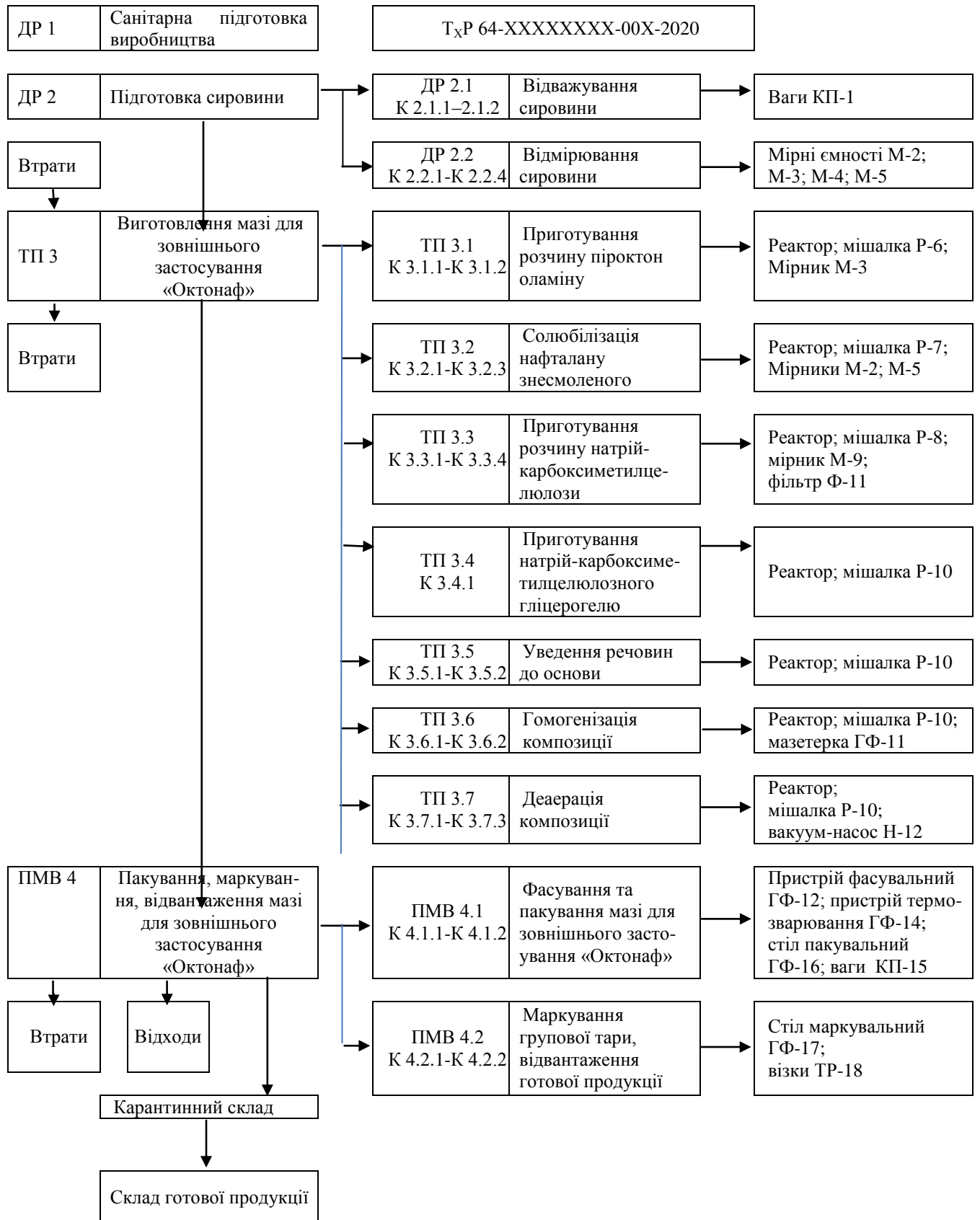


Рисунок 4.11 – Блок-схема технологічного процесу виготовлення мазі для зовнішнього застосування «Октонаф»

ДР 1 Підготовка виробництва

Санітарну підготовку виробництва здійснюють відповідно до ТХР 64-XXXXXXX-00X-2020.

ДР 2 Підготовка сировини

Стадія допоміжних робіт складається з двох операцій.

ДР 2.1 Відважування сировини

На вагах КП-1 послідовно в індивідуальні проміжні промарковані ємності відважують рецептурні кількості піроктон оламіну (К 2.1.1) та натрій-карбоксиметилцелюлози (К 2.1.2).

Ємності з відваженою сировиною маркують, закривають кришками і вручну або за допомогою візків переміщують на ділянку виготовлення мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном.

ДР 2.4 Відмірювання сировини

За допомогою мірної тари М-2, М-3, М-4 і М-5 послідовно в індивідуальні проміжні промарковані ємності відмірюють з урахуванням щільності інгредієнтів рецептурні кількості нафталану знесмоленого (К 2.4.1), пропіленгліколю (К 2.4.2), гліцерину (К 2.4.3) і твіну-80 (К 2.4.4).

ТП 3. Приготування мазі для зовнішнього застосування «Октонаф»

Стадія приготування мазі для зовнішнього застосування «Октонаф» складається із семи операцій.

ТП 3.1. Приготування розчину піроктон оламіну

Розчинення піроктон оламіну в пропіленгліколі проводять у змішувачі (емальованому або з нержавіючої сталі), обладнаному тихохідною якірною мішалкою (до 80 об/хв).

До реактора-змішувача (Р-6) з мірника М-3 вносять відміряну кількість пропіленгліколю. Вміст реактора нагрівають до температури 70-80°C (К 3.1.1). Потім до реактора-змішувача вносять з проміжної ємності відважену кількість піроктон оламіну. Включають мішалку, перемішують вміст до повного його розчинення (К 3.1.2).

ТП 3.2. Солюбілізація нафталана знесмоленого

Солюбілізацію нафталану знесмоленого у твіні-80 проводять у змішувачі (емальованому або з нержавіючої сталі), обладнаному тихохідною якірною мішалкою (до 80 об/хв).

До реактора-змішувача (Р-7) з мірника М-2 вносять відміряну кількість нафталану знесмоленого (К 3.2.1), а з мірника М-5 вносять відміряну кількість твіну-80.

Вміст реактора нагрівають до температури 50-60°C (К 3.2.2). Включають мішалку, перемішують вміст реактора до повного взаємного змішування компонентів (К 3.2.3).

ТП 3.3. Приготування розчину натрій-карбоксиметилцелюлози

Розчинення натрій-карбоксиметилцелюлози у воді очищеній проводять в реакторі-змішувачі (емальованому або з неіржавіючої сталі), Р-8, забезпеченим тихохідною рамною мішалкою (до 80 об/хв) й обігрівом.

У реактор-змішувач Р-8, з мірника М-9 вносять рецептурну кількість води очищеної (К 3.3.1). Вміст реактора нагрівають до температури 75-85°C (К 3.3.2). Потім до реактора-змішувача з проміжної ємкості вносять відважену кількість натрій-карбоксиметилцелюлози. Включають мішалку, перемішують вміст до повного розчинення натрій-карбоксиметилцелюлози (К 3.3.3), одночасно знижуючи температуру до 50-60°C (К 3.3.4).

Отриманий розчин за допомогою стисненого повітря частинами переміщують в реактор-змішувач Р-10, профільтрувавши його через подвійний шар марлі або шар капрону Ф-11, закріплений на кінці труби для переміщення розчину. Переміщення проводять при включеній якірній мішалці.

ТП 3.4. Приготування натрій-карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю

Приготування натрій-карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю проводять в реакторі-змішувачі (емальованому або з неіржавіючої сталі), Р-10, забезпеченим тихохідною рамною мішалкою (до 80 об/хв) й обігрівом.

У реактор-змішувач Р-10, що містить профільтрований розчин натрій-карбоксиметилцелюлози, з проміжної ємкості вносять відважену кількість гліцерину. Перемішують до утворення однорідної системи (К 3.4.1).

ТП 3.5. Введення діючих речовин в основу

До реактора-змішувача Р-10, що містить гель-основу з ТП 3.4, при постійно включеній якірній мішалці частинами переносять пропіленгліколевий розчин піроктон оламіну з ТП 3.1. Перемішують до отримання системи з однорідною консистенцією (К 3.5.1). Далі до реактора-змішувача Р-10 при постійно включеній якірній мішалці частинами переносять солубілізат нафталану знесмоленого з ТП 3.2. Включають мішалку, перемішують вміст до утворення однорідної системи (К 3.5.2).

ТП 3.6. Гомогенізація композиції

Вміст реактора-змішувача Р-10 з операції ТП 3.5 ретельно гомогенізують за допомогою мазетерки ГФ-11 до отримання гомогенної системи (К 3.6.1), одночасно знижуючи температуру до 20-25°C (К 3.6.2).

ТП 3.7 Деаерація композиції

Деаерацію композиції для усунення зайвої заповітреності маси проводять шляхом відстоювання композиції протягом доби з періодичним її перемішуванням за допомогою тихохідної мішалки або вакуумуванням маси за допомогою вакуумнасосу Н-12 (К 3.7.1; К 3.7.2).

Після завершення процесу хімік ВКЯ відбирає зразок напівфабрикату для контролю його однорідності і кількісного вмісту в ньому піроктон оламіну (К 3.7.3).

У разі встановлення неоднорідності вмісту реактора його піддають додатковій гомогенізації з наступною додатковою деаерацією.

ПМВ 4 Пакування, маркування, відвантаження для зовнішнього застосування «Октонаф»

Стадія пакування, маркування та відвантаження готової продукції складається з двох операцій.

ПМВ 4.1 Фасування та пакування мазі для зовнішнього застосування «Октонаф».

Операцію починають після отримання висновку ВКЯ про відповідність зовнішнього вигляду, однорідності та кількісного вмісту піроктон оламіну у вмісті реактора Р-10 вимогам МКЯ.

Пакування мазі по 3 г здійснюють за допомогою пристрою фасувального ГФ-13 в пакети полімерні за ТУ У 25.2-02010741-057: 2006. Граничні відхилення за масою нетто для мазі не повинні перевищувати $\pm 10\%$.

Після заповнення пакетів засобом проводять термозварювання їх горловини автоматом термозварки ГФ-14.

Під час проведення операції проводиться візуальний контроль чистоти виробів, якості термошвів та герметичності пакетів (К 4.1.1).

Відбраковані пакети утилізують.

В процесі роботи періодично проводять контроль маси нетто пакетів за допомогою вагів КП-15 (К 4.1.2). При невідповідності фактичної маси вимогам нормативної документації проводять регулювання фасувального пристрою.

На столі ГФ-16 пакети укладають по 10-50 штук (К 4.1.3) в мішки-вкладиші плівкові за ДСТУ 19360 або в інші види плівкових матеріалів, дозволених МОЗ України. Потім упаковують в ящики з картону для споживчої тари за ДСТУ 7933 або в упаковку з плівки поліетиленової термоусадочної за ДСТУ 25951, сформованої за ДСТУ 25776, та в інші види тари, що дозволені МОЗ України і забезпечують збереження продукції.

У процесі роботи періодично проводять контроль правильності пакування групової тари.

Заповнена групова тара транспортером або вручну передається на маркування та відвантаження.

ПМВ 4.2 Маркування групової тари, відвантаження готової продукції

Маркування групової тари проводять на столі маркувальному ГФ-17.

На етикетці та етикетці групової тари вказують «Україна», найменування виробника, його товарний знак та адресу, назву препарату латинською та українською мовами, склад препарату, масу препарату в грамах, умови

зберігання, «Зберігати в недоступному для дітей місці», реєстраційний номер, номер серії, термін зберігання, штриховий код.

Картонні коробки обклеюють стрічкою клейовою та наклеюють етикетку із зазначенням препарату.

У процесі здійснення операцій контролер ВКЯ перевіряє текст маркування на етикетці групового пакунку (К 4.2.1).

Запаковані коробки по серіях за допомогою візків вантажних ТР-18 відвозять на карантинний склад. Після аналізу і висновку ВКЯ про відповідність препарату вимогам нормативної документації (НД) готову продукцію за допомогою візків вантажних ТР-18 за серіями перевозять на склад готової продукції (К 4.2.2).

За відповідності параметрів якості продукції вимогам НД її передають на склад готової продукції за допомогою візків вантажних ТР-18.

Зберігання засобу на складах виробника (споживача) забезпечують у прохолодному (8-15°C), захищеному від світла місці. Склад повинен бути обладнаний припливно-витяжною вентиляцією.

По завершенню всіх стадій процесу проводять чистку обладнання та технологічної тари, прибирання і дезобробку приміщень.

Показники технологічного процесу відображають в протоколах виготовлення серії. Після видачі ВКЯ позитивного результату аналізу готової продукції формується досьє на серію препарату, яке включає: зареєстрований документ про якість препарату, аналітичні паспорти на використану сировину, матеріали, всі етикетки, використані в ході технологічного процесу (про підготовку приміщень, обладнання та інше), протоколи виготовлення серії (протокол санітарної підготовки виробництва, протоколи виробництва серії, протокол упаковки серії). Досьє на серію препарату разом з арбітражними архівними пробами зберігаються у ВКЯ.

Основні параметри технологічного процесу виробництва мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним наведено в табл. 4.6-4.8.

В табл. 4.6 наведено параметри технологічного процесу стадії допоміжних робіт виробництва запропонованої лікарської форми.

Таблиця 4.6 – Контрольні параметри технологічного процесу стадій допоміжних робіт виробництва мазі для зовнішнього застосування «Октонаф»

№ контрольної точки (найменування стадії)	Об'єкт контролю і визначений показник	Місце контролю
ДР 1 Підготовка виробництва	Відповідно до ТХР 64-XXXXXXXXXX-00X-2020	
ДР 2 Підготовка сировини		
ДР 2.1 Відважування сировини		
К 2.1.1	піроктон оламін маса	фізичний ваги КП-1
К 2.1.2	натрій- карбоксиметилцелюлоза маса	фізичний ваги КП-1
ДР 2.2 Відмірювання сировини		
К 2.2.1	нафталан знесмолений об'єм	фізичний мірник М-2
К 2.2.2	пропіленгліколь об'єм	фізичний мірна ємність М-3
К 2.2.3	гліцерин об'єм	фізичний мірна ємність М-4
К 2.2.4	твін-80 об'єм	фізичний мірна ємність М-5

В табл. 4.7 наведено параметри технологічного процесу стадії виготовлення мазі з піроктон оламіном.

Таблиця 4.7 – Контрольні параметри технологічного процесу стадії виготовлення мазі для зовнішнього застосування «Октонаф»

№ контрольної точки (найменування стадії)	Об'єкт контролю і визначений показник	Місце контролю
1	2	3
ТП 3.1 Приготування розчину піроктон оламіну		

Продовження таблиці 4.7

1	2	3
К 3.1.1	реактор Р-6 температура вмісту реактору	фізичний термометр КП 6.1
К 3.1.2	реактор Р-5 повнота розчинення піроктон оламіну у пропіленгліколі	візуальний
ТП 3.2 Солюбілізація нафталана знесмоленого		
К 3.2.1	нафталан знесмолений об'єм	фізичний мірник М-2
К 3.2.2	реактор Р-7 температура вмісту реактора	фізичний термометр КП 7.1
К 3.2.3	реактор Р-7 повнота взаємно змішування компонентів	візуально
ТП 3.3. Приготування розчину натрій-карбоксиметилцелюлози		
К 3.3.1	вода очищена об'єм	фізичний мірник М-9
К 3.3.2	реактор Р-8 температура вмісту реактора	фізичний термометр КП 8.1
К 3.3.3	реактор Р-8 однорідність натрій-карбокси- метилцелюлозного гелю	візуальний
ТП 3.4. Приготування натрій-карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю		
К 3.4.1	реактор Р-10 повнота взаємно змішування компонентів	візуально
ТП 3.5. Введення діючих речовин в основу		
К 3.5.1	реактор Р-10 однорідність композиційної системи після уведення пропіленгліколевого розчину піроктон оламіну	візуальний
К 3.5.2	реактор Р-10 однорідність композиційної системи після уведення солюбілізату нафталану знесмоленого	візуальний

Кінець таблиці 4.7

1	2	3
ТП 3.6. Гомогенізація композиції		
К 3.6.1	реактор Р-10 однорідність мазі	візуальний
К 3.6.2	реактор Р-10 температура композиції	фізичний термометр КП 10.1
ТП 3.7 Деаерація композиції		
К 3.7.1	реактор Р-10 глибина вакууму	фізичний мановакуумметр КП-10.2
К 3.7.2	реактор Р-10 температура композиції	фізичний термометр КП 10.1
К 3.7.3	мазь з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленным	проект МКЯ
	зовнішній вигляд	
	однорідність	
	кількісний вміст піроктон оламіну	

В табл. 4.8 наведено параметри технологічного процесу стадій пакування, маркування, відвантаження мазі з піроктон оламіном.

Таблиця 4.8 – Контрольні параметри технологічного процесу стадії ПМВ 4 «Пакування, маркування, відвантаження мазі для зовнішнього застосування «Октонаф»

№ контрольної точки (найменування стадії)	Об'єкт контролю і визначений показник	Місце контролю
1	2	3
ПМВ 4.1 Фасування та пакування мазі з піроктон оламіном		
К 4.1.1	пакети полімерні, заповнені маззю для зовнішнього застосування з піроктон оламіном якість термощву	візуальний

Кінець таблиці 4.8

1	2	3
К 4.1.2	автомат фасувальний ГФ-14 маса наповнення пакетів маззю для зовнішнього застосування з піроктон оламіном	ваги КП-15
К 4.1.3	кількість пакетів полімерних в груповій тарі	візуальний
ПМВ 4.2 Маркування групової тари, відвантаження готової продукції		
К 4.2.1	контроль тексту маркування групової тари	візуальний
К 4.2.2	препарат «Мазь для зовнішнього застосування «Октонаф» по 3 г в пакетах полімерних»	проект МКЯ на препарат
	опис	
	ідентифікація	
	однорідність	
	маса вмісту пакету	
	мікробіологічна чистота	
	кількісне визначення вмісту піроктон оламіну	

Запропонована технологія виготовлення мазі для зовнішнього застосування «Октонаф» разом з високими характеристиками стабільності та споживчими якостями забезпечує високий рівень його фармакологічної активності.

4.5 Визначення стабільності комбінованої мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним

Вивчення стабільності комбінованої мазі для терапії і профілактики СД ВЧГ під умовною назвою «Октонаф» проводили шляхом зберігання в прохолодному (8-15°C) захищеному від світла місці 3-х експериментальних

серій лікарського засобу. Пакування лікарської форми здійснювали у пакети полімерні за ТУ У 25.2-02010741-057: 2006 по 3 г. Тара виготовлена з термозварювального харчового ламінованого алюмінію з рукавним корпусом, відкритою горловиною і дном. Пакети заповнюються маззю, після чого закупорюються термозварюванням. Оскільки тара має можливість забезпечувати газо- і паронепроникність запакованого в неї продукту, вона дозволена МОЗ України для зберігання продукції рослинництва, парфумерно-косметичних виробів, лікарських засобів, молокопродуктів, харчових продуктів тваринного і рослинного походження, товарів побутової хімії, кулінарної продукції, реалізованої населенню, тощо. На пакети полімерні кафедрою технології ліків Запорізького державного медичного університету розроблена та затверджена у відповідності з чинним законодавством України нормативна документація (технічні умови України) і налагоджено вітчизняний серійний випуск.

Для пакування комбінованої мазі для зовнішнього застосування «Октонаф» запропоновано пакети полімерні ємністю 5 мл, що забезпечують можливість його одноразового застосування.

У процесі зберігання контролювали основні параметри якості мазі, регламентовані вимогами ДФУ до м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування (опис, однорідність, кількісний вміст піроктон оламіну, мікробіологічна чистота).

Результати досліджень стабільності мазі для зовнішнього застосування «Октонаф» по 3 г в пакетах полімерних для експериментальної серії 030919 наведено в табл. 4.9.

Таблиця 4.9 – Результати аналізу мазі для зовнішнього застосування «Октонаф» по 3 г в пакетах полімерних в процесі зберігання (серія 030919)

Термін зберігання	Результати аналізу			
	зовнішній вигляд	однорідність	кількісний вміст піроктоноламіну, %	мікробіологічна чистота
Вимоги ДФУ 1	мазь від від жовтого до світло-коричневого кольору із специфічним запахом	повинен бути однорідним	від 0,9 до 1,1%	в 1 г препарату допускається наявність не більше 100 мікроорганізмів (бактерій та грибів); в 1 г препарату не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i>
Першопочатковий аналіз	відповідає	відповідає	$1,0 \pm 0,01$	бактерії – 10 гриби – відсутні; бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
6 місяців	відповідає	відповідає	$1,0 \pm 0,03$	бактерії – 10 гриби – відсутні; бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
1 рік	відповідає	відповідає	$1,0 \pm 0,01$	бактерії – 15 гриби – відсутні; бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні

Результати досліджень стабільності мазі для зовнішнього застосування «Октонаф» по 3 г в пакетах полімерних для експериментальної серії 040919 наведено в табл. 4.10.

Таблиця 4.10 – Результати аналізу мазі для зовнішнього застосування «Октонаф» по 3 г в пакетах полімерних в процесі зберігання (серія 040919)

Термін зберігання	Результати аналізу			
	зовнішній вигляд	однорідність	кількісний вміст піроктоноламіну, %	мікробіологічна чистота
Вимоги ДФУ 1	мазь від жовтого до світло-коричневого кольору із специфічним запахом	повинен бути однорідним	від 0,9 до 1,1%	в 1 г препарату допускається наявність не більше 100 мікроорганізмів (бактерій та грибів); в 1 г препарату не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i>
Першопочатковий аналіз	відповідає	відповідає	1,1±0,03	бактерії – 20 гриби – відсутні; бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
6 місяців	відповідає	відповідає	1,1±0,01	бактерії – 20 гриби – відсутні; бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
1 рік	відповідає	відповідає	1,1±0,1	бактерії – 25 гриби – відсутні; бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні

Результати досліджень стабільності мазі для зовнішнього застосування «Октонаф» по 3 г в пакетах полімерних для експериментальної серії 050919 наведено в табл. 4.11.

Таблиця 4.11 – Результати аналізу мазі для зовнішнього застосування «Октонаф» по 3 г в пакетах полімерних в процесі зберігання (серія 050919)

Термін зберігання	Результати аналізу			
	зовнішній вигляд	однорідність	кількісний вміст піроктон оламіну, %	мікробіологічна чистота
Вимоги ДФУ 1	мазь від від жовтого до світло-коричневого кольору із специфічним запахом	повинен бути однорідним	від 0,9 до 1,1%	в 1 г препарату допускається наявність не більше 100 мікроорганізмів (бактерій та грибів); в 1 г препарату не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i>
Першопочатковий аналіз	відповідає	відповідає	$0,09 \pm 0,03$	бактерії – 10 гриби – відсутні; бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
6 місяців	відповідає	відповідає	$0,09 \pm 0,01$	бактерії – 10 гриби – відсутні; бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
1 рік	відповідає	відповідає	$0,09 \pm 0,01$	бактерії – 20 гриби – відсутні; бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні

Як засвідчують отримані дані, основні показники якості мазі для топічного лікування і профілактики СД ВЧГ «Октонаф» по 3 г в пакетах полімерних в прохолодному (8-15°C) захищеному від світла місці залишаються

стабільними в процесі 1 року експериментального зберігання (дослідження тривають).

ВИСНОВКИ

1. Розроблено оптимальний склад комбінованої мазі для топічної патогенетичної терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленим на носії натрій-карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю, який забезпечує високий рівень вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту і оптимальні консистентні, біофармацевтичні і фармакотехнологічні властивості.

2. Виявлено, що структурно-механічні властивості мазі на натрій карбоксиметилцелюлозному носії практично повністю розташовуються в області реологічного оптимуму консистенції мазей, а величина «механічної стабільності» (2,37) характеризує систему як тиксотропну, що гарантує реставрацію композиції після навантажень і прогнозує константність сумісних характеристик лікарської форми в період тривалого зберігання.

3. Встановлено, що інгредієнти розробленої м'якої лікарської форми для топічної терапії себорейного дерматиту з піроктон оламіном на гідрофільній основі не взаємодіють між собою і тому ця композиція є механічною сумішшю діючих і допоміжних речовин. Виявлено, що з урахуванням аналізу теплових ефектів інгредієнтів розробленої мазі для зовнішнього застосування доцільне проведення технологічного процесу її виготовлення при температурах не більше 90°C.

4. На підставі результатів експериментальних досліджень запропонована оптимальна технологічна схема виробництва і обґрунтовані основні параметри технологічного процесу нового комбінованого антисеборейного засобу – мазі з умовною назвою «Октонаф» у пакетах полімерних по 3 г. Також розроблена зручна технологія її екстемпорального виробництва, яка не викликає труднощів у випадку її відтворення у відповідній аптечній установі.

5. Експериментально доведено, що основні параметри якості мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним на гідрофільному носії залишаються стабільними на протязі 12 місяців зберігання (дослідження тривають) препарату у прохолодному (8-15°C) захищеному від світла місці в пакетах полімерних, укупорених термозварюванням.

За матеріалами розділу опубліковано роботи:

1. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases / V. V. Gladyshev, V. A. Solodovnik, A. P. Lisianskaia, S. A. Gladysheva. *Polish Journal of Science*. 2019. Vol. 1, № 19. P. 25-29.

2. Солодовник В. А., Гладышев В. В., Лисянская А. П. Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 36-41.

3. Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту / В. А. Солодовник, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2020. Т. 13, № 2 (33). С. 249-253.

4. Солодовник В. А., Гладышева С. А. Вивчення реологічних характеристик мазей з октопіроксом для трихологічної практики. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : збірник наукових праць, вип. 3. Х., 2019. С. 208-209.

5. Солодовник В. А., Гладышев В. В. Вивчення впливу основи-носія на біофармацевтичні властивості м'якої лікарської форми октопироксу. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині* : матеріали III Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 19 квіт. 2019 р. Х., 2019. С. 65.

6. Солодовник В. А., Количева Н. Л. Дослідження мікробіологічної чистоти комбінованої мазі для лікування себорейного дерматиту. *Сучасні*

досягнення та перспективи розвитку анітеранії в Україні : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 25 січ. 2020 р. Х., 2020. С. 157.

7. Солодовник В. А., Гладишева С. А., Пухальська І. О. Вивчення впливу температурного режиму виготовлення мазі з піроктон оламіном на стабільність інгредієнтів лікарської форми. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23-24 верес. 2020 р. Т., 2020. С.125-126.

8. Солодовник В. А., Бурлака Б. С., Гладишев В. В. Термогравіметричні дослідження м'якої лікарської форми з піроктон оламіном та нафталаном знесмоленим. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова, 25 берез. 2020 р. Х., 2020. С. 218-220.

9. Виготовлення мазі для зовнішнього застосування з діючою речовиною піроктон оламін в умовах аптеки / Солодовник В. А., Гладишев В. В., Дюдюн А. Д., Лисянська А. П. *Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я*. К. : Укрмедпатентінформ, 2019. Вип. з проблеми «Фармація», № 210-2019. 4 с.

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ НЕШКІДЛИВОСТІ ТА СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ТОПІЧНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ ВОЛОСИСТОЇ ЧАСТИНИ ГОЛОВИ

Одним із найбільш важливих етапів проведення доклінічної оцінки лікарських засобів є вивчення їх специфічної активності та нешкідливості. Для проведення даного етапу фармацевтичної розробки застосовуються моделі та методики, що рекомендовані Державним Експертним Центром МОЗ України. Вони дозволяють провести об'єктивну оцінку міри безпеки фармакотерапевтичних засобів, обґрунтувати кратність і спосіб та дози застосування, спрогнозувати можливість виникнення побічних реакцій організму.

Доклінічне вивчення мазі з піроктон оламіном та нафталаном знесмоленим для терапії і профілактики СД ВЧГ проведені на базі кафедри фармакології і медичної рецептури Запорізького державного медичного університету під керівництвом д. б. н., професора Беленічева І. Ф. та кафедри мікробіології, вірусології і імунології Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри – д. мед. н., професор Камишний А. М.).

Фармакологічні дослідження проведені в об'ємі, що визначається наказом МОЗ України № 441 від 01.11.2001 р. «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів».

5.1 Обговорення результатів токсикологічного вивчення м'якої лікарської форми піроктон оламіну для зовнішнього застосування

Досліди виконані на 98 білих безпородних щурах-самках масою 180-190 г, отриманих з розплідника ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України». Тривалість карантину (акліматизаційного періоду) для всіх

тварин становила 14 днів. Протягом карантину проводили щоденний огляд кожної тварини (поведінку і загальний стан), двічі в день тварин спостерігали в клітинах (захворюваність і смертність). Перед початком дослідження тварини, що відповідали критеріям включення в експеримент, були розподілені на групи за допомогою методу рандомізації. Тварини, які не відповідали критеріям, були виключені з дослідження протягом карантину. Клітини з тваринами були поміщені в окремі кімнати. Світловий режим: 12 год – світло, 12 год – темрява. Температура повітря підтримувалася в межах 19-25°C, відносна вологість – 50-70%. Температура і вологість повітря реєструвалися щодня. Було встановлено режим провітрювання, що забезпечує близько 15 обсягів приміщення на годину. Дослідних тварин містили на однакових раціонах, в звичайних умовах віварію. Тварин поміщали в стандартних клітках – щури по 5 особин в клітці, кролики по 1 тварині в клітці. Раціон харчування – фуражне зерно, хліб, коренеплоди (буряк, морква).

Результати дослідження розраховували із застосуванням стандартного статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Office Excell 2003». Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Shapiro-Wilk. Дані представлені у вигляді середнього значення. Достовірність відмінностей між середніми значеннями визначали за критерієм Стьюдента при нормальному розподілі. У разі розподілу, відмінного від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували критерій U Mann-Whitney. Для порівняння незалежних змінних в більш ніж двох вибірках застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) при нормальному розподілі або критерій Kruskal-Wallis для розподілу, відмінного від нормального. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності $p < 0,05$ (95 %).

5.1.1 Дослідження гострої токсичності комбінованої мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленим. Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самках масою 180-190 г відповідно до рекомендацій ДЕЦ МОЗ України [140]. У кожній групі було по 6 тварин. На одній групі проводили визначення гострої токсичності мазі при нашкірному

введення, а на іншій – при внутрішньошлунковому введенні. Тваринам вистригали ділянки шкіри на спині-першої групи розміром 2x2 см, другий відповідно 4x4 см, третій- 8x8 см. На вистрижені ділянки шкіри наносили мазь в дозах 3000 мг/кг, 6000 мг/кг і 12000 мг/кг відповідно вистрижених ділянки шкіри. Кожна доза мазі наносилася шести тваринам одноразово. Також визначали гостру токсичність мазі при її внутрішньошлунковому введенні щурам в максимально допустимому обсязі. Для цього лікарську форму підігрівали до температури 36-37°C і вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого атраumaticної зонда. Реєстрували протягом 14 діб можливість загибелі тварин і зміни з боку їх серцево-судинної системи, системи дихання, центральної нервової системи (ЦНС), рухової активності. Результати досліджень наведені в табл. 5.1-5.2.

Таблиця 5.1 – Результати дослідження гострої токсичності мазі для терапії СД ВЧГ при нашкірному нанесенні

Площа тіла, на яку наносили мазь, см	Доза мазі, що наносилась, мг/кг	Загибель тварин
2x2	3000	0/6
4x4	6000	0/6
8x8	12000	0/6

Вони показали, що одноразове нанесення різних доз мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленим не викликало загибелі тварин і не надавало зміни їх серцево-судинної, дихальної, центральної нервової систем і рухової активності.

Таблиця 5.2 – Результати дослідження гострої токсичності мазі для терапії СД ВЧГ при пероральному введенні

Доза досліджуваної мазі, мг/кг	Загибель тварин
15000	0/6

У зв'язку з нетоксичністю мазі при нашкірному нанесенні доза для її перорального введення повинна бути максимально вводимого для цього виду тварин, що становить 15000 мг/кг. В результаті досліджень виявили, що одноразове пероральне введення мазі з піроктон оламіном щурам не викликає загибелі тварин протягом 14 діб. Це дозволяє віднести розроблену комбіновану лікарську форму до практично нетоксичних речовин.

5.1.2 Дослідження алергизуючої активності комбінованої мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним. Дослідження алергизуючої дії мазі проводили методами нашкірних аплікацій та активної шкірної анафілаксії [140]. У першому випадку білих безпородних щурів-самок масою 180-190 г розподіляли на дослідну і контрольну групу з 10 тварин в кожній. На бічній поверхні тулуба тварин на ділянці 4×4 см вистригали волосяний покрив.

Потім на цю ділянку шкіри наносили 0,5 г підігрітої до температури 36-37°C мазі, після чого тварин поміщали на 4 год в індивідуальні клітини для запобігання злизування препарату. Аплікацію мазі проводили шляхом 20 повторних нашкірних аплікацій по 5 разів на тиждень. Оцінку результатів алергизуючої активності мазі методом проводили за шкалою оцінки шкірних проб, представленої в табл. 5.3.

Таблиця 5.3 – Шкала для оцінки аплікаційних шкірних тестів

Позначення реакції	Умовні позначення	Опис реакції
Негативна	-	Зміна шкіри відсутня
Сумнівна	±	Невелика еритема без набряку
Слабо позитивна	+	Еритема і набряк в місці аплікації
Позитивна	++	Еритема, набряк, папули
Різко-позитивна	+++	Еритема, набряк, папули, ізольовані везикули
Дуже різко-позитивна	++++	Еритема, набряк, папули, везикули, що зливаються

Перше тестування проводили після 10 аплікацій (у разі виявлення алергії подальше нанесення лікарської форми припиняється). При негативному або сумнівному результаті число аплікацій доводять до 20. Результати досліджень наведені в табл. 5.4.

Таблиця 5.4 – Результати дослідження алергизуючої активності мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленным згідно шкали для оцінки аплікаційних шкірних тестів на 4 тиждень спостереження (20 аплікацій)

Групи n=10	Позначення реакції	Умовні позначення	Опис реакції
Досліджувана мазь	негативна	–	Зміна шкіри відсутня
Контроль	негативна	–	Зміна шкіри відсутня

Вони показали, що після нанесення 20 повторних нашкірних аплікацій досліджуваної мазі впродовж 4 тижнів (по 5 раз на тиждень) упродовж усього терміну спостережень за тваринами видимих реакцій не спостерігалось. Відмінності зовнішнього вигляду шкірних покривів в місці нанесення мазі контрольної і досвідченої груп відсутні. На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що досліджувана мазь при 4-тижневому застосуванні (20 аплікацій) не викликає алергічних реакцій за клітинним типом і алергічних дерматитів.

Дослідження активної шкірної анафілаксії мазі проводили на білих безпородних щурах самицях масою 180-190 г, які розподіляли на контрольну і дослідну групу по 10 тварин в кожній за методикою, рекомендованою ДЕЦ МОЗ України [140, 188]. На бічній поверхні тулуба тварин на ділянці 4×4 см вистригали волосяний покрив. На цю ділянку шкіри наносили 0,5 г підігрітої до температури 36-37°C мазі, після чого тварин поміщали на 4 години в індивідуальні клітини для запобігання злизування препарату. Сенсibiliзацію тварин виявляли через 5 днів після останнього нанесення препарату. З цією метою на шкіру вуха одноразово наносили 0,3 г мазі, підігрітої до температури

36-37°C. Оцінку інтенсивності анафілактичного шоку проводили через 6, 12 і 24 год у балах по індексу по Weigle:

++++ - шок із смертельним результатом;

+++ - шок важкої міри (загальні судоми, асфіксія, тварина втрачає здатність утримуватися на лапах, падає на бік, не гине);

++ - шок помірний (невеликі судоми, виражені явища бронхоспазму);

+ - шок слабкий (деяке занепокоєння, прискорене дихання, почухування мордочки, мимовільне сечовипускання, дефекація, шерсть скуйовджена);

0 - шок не розвинувся, ознаки його відсутні.

Результати досліджень представлені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5 – Оцінка активної шкірної анафілаксії мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним у балах по індексу по Weigle

Час дослідження, год					
6		12		24	
контроль	мазь	контроль	мазь	контроль	мазь
1	2	3	4	5	6
оцінка в балах					
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0

Кінець таблиці 5.5

1	2	3	4	5	6
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0

Примітка. 0 - шок не розвинувся, ознаки його відсутні

Вони показали, що через 6, 12 і 24 год після нанесення досліджуваної мазі ознаки анафілактичного шоку були відсутні. Щоденне її нанесення впродовж 5 діб також не викликає алергічних реакцій анафілактичного типу.

5.1.3 Оцінка місцево-подразнюючої дії композиції піроктон оламіну і нафталану знесмоленого в формі топічної мазі. Вивчення можливого місцево-подразливого впливу топічної мазі піроктон оламіну для терапії СД ВЧГ проводили методом кон'юнктивної проби на 20 білих безпородних щурах самицях масою 180-190 г, розділених на дві групи (дослідна і контрольна) по 10 тварин в кожній [140]. На кон'юнктиву обох очей тварин дослідної групи дозатором наносили по 0,01 мл розігрітої до рідкого стану мазі. Щурам контрольної групи в кон'юнктивальний мішок вводили воду очищену. Спостереження проводили впродовж 3-х днів. Оцінку реакції здійснювали за шкалою:

0 балів – немає змін слизової кон'юнктиви;

1 бал – легке почервоніння кон'юнктиви;

2 балу – почервоніння кон'юнктиви і набряк.

Результати досліджень наведені в табл. 5.6.

Отримані результати досліджень свідчать про відсутність іритативної дії у мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленим.

Таблиця 5.6 – Результати дослідження місцево-подразнюючої дії мазі піроктон оламіну методом кон'юнктивної проби

Час дослідження, доба					
контроль	мазь	контроль	мазь	контроль	мазь
1	2	3	4	5	6
Оцінка у балах					
0	1	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0

Кінець таблиці 5.6

1	2	3	4	5	6
0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0

Примітка. 0 балів – немає змін слизової кон'юнктиви; 1 бал – легке почервоніння кон'юнктиви

5.2 Порівняльне вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми піроктон оламіну для зовнішнього застосування

Вивчення специфічної активності розробленої мазі «Октонаф» проводили шляхом оцінки її антимікробної, протизапальної і антиоксидантної дії з урахуванням передбачуваної терапевтичної спрямованості і даних літератури про спектр біологічної активності діючих речовин.

Антимікробну активність запропонованої топічної лікарської форми та її носія встановлювали методом дифузії в агар [189] відносно грибів *Candida albicans*, що як і *Malassezia* відносяться до компенсальних мікроорганізмів шкіри [190-192] і штамів *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*, як модельних представників грампозитивних і грамнегативних патогенних бактерій.

Вивчення активності розроблених композиційних антимікотичних лікарських форм відносно бактерійної мікрофлори проводилося у зв'язку з високою частотою її приєднання до грибової як мікстинфекції при себорейному дерматиті [193-195].

Як референтний препарат використовували крем «Псорікап» (КМП, Україна), що досить давно і ефективно використовується в дерматологічній практиці.

Результати визначення антимікробної активності мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленным на гідрофільному носії для патогенетичної топічної терапії СД ВЧГ, її основи-плацебо у порівнянні з препаратом-референтом наведені в табл. 5.7.

Таблиця 5.7 – Порівняльна антимікробна активність м'яких лікарських форм для топічної терапії СД ВЧГ

Об'єкт дослідження	Зони затримки росту, мм ($M \pm m$)		
	Staphylococcus aureus 209P	Escherichia coli ATCC 25992	Candida albicans ATCC 885-653
Мазь «Октонаф» на гідрофільній основі	27,33 \pm 0,9 t=6,3 p< 0,05	27,33 \pm 0,9 t=3,0 p>0,05	36,0 \pm 0 t=4 p<0,05
Мазь «Псорікап» (КМП, Україна)	22,7 \pm 0,2	25,0 \pm 0	34,67 \pm 0,2
Мазь-плацебо	0	0	0

Примітка. p < 0,05 – достовірні відмінності референтного препарату

Виявлено, що досліджуваний фармакотерапевтичний засіб має високу ефективність відносно вищезгаданої мікрофлори. Основа-носій мазі для зовнішнього застосування такою активністю не володіє. У порівняльних мікробіологічних дослідженнях встановлено, що експериментальна композиційна мазь для терапії себорейного дерматиту волосистої частини голови, що містить композицію піроктон оламіну і нафталану знесмоленого за величиною зон затримки росту грам позитивних бактерій Staphylococcus aureus в 1,2 рази перевищує активність одного з найбільш ефективних препаратів – крему «Псорікап». Рівень антимікотичної дії експериментальної мазевої композиції по відношенню до Candida albicans незначно перевершує таку ж

референтного препарату. Антибактеріальна активність запропонованої мазі «Октонаф» по відношенню до грамнегативних бактерій *Escherichia coli* статистично не відрізняється від ефективності препарату порівняння.

Оцінку протизапальної і антиоксидантної дії запропонованої композиції проводили на моделі алергічного контактного дерматиту.

Цю патологію у білих щурів викликали шляхом їх сенсibiliзації спиртово-ацетоновим 5% -розчином 2,4-динітрохлорбензола за методикою П. М. Залкан. ДНХБ наносили двократно на заздалегідь депільовану міжлопаткову ділянку спини тварин розміром 3 × 3см. На тлі аплікацій 2,4-динітрохлорбензолом тваринам проводилося лікування упродовж 5 діб.

При цьому тварини були розбиті на 5 груп:

1. Інтактна (10 тварин).
2. Контрольна - АКД без лікування (10 тварин).
3. Дослідна - АКД + досліджувана мазь (10 тварин).
4. Група порівняння- АКД + мазь «Псорікам» (10 тварин).

Розвиток АКД визначали по загальному стану і поведінці тварин, а також спостерігали за змінами стану шкіри на місці аплікації. Тяжкість шкірних проявів алергії означали у балах: 0 – відсутність реакції; 1-виникнення червоних плям; 2 – помірна гіперемія; 3 – різке почервоніння і набряк; 4 – наявність ерозій; 5 – утворення кірки і виразок. Також вимірювали товщину шкірної складки для оцінки протизапальної дії мазі, що вивчалася.

Результати лікування АКД експериментальною маззю «Октонаф» у порівнянні з референтним препаратом наведені у табл. 5.8-5.9.

Вони показали, що виникнення АКД вже через п'ять діб призводило до збільшення шкірних проявів алергічної реакції з 0 балів до 5,7 в порівнянні з інтактними тваринами. У тварин спочатку з'являлися червоні плями, гіперемія, потім з третьої доби – різке почервоніння і набряк, наявність ерозій, а до п'ятої доби – утворення кірки і виразок. Також відзначалося збільшення товщини шкірної складки на місці аплікації алергену впродовж п'яти діб з 5,5 мм у інтактної групи, до 10,8 мм у тварин з наявністю АКД.

Таблиця 5.8 – Порівняльна терапевтична ефективність м'яких лікарських форм для топічної терапії СД ВЧГ

Експериментальні групи	Клінічні прояви дерматиту, бали (M ± m)				
	1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба
інтактна	0	0	0	0	0
Контрольна (АКД)	1,7±0,14	3,6±0,4	4,8±0,2	5,5±0,3	10,8± 0,2
АКД + мазь «Октонаф»	0,5±0,1	1,9±0,10*	2,3±0,11*	3,6±0,2*	3,7±0,22*
АКД + мазь «Псорікам»	0,7±0,2	2,7±0,22	3,0±0,4	4,0±0,2	3,9±0,22*

Примітка. *p < 0,05

Таблиця 5.9 – Оцінка протизапальної активності м'яких лікарських форм для топічної терапії СД ВЧГ

Експериментальні групи	Товщина шкірної складки на місці аплікації, мм (M ± m)				
	1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба
Інтактна	5,5±0,3	5,5±0,3	5,5±0,3	5,5±0,3	5,5±0,3
Контрольна (АКД)	6,8±0,2	7,7±0,3	8,8±0,4	9,2±0,2	10,8±0,2
АКД + мазь «Октонаф»	5,4±0,2	6,3±0,4	6,8±0,3*	7,2±0,2*	8,1±0,3*
АКД + мазь «Псорікам»	6,4±0,4	7,0±0,5	7,0±0,3*	7,8±0,2*	8,9±0,4*

Примітка. *p < 0,05

Призначення композиційної мазі з піроктон оламіном тваринам з експериментальним АКД вже з 2-3 доби надає достовірного терапевтичного ефекту. Він виражається в зниженні числа червоних плям, виразок, ерозій, кірок. До 5 доби терапії відбувалося зниження маніфестації клінічних ознак

захворювання на 2,7 бала, тоді як у референтного препарату реєструвалося аналогічне зменшення тільки на 1,9 бала.

Доказовим підтвердженням протизапальної дії досліджуваної мазі при експериментальному АКД стали і результати молекулярних досліджень крові щурів. Так, в крові нелікованих тварин з АКД на 5 добу експерименту виявляли значне підвищення молекулярних специфічних маркерів запалення - С-реактивного білку в 10 разів і інтерлейкіну 1b (ІЛ-1b) в 8,4 разу (табл. 5.10).

С-реактивний білок визначали твердофазним імуносорбентним сендвідж - методом ELISA, ELISA Kit фірми Biomerica (ReF:7033, Lot 2349) і виражали в нг/л. Інтерлейкін-1b (ІЛ-1b) визначали твердофазним імуносорбентним сендвідж - методом ELISA, ELISA Kit фірми Bioscience (ReF: BMS224 HS, Lot 105505000) і виражали в пг/мл.

В результаті виявлено, що курсове призначення експериментальним тваринам експериментальної мазі для зовнішнього застосування «Октонаф» призводить до достовірного зниження на 62,2% рівня С-реактивного білку в крові, а також до зниження змісту ІЛ-1b на 62,4%. Курсове використання у щурів з експериментальним АКД референтної мазі «Псорікам» чинить менш виражений вплив.

Таблиця 5.10 – Вплив м'яких лікарських форм для топічної терапії СД ВЧГ на молекулярні маркери запалення і імунітету в крові щурів на тлі моделювання контактного алергічного дерматиту

Експериментальні групи	ІЛ-1b, пг/мл (M ± m)	С-реактивний білок, нг/л, (M ± m)
Інтактна	0,33 ± 0,02	1,12 ± 0,27
Контрольна (АКД)	2,77 ± 0,65	11,2 ± 0,81
АКД + мазь «Октонаф»	1,04 ± 0,11* [#]	4,23 ± 0,75* [#]
АКД + мазь «Псорікам»	1,80 ± 0,12*	7,32 ± 0,53*

Примітки: * – зміни достовірні по відношенню до групи контролю (p < 0,05);

– зміни достовірні по відношенню до референтної групи ($p < 0,05$).

У світлі останніх досліджень в дерматології була виявлена роль оксидативного і нітрузуючого стресу в патогенезі алергічного і себорейного дерматиту. Показано, що гіперпродукція NO посилює експресію прозапальних цитокінів – IL-1b, TNF-а призводить до ініціації Fas -залежного шляху апоптозу. Крім того надлишок активних форм кисню АФК і NO приводять до окислювальної модифікації білку шкіри, посилюють дегідратацію, знижують синтез колагену, гальмують загоєння ерозій. В зв'язку з цим увагу фахівців привертають антиоксидантні або природні з'єднання з властивостями скавенджерів АФК і NO, до яких відноситься і нафталанська нафта. За даними літератури її загальна інгібірувальна активність по відношенню до вільних радикалів, АФК і NO в 3-4 рази більше, ніж багатьох рослинних антиоксидантів, що зв'язують з антирадикальними інгібірувальними властивостями [196].

Для оцінки інтенсивності оксидативного стресу визначали маркери окислювальної модифікації білку – альдегідфенілгідрозони і карбоксифенілгідрозони в плазмі крові лабораторних тварин. Для цього кров, узятую з черевної артерії білих щурів, центрифугували при 2500 об/хв з додаванням трилону Б в якості антикоагулянту. Отриману плазму переносили в чисті пробірки і заморожували при температурі – 60°C. Еритроцити двічі промивали 0,5 М фосфатним буфером рН 7,6. З еритроцитарної маси готували гемолізат (1:200).

Стан антиоксидантної системи оцінювали по активності супероксиддісмутази, глутатіонредуктази в гемолізаті. Визначення активності СОД проводили з використанням феназинметансульфату і нітросинього тетразолію при детекції 540 нм [197]. Активність ГР визначали по спаду нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФН) з окисленням глутатіоном при детекції 340 нм. Зміст альдегідфенілгідрозонів і карбоксилфенілгідрозону

визначали по взаємодії окислених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразіном, що мають спектр поглинання при 363 нм. Результати досліджень наведені у табл. 5.11. Вони вказують те, що експериментальна мазі з піроктон оламін має виражену антиоксидантну активність, що значимо перевершує таку ж за силою впливу на показники АФГ і ГР референтного препарату «Псорікам».

Таблиця 5.11 – Вплив м'яких лікарських форм для топічної терапії СД ВЧГ на активність антиоксидантних ферментів і зміст маркерів оксидативного стресу в крові щурів на тлі моделювання контактного алергічного дерматиту ($M \pm m$)

Експериментальні групи	СОД, у.о./мг Нв/хв	ГР, мкМ/мг Нв/хв	АФГ, у.о/г білку	КФГ, у.о/г білку
інтактна	277,8±16,5	29,8±1,2	12,2±1,4	5,2±0,21
Контрольна (АКД)	134,2±11,6	12,5±1,0	28,9±1,6	9,7±0,77
АКД + мазь «Октонаф»	147,3±9,2	19,7±1,1* [#]	20,2±1,4*	7,1±0,45* [#]
АКД + мазь «Псорікам»	125,8±22,0	11,2±1,2	23,2±2,1*	8,8±0,42

Примітки: * – зміни достовірні по відношенню до групи контролю ($p < 0,05$);

[#] – зміни достовірні по відношенню до референтної групи ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Токсикологічні дослідження комбінованої мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним показали, що запропонована лікарська форма відноситься до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини) при її нашкірному нанесенні та пероральному введенні в максимально допустимих об'ємах лабораторним тваринам (білим щурам). Також застосування

розробленої топічної лікарської форми не призводить до змін їх рухової активності та функцій основних життєвоважливих систем організму.

2. Виявлено, що антисеборейна мазь на гідрофільному носії для зовнішнього застосування не викликає змін слизової кон'юнктиви лабораторних тварин.

3. Встановлена відсутність алергічних реакцій за клітинним типом і алергічних дерматитів після чотирьох тижневого нанесення комбінованої мазі з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленним. Також зареєстрована відсутність ознак анафілактичного шоку після п'яти діб щоденного застосування даної лікарської форми.

4. Методом кон'юнктивної проби доведено відсутність іритативної дії досліджуваної мазі на гідрофільному носії на неушкоджену слизову оболонку ока щурів.

5. Результатами порівняльних мікробіологічних досліджень доведено, що експериментальна мазь для топічної терапії СД ВЧГ, що містить композицію піроктон оламіну і нафталану знесмоленого за величиною зон затримки росту грам позитивних бактерій *Staphylococcus aureus* і грамнегативних бактерій *Escherichia coli* незначно перевищує перевершує активність одного з найбільш ефективних препаратів – крему «Псорікап». Рівень антимікотичної дії експериментальної маzewої композиції по відношенню до *Candida albicans* практично не відрізняється від такої ж референтного препарату.

6. На моделі алергічного контактного дерматиту виявлено, що розроблена мазь піроктон оламіну на гідрофільній основі проявляє виражену протизапальну та антоксиданну активність, яка достовірно перевищує такий рівень референтної мазі «Псорікам».

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На підставі комплексних фармакоекономічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, реологічних, фізико-хімічних, і біологічних досліджень розроблено оптимальний склад і технологію виготовлення мазі для з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленим для застосування у комплексній терапії хворих на себорейний дерматит з враженням волосистої частини голови. Запропонована науково обґрунтована технологічна схема виробництва топічного препарату піроктон оламіну та встановлені контрольні параметри технологічного процесу.

Науково обґрунтована зручна технологія екстемпорального виробництва м'якої лікарської форми піроктон оламіну для зовнішнього застосування в умовах аптек, яка запропонована у формі інформаційного листа Міністерства охорони здоров'я України з проблеми «Фармація».

2. Доведено, що забезпечення населення України доступними і ефективними лікарськими засобами для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови здійснюється в недостатній мірі. Це підтверджує необхідність і доцільність інтенсифікації досліджень в галузі створення нових вітчизняних лікарських засобів даного напрямку на основі піроктон оламіну і нафталану знесмоленого, які спроможні поєднувати високу ефективність і безпечність при застосуванні з комплаєнтністю та ціною, що буде доступна широким верствам населення України.

3. Виявлено, що природа основи-носія чинить істотний вплив на вивільнення піроктон оламіну з композиційних мазей для патогенетичної терапії себорейного дерматиту волосистої частини голови. Дисперсійний аналіз дозволив достовірно встановити, що натрій карбоксиметилцелюлозний гліцерогель забезпечує оптимальні значення цього найважливішого біофармацевтичного параметра топічних м'яких лікарських форм.

4. Встановлено, що розроблена топічна лікарська форма піроктон оламіну за консистентними властивостями відноситься до систем, в яких домінують

коагуляційні зв'язки («механічна стабільність» 2,37). Структурно-механічні властивості запропонованого препарату для зовнішнього застосування знаходяться в межах реологічного оптимуму консистенції мазей, а показники коефіцієнтів динамічної течії мазі ($K_{d1} = 29,3\%$; $K_{d2} = 75,4\%$) свідчать про її позитивну здатність до намазування на шкіру і рівномірній розподіл по її поверхні.

5. На підставі результатів термогравіметричного аналізу доведена відсутність взаємодії між активними фармацевтичними інгредієнтами запропонованої композиційної мазі з компонентами її носія і її стабільність при температурах, використовуваних в технологічному процесі емульсійних аплікаційних систем.

6. Встановлена стабільність основних фізико-хімічних властивостей та мікробіологічної чистоти мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленим на протязі 12 місяців експериментального зберігання в пакетах полімерних у прохолодному (8-15°C) захищеному від світла місці.

7. Доклінічними дослідженнями розробленої м'якої лікарської форми для комплексної терапії себорейного дерматиту волосистої частини голови доведено, що вона відноситься до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності) і не проявляє місцево-подразливої та алергизуючої дії при використанні за призначенням.

8. Експериментально доведена наявність у розробленого фармакотерапевтичного засобу широкого спектру антимікробної дії, а також вираженої протизапальної та антиоксидантної активності, що значущо перевищує такі показники у порівнянні з референтним препаратом – маззю «Псорікап» (КМП, Україна). Отримані дані дозволяють прогнозувати високу клінічну цінність запропонованого препарату для практичної охорони здоров'я.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Юдина М. М. Оценка клинической эффективности применения шампуня, содержащего 1,5% циклопироксамина и 1% пиритион цинка для лечения себорейного дерматита. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2015. № 3. С. 30-32.
2. Олисова О. Ю. Патогенез и лечение себорейного дерматита. *Эффективная фармакотерапия*. 2016. № 13. С. 36-40.
3. Альбанова В. И. Себорейный дерматит волосистой части головы: роль *Mallassezia*. *Успехи медицинской микологии*. 2015. Т. 14, № 14. С. 11-13.
4. Borda J. L., Wikramanayake T. C. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J. Clin. Investig. Dermatol.* 2015. № 3 (2). Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852869/>
5. Oxidative Stress in Patients with Scalp Seborrheic Dermatitis / P. Ozturk et al. *Acta dermatovenerologica Croatica*. 2013. Vol. 21, № 2. P. 80-85.
6. Sampogna F., Linder D., Piaserico S. Quality of Life Assessment of Patients with Scalp Dermatitis Using the Italian Version of the Scalpdex. *Acta Dermatovenereologica*. 2014. Vol. 94, № 4. P. 411-414.
7. Dessinioti C., Katsambas A. Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2013. Vol. 31, Iss. 4. P. 343-351.
8. Носенко Е. Н. Пути преодоления формирования резистентности грибов рода *Candida* к итраконазолу при лечении острого кандидозного вульвовагинита. *Здоровье женщины*. 2015. № 4. С. 145-150.
9. Татарчук Т. Ф., Калугина Л. В., Шакало И. Н. Хронический вульвовагинальный кандидоз: новый взгляд на старую проблему. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015. № 2 (22). С. 34-39.
10. Зароченцева Н. В., Белая Ю. М. Проблема урогенитального кандидоза у женщин в современном мире. *Русский медицинский журнал*. 2016. Т. 24, № 15. С. 976-981.

11. Potenza M. C. *Le basi della dermatologia*. Milano : Springer Science & Business Media, 2014. 366 p.
12. Antifungal activity of the piroctone olamine in experimental intra-abdominal candidiasis / F. M. Marques do Couto et al. *Springer Plus*. 2016. № 5. P. 468-477.
13. Antifungal activity of the piroctone olamine in vitro against *Candida* clinical isolates / F. M. Marques do Couto et al. *Experimental Pathology and Health Sciences*. 2016. № 8 (4). P. 35-36.
14. Калинина О. В., Евстафьев В. В., Альбанова В. И. Терапия себорейного дерматита волосистой части головы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. № 2. С. 48-53.
15. Альбанова В. И., Калинина О. В. Себорейный дерматит: патогенез, клиника, лечение. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2013. № 3. С. 36-41.
16. Белоусова Т. А., Горячкина М. А., Катранова Д. Г. Себорейный дерматит волосистой части головы: современные представления об этиологии, патогенезе и терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 6. С. 132-138.
17. Олисова О. Ю., Давидович М. И. Современный подход к лечению себорейного дерматита. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. № 4. С. 31-35.
18. Современная терапия акне и акнеформных дерматозов / Э. Г. Санакоева и др. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013. № 6. С. 37-42.
19. Евсеева С. Б. Фитокомпоненты в составе косметических средств для ухода за жирной кожей и лечения акне. *International Journal of applied and fundamental research*. 2015. № 10. С. 874-878.
20. Шевцова А. С., Погребняк Л. В. Анализ критических точек получения крема-бальзама с натуральной нафталанской нефтью. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017. Т.19, №10. С. 363-366.

21. Адигезалова В. А. Уникальная нефть Нафталанского месторождения Азербайджана II. Изучение биологических свойств нафталанской нефти и ее действия на организм. *История и педагогика естествознания*. 2016. № 3. С. 39-45.
22. О перспективе исследований биологических эффектов природных лечебных факторов / В. А. Адигезалова и др. *История и педагогика естествознания*. 2017. № 1. С. 52-56.
23. Badalov N. Naftalan – ein magisches Geschenk der Natur aus dem Innersten Aserbaidischans. *Mein Aserbaidischan*. 2015. № 2 (11). P. 54-62.
24. Адигезалова В. А. Уникальная нефть Нафталанского месторождения Азербайджана. I. Ранний этап изучения биологических факторов в формировании свойств нефти. *История и педагогика естествознания*. 2016. № 1. С. 52-55.
25. Шукуров И. Б., Яхшиева М.Ф., Рустамов М.К. Оптимальные подходы к наружной терапии у больных себорейным дерматитом. *Новый день в медицине*. 2019. № 4 (28). С. 361-364.
26. Завадский В. Н. К вопросу классификации и патогенетической терапии дерматитов различного генеза, атопического дерматита и экземы. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018. Т.17, № 2. С. 100-107.
27. Шукуров И. Б., Яхшиева М. Ф., Рустамов М. К. Характеристика себорейного дерматита. *Научный журнал*. 2018. № 1-2. С. 109-110.
28. Пашипян А. Г., Джаваева Д. Г., Молчанова О. В. Себорейный дерматит в практике врача-косметолога. Клинические проявления. Диагностика. Лечение. *Метаморфозы*. 2018. № 24. С. 12-16.
29. Bhadoriya Y. Seborreic dermatitis causes, symptoms and treatment: homeopathic perspective. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2017. Vol. 3, № 5. P. 237-239.
30. Seborrheic Dermatitis: Three Novel Trichoscopic Signs and Its Correlation to *Malassezia* sp. Colonization / L. F. Ruiz-Arriaga et al. *Dermatology*. 2019. Vol. 5, № 5. P. 135-144.

31. Argirov A., Bakardzhiev I. New Insights into the Etiopathogenesis of Seborrheic Dermatitis. *Clin. Res. Dermatol. Open Access*. 2017. Vol. 4, № 6. P. 1-5.
32. Borda L. J., Wikramanayake T. C. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J. Clin. Investig. Dermatol.* 2015. Vol. 3, № 2. Режим доступа до журн. : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852869/>
33. Ковалева Ю. С., Ведлер А. А., Кожевникова П. Е. Роль керамидов в сохранении эпидермального барьера. *Klinicheskaya Dermatologia i Venerologia*. 2019. Vol. 18, № 4. P. 513-518.
34. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis / J. A. Adalsteinsson et al. *Experimental Dermatology*. 2020. Vol. 29, № 5. P. 481-489.
35. Чернякова Н. И. Лабораторная диагностика грибов рода *Malassezia* в дерматологической практике. *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации* : материалы 71-ой научной сессии сотрудников университета. Витебский государственный медицинский университет. Витебск : Изд-во ВГМУ, 2016. С. 66-67.
36. Альбанова В. И. Малассезия: недооцененный обитатель кожи человека. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2017. № 2. С. 24-31.
37. Болотная Л. А., Нарожная М. В. Себорейный дерматит: современные представления о патогенезе. *Международный медицинский журнал*. 2015. № 1. С. 96-100.
38. Пильгуй Э. И., Мурашкин Н. Н. Клинические рекомендации по ведению детей с себорейным дерматитом. *Педиатрическая фармакология*. 2015. Т. 5, № 12. С. 559-561
39. Seborrheic dermatitis-Looking beyond *Malassezia* / T. C. Wikramanayake et al. *Experimental Dermatology*. 2019. Vol. 28, № 9. P. 991-1001.
40. *Malassezia* Infections in Humans and Animals: Pathophysiology, Detection, and Treatment / C. Cafarchia et al. *Plos Pathogens*. 2015. Vol. 11, № 1. Режим доступа: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1004523>

41. Себорейный дерматит: роль микробиоты кожи и кишечника / Л. А. Карякина и др. *Medicine: theory and practice*. 2020. Т. 4, № 1. С. 95-101.
42. Gamradt P. Tissue-resident memory T cells in eczema : contribution and protective regulatory mechanisms. *Cellular Biology*. Lyon : Université de Lyon, 2017. 125 p.
43. Резниченко Н. Ю. Акне: современные возможности комплексной фармакотерапии. *Дерматологія та венерологія*. 2018. № 4 (82). С. 70-72.
44. Клиническое значение IgE к *Malassezia* у детей с атопическим дерматитом / М. А. Мокроносова и др. *Российский аллергологический журнал*. 2015. № 6. С. 34-38.
45. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids / M. Lovászi et al. *Dermato-Endocrinology*. 2018. Vol. 9, № 1. Режим доступа до журн. : <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/19381980.2017.1375636?needAccess=true>
46. Белоусова Т. А., Каиль-Горячкина М. В. Персонифицированный подход к выбору средств базовой терапии при сухой коже. *Consilium Medicum*. 2017. № 2. С. 38-42.
47. Александрова А. К. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза : дис. ... доктора мед. наук : 14.03.02; 14.01.10. М., 2020. 223 с.
48. Шарова Н. М. Роль наружной противовоспалительной терапии дерматозов у детей. *Медицинский совет*. 2018. № 17. С. 177-180.
49. Тамразова О. Б. Зуд у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2014. № 4 (39). С. 27-36.
50. Сергеев Ю. В., Кукушкина С. В. Новые аспекты патогенеза и терапии *Malasseria*. Инфекции кожи. *Национальная академия микологии*. 2016. Т. 15. С. 199-204.
51. Матушевская Е. В., Комиссаренко И. А. Комиссаренко Кожные проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019. Вып. 166. С. 86-92.

52. Мухамадиева К. М., Исматуллоева С. С., Алмаамари Ахмед Мухиддин Абдуруб. Роль психовегетативных дисфункций в патогенезе почесухи. *Вестник Авиценны*. 2017. Т. 19, № 3. С. 407-412.

53. Клинические особенности себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных больных / Е. Ю. Евдокимов и др. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2020. Т. 10, № 1. С. 41-47.

54. К вопросу о себорейном дерматите / С. В. Панюкова и др. *Эффективная фармакотерапия*. 2016. № 13. С. 18-20.

55. Пашина А. Г., Джаваева Д. Г., Молчанова О. В. Себорейный дерматит в практике врача-косметолога. Клинические проявления. Диагностика. Лечение. *Метаморфозы*. 2018. № 24. С. 12-16.

56. Гаджигороева А. Г. Себорейный дерматит: дифференциальная диагностика с прочими десквамативными дерматозами кожи скальпа и лечение *Трихология*. 2017. № 3-4. С. 132-138.

57. Бабушкина М. В., Вылегжанина Ю. О., Каимова К. А. Дифференциальная диагностика себорейного дерматита и псориаза волосистой части головы. *Труды Ижевской государственной медицинской академии*. Ижевск : ГБОУВПО «Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ», 2019. С. 83-85.

58. Khasawneh A. R. Constitutional and psychological features of seborrheic dermatitis (analysis of scientific literature). *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2019. Vol. 23, № 4. P. 740-744.

59. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis / J. A. Adalsteinsson et al. *Experimental Dermatology*. 2020. Vol. 29, № 5. P. 481-489.

60. Болотная Л. А., Нарожная М. В. Роль кателицидина LL-37 у больных себорейным дерматитом. *Дерматологія та венерологія*. 2018. № 1 (79). С. 16-20.

61. Болотна Л. А., Нарожна М. В. Статус вітаміну D у хворих на себорейний дерматит. *Медицина сьогодні і завтра*. 2017. № 2 (75). С. 78-82.

62. Микроэлементы в клинической трихологии / М. В. Рябкова и др. *Забайкальский медицинский журнал*. 2015. № 4. С. 38-41.
63. Асхаков М. С. Парапсориаз. *Вестник молодого ученого*. 2017. № 2 (17). С. 34-39.
64. Рябкова М. В., Терещенко В. Н., Сормолотова И. Н. Витамины в клинической трихологии и дерматологии. *Забайкальский медицинский журнал*. 2016. № 1. С. 29-34.
65. Zaidi Z., Hussain K., Sudhakaran S. Treatment of Skin Diseases: A Practical Guide. London : Springer, 2019. 551 p.
66. Олисова О., Смирнов К., Давидович М. УФБ-311 нм при себорейном дерматите. *Врач*. 2014. № 4. С. 56-58.
67. Мисбахова А. Г., Халилов Б. В., Абдрахманнова Р. М. Клинико-лабораторная оценка эффективности и поддерживающей терапии в ведении больных с себорейным дерматитом. *Дневник казанской медицинской школы*. 2014. № 1 (4). С. 37-41.
68. Андреева А. В., Николаева О. Н., Галимов Д. М. Сравнительная эффективность диагностики и лечения малассезиоза. *Дерматология в России*. 2018. № S2. С. 7-8.
69. Шарова Н. М. Роль наружной противовоспалительной терапии дерматозов у детей. *Медицинский сонет*. 2018. № 17. С. 177-180.
70. Clark G. W., Pope S. M., Jaboori K. A. Diagnosis and Treatment of Seborrheic Dermatitis. *American Family Physician Journal*. 2015. № 3 (91). P. 185- 190.
71. Gupta A. K., Richardson M., Paquet M. Systematic Review of Oral Treatments for Seborrheic Dermatitis. *JEADV*. 2014. Vol. 28, № 1. P. 16-26.
72. Djunaidi A. M. Corticosteroid and Antifungal Alternative Treatments for Seborrheic Dermatitis: A Review. *FABAD J. Pharm. Sci.* 2020. Vol. 45, № 1. P. 77-89.

73. Borda L. J., Perper M., Keri J. E. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019. Vol. 30, № 2. P. 158-169.
74. Tan C. Seborrheic Dermatitis and Traditional Treatments. *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*. 2020. Vol. 24, № 2. P. 1537-1545.
75. Себорейный дерматит и *Malassezia spp.* / И. В. Одинцова и др. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 3 (85). С. 31-33.
76. Zani M.B. Ketoconazole does not decrease fungal amount in patients with seborrhoeic dermatitis / M. B. Zani et al. *The British Journal of Dermatology*. 2016. № 175 (2). P. 417-421.
77. Носенко Е. Н. Пути преодоления формирования резистентности грибов рода *Candida* к итраконазолу при лечении острого кандидозного вульвовагинита. *Здоровье женщины*. 2015. № 4. С. 145-150.
78. Татарчук Т. Ф., Калугина Л. В., Шакало И. Н. Хронический вульвовагинальный кандидоз: новый взгляд на старую проблему. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015. № 2 (22). С. 34-39.
79. Зароченцева Н. В., Белая Ю. М. Проблема урогенитального кандидоза у женщин в современном мире. *Русский медицинский журнал*. 2016. Т. 24, № 15. С. 976-981.
80. Карпова О. А. Лечение себорейного дерматита шампунем и гелем для душа «Циновит». *Дерматология в России*. 2018. № S2. P. 24-25.
81. Bednarek M., Musiał C. Najczęstsze problemy pacjenta trychologicznego – choroby skóry głowy. The most common problems of the trichologic patient – scalp diseases. *Kosmetologia Estetyczna*. 2019. Vol. 8., № 3. S. 393-396.
82. Евсеенко И. А. Залаин (сертоконазол) в комплексной терапии себорейного дерматита. *Рецепт*. 2008. № 3 (59). С. 115-120.
83. Сергеев А. Ю. Сертоконазол и новые возможности терапии в дерматологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016. № 4. С. 86-102.

84. Оценка эффективности лекарственного препарата РетасолR при лечении себорейного дерматита / Э. А. Баткаев и др. *Дерматовенерология*. 2017. № 1. С. 14-20.
85. Ghodsi S. Z., Abbas Z., Abedeni R. Efficacy of Oral Itraconazole in the Treatment and Relapse Prevention of Moderate to Severe Seborrheic Dermatitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2015. Vol. 16. P. 431- 437.
86. Abbas Z., Ghodsi S. Z., Abedeni R. Effect of itraconazole on the quality of life in patients with moderate to severe seborrheic dermatitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2016. Vol. 6 (3). P. 11-16.
87. Халдина М. В., Барунова Н. Г. Терапевтический дуэт против себорейного дерматита: дерматологический пилинг и кислородно-озоновая терапия. *Трихология*. 2017. № 3-4. С. 144-147.
88. Efficacy and tolerability of 1% ciclopirox shampoo in the treatment of moderate-to-severe scalp seborrheic dermatitis: a multicenter, prospective, assessor-blinded trial / S. Veraldi et al. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2019. № 3 (154). P. 342-346.
89. Naldi L., Diphorn J. Seborrhoeic dermatitis of the scalp. *BMJ Clin. Evid*. 2015. Vol. 15. P. 1713-1725.
90. Герасимчук Е. В. Современные возможности диагностики и наружной терапии онихомикоза. *Проблемы медицинской микологии*. 2019. Т. 21, № 4. С. 8-11.
91. Аморолфин и современная практика лечения онихомикозов / Ю. В. Сергеев и др. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016. № 1. С. 84-94.
92. Дифференцированный подход к терапии себорейного дерматита с локализацией на волосистой части головы / Л. С. Круглова и др. *Klinicheskaya dermatologia i venerologia*. 2015. Vol. 14, № 6. P. 74-80.
93. Zinc Therapy in Dermatology: A Review / M. Gupta et al. *Dermatology Research and Practice*. 2014. Vol. 14, № 6. P. 567-568.

94. Костинська Н. Є., Костинський Г. Б. Механізми дії активованого цинку піритіону. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 4. С. 53-56.
95. Фомченко И. В. Токсикологическая оценка геля «Эстам» в лабораторных условиях. *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства*. 2016. № 4. С. 90-99.
96. Brzezińska-Wcisło L. Choroby włosów i skóry owłosionej. *Poznań : Medyczne*, 2015. 292 s.
97. Дослідження асортименту дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту / С. В. Заїка та ін. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4, № 3. С. 69-79.
98. Борда Л. Х., Викрамаянке Т.С. Себорейный дерматит и перхоть. *Трихология*. 2018. № 1-2. С. 128-143.
99. Яргин С. В. Препараты дегтя и ихтиола: о перспективах использования. *Главный врач Юга России*. 2015. № 4 (46). С. 67-68.
100. Аравийская Е. А. Проблемная кожа волосистой части головы. Ежедневный уход. *Санкт-Петербургские дерматологические чтения : XI науч.-практ. конф. дерматовенерологов и косметологов, 26-28 окт. 2017 г. СПб., 2017. С. 3-4.*
101. Корецька О. Ю., Федотов В. П. Дифференційовані показання та методика комплексної терапії хворих на вугрову хворобу, ускладнену маласезіозом шкіри. *Дерматологія та венерологія*. 2014. № 3 (65). С. 79-80.
102. Корецька О. Ю., Федотов В. П. Вугрова хвороба, ускладнена маласезіозом шкіри (клініка, патогенез, терапія) [Електронний ресурс]. *Клинические лекции по дерматовенерологии и косметологии : учеб. пособие для студентов высших учебных заведений рек. ЦМК по высшему медицинскому образованию МЗ Украины. МЗ Украины, Запорож. гос. мед. ун-т. Запоріжжя; Д. : Просвіта, 2014. С. 368-383.*
103. Wyk H. V. Treatment options for dandruff : review. *SA Pharmacist's Assistant*. 2015. Vol. 15, № 1. P. 28-29.

104. Clinical and biochemical assessment of maintenance treatment in chronic recurrent seborrheic dermatitis: randomized controlled study / V. Turlier et al. *Dermatology and Therapy*. 2014. Vol. 4. P. 43-59.

105. Comparative Study of Two Treatment's Schemes for Seborrheic Dermatitis with Shampoo of Ciclopiroxolamine/Zinc Pyrithione/Keluamide (cро/pz/k) / A. Bonifaz et al. *Dermatología Cosmética Médica y Quirúrgica*. 2015. Vol. 13, № 3. Режим доступа : <https://dcmq.com.mx/edici%C3%B3n-julio-septiembre-2015-volumen-13-n%C3%BAmero-3/377-estudio-comparativo-de-dos-esquemas-de-tratamiento-para-dermatitis-seborreica-capitis-con-champ%C3%BA-de-ciclopiroxolamina-piritionato-de-zinc-keluamida-cро-pz-k>

106. Новикова В. В. Поиск новых антимикотических средств. Основные тенденции и проблемы. *Человек и его здоровье*. 2020. № 1. С. 75-83.

107. Пат. 2660347 С1 Российская Федерация, МПК А61К 8/97, А61К 8/36, А61Q 19/00. Косметическая композиция против себорейных проявлений на коже / Стукалин А. А., Трубников А. В.; заявитель и патентообладатель ООО «Натура Сиберика». № 2017123747 ; заявл. 05.07.17 ; опубл. 05.07.18, Бюл. № 19.

108. Використання ефірних олій в екстемпоральних прописях / Н. П. Половко та ін. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Х., 2017. С. 168-171.

109. Евсеева С. Б., Олейникова Т. А. Фитокомпоненты в решении проблем волос и кожи головы. *Современные проблемы науки и образования*. 2015, № 2-2. Режим доступа : <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21774>

110. Изучение ассортимента и компонентного состава лечебно-косметических средств, предназначенных для лечения перхоти / Л. К. Бабиян и др. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017. Т. 19, № 10. С. 337-339.

111. Mohammed H. A., Al-Lenjawi B., Mendoza D. Seborrheic dermatitis treatment with natural honey. *Wounds International*. 2018. Vol. 9, № 3. P. 36-38.

112. Potenza M. C. *Le basi della dermatologia*. Milano : Springer Science & Business Media, 2014. 366 p.

113. Antifungal activity of the piroctone olamine in experimental intra-abdominal candidiasis / F. M. Marques do Couto et al. *Springer Plus*. 2016. № 5. P. 468-477.
114. Antifungal activity of the piroctone olamine in vitro against *Candida* clinical isolates / F. M. Marques do Couto et al. *Experimental Pathology and Health Sciences*. 2016. № 8 (4). P. 35-36.
115. Снарская Е. С. Инновационная программа лечебно-косметического ухода — от ретенционного до воспалительного акне. *Лечащий врач*. 2013. № 10. С. 29-32.
116. Bouillon C. Igiene e cosmesi dei capelli; tecniche estetiche. *EMC - Cosmetologia Medica e Medicina degli Inestetismi Cutanei*. 2013. Vol. 10, Iss. 1. P. 1-11.
117. Горячкина М. В., Белоусова Т. А. Выбор лечебно-косметических средств при поздних акне у женщин. Проблема комплаентности. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013. Т. 11, № 6. С. 112-118.
118. Kruglova L. S. Skin care products as a factor increasing patients' compliance with acne treatment. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014. № 4. С. 75-82.
119. Комбинированная терапия демодекс-ассоциированных дерматозов / Адаскевич В. П. и др. *Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний : IX Республиканская научн.-практ. конф. с международ. участием*. Витебск, 2014. С. 12-16.
120. Гашимова У. Ф., Адигезалова В. А. Уникальная нефть Нафталанского месторождения Азербайджана III. Воздействие нафталанской нефти на организм человека и животных, изучение механизма ее действия. *История и педагогика естествознания*. 2016. № 4. С. 59-63.
121. Адигезалова В. А. Сравнительный анализ лечебной нафталанской нефти, ее фракций и различных промышленных нефтей. *НефтеГазоХимия*. 2016. № 3. С. 31-35.

122. Биофармацевтические исследования мази «Протабент» на опытах «in vitro» / О. С. Шпичак и др. *Вестник Таджикского национального университета. Серия Медицина. Фармация.* 2014. № 1/2 (130). С. 217-221.

123. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ / И. Д. Гулякин и др. *Российский биотерапевтический журнал.* 2014. № 3. С. 101-108.

124. Изучение интенсивности высвобождения миноксидила из мазевых основ / В. В. Гладышев и др. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация.* 2014. № 24 (195), вып. 28. С. 242-245.

125. Локарев А. В. Фармакотехнологические исследования противогрибкового геля на основе лекарственного растительного сырья. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2018. Т. 20, № 11. С. 36-39.

126. Довнар А. Г., Ржеусский С. Э. Антимикробная активность геля хлоргексидина биглюконата, предназначенного для лечения кандидоза полости рта. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2017. Т. 16, № 3. С. 91-97.

127. Семкина О. А., Смирнова И. П., Джавахян М. А. Разработка состава и технологии геля ранозаживляющего действия. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2013. № 4. С. 79-87.

128. Савченко Л. Н., Маринина Т. Ф., Карпенко В. А. Фармакотехнологическое исследование стоматологической лекарственной формы с метилурацилом и настойкой эхинацеи. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2015. Т. 17, № 5. С. 197-202.

129. Разработка состава и технологии мази антимикробного действия / А. В. Соколова-Меркурьева и др. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2017. № 9 (63). С. 50-53.

130. Бойченко Н. Б., Колесников В. А. Мягкие лекарственные формы. *Технология приготовления и особенности прописи рецептов.* Красноярск : Краснояр. гос. аграр. ун-т, 2016. 29 с.

131. Технология приготовления композиционной мази «Азиметурацил ЛФ» состоящей из азитромицина и метилурацила / М. К. Каманова и др. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2013. № 1 (4). С. 348-355.

132. Гладышев В. В., Крайдашенко О. В., Левченко О. А. Обоснование состава, технологии и исследование мягких лекарственных форм с циминалом. *Актуальні питання косметології та дерматології : матеріали Х всеукр. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю*. Запоріжжя, 2016. С. 19.

133. Вивчення гострої токсичності празиквантелу за різних шляхів введення / І. Л. Кечин та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 6. С. 91-95.

134. Разработка состава и технологии ранозаживляющего биопрепарата в виде геля / Г. В. Аюпова и др. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016. Т. 11, № 5. С. 90-93.

135. Локарев А. В., Огай М. А. Разработка и исследование гидрофобной мягкой лекарственной формы с коллагеназой. *Биомедицина и социология*. 2018. Т. 3, № 2. С. 29-33.

136. Юрьева И. Н., Вдовина Г. П. Разработка состава и технологии порошков для приготовления суспензии для приема внутрь препарата кальция и изучение стабильности. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 5. Режим доступа : <http://www.science-education.ru/pdf/2014/5/147.pdf>

137. Юрьева И. Н., Вдовина Г. П., Корюкина И. П. Разработка состава и технологии капсул лекарственного препарата, содержащего кальций. 2016. *Пермский медицинский журнал*. Т. XXXIII, № 1. С. 71-78.

138. Study of the interaction between modified cyclodextrin and octopriox : potential applications in drug delivery / C. Dollendorf et al. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 2013. Vol. 77, № 1-4. P. 351-361.

139. Солодовник В. А., Гладышев В. В. Изучение фармакотехнологических характеристик октопирокса. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць*. Х. : Вид-во НФаУ, 2016. 561-562 с.

140. Стефанов А. В. *Доклинические исследования лекарственных средств* (методические рекомендации). К. : Авиценна. 2002. 586 с.
141. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Т. : ТДМУ, 2008. 368 с.
142. Шляхов Э. Н. *Практическая эпидемиология*. Кишинев : Штиинца. 1991. 567 с.
143. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://www.drlz.kiev.ua>.
144. Компендиум. Лекарственные препараты [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://compendium.com.ua>.
145. GeoApteka [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://geoapteka.com.ua>.
146. Tabletki.ua [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://tabletki.ua>.
147. Программный комплекс «Аптека». Оптовые предложения [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://pharmbase.com.ua/poisk1>.
148. *Еженедельник Аптека* [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://www.apteka.ua>.
149. *Еженедельник Аптека* [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://www.apteka.ua>.
150. *Mordor intelligence* [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/asia-pacific-shampoo-market>.
151. *Euromonitor International* [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://blog.euromonitor.com>.
152. *Beauty packaging* [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://www.beautypackaging.com/heaps/view/5163/1/300726>.
153. *Фармацевтический вестник* [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://pharmvestnik.ru/content/news/stada-kupila-u-janssen.html>.
154. *Statista - The Statistics Portal for Market Data, Market Research* [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://www.statista.com/>.

155. Режим доступу : <http://www.thedailyrecords.com/2018-2019-2020-2021/world-famous-top-10-list/highest-selling-brands-products-companies-reviews/best-anti-dandruff-shampoo-brands-india-ayurvedic-hair-fall/14741/>.

156. Режим доступу : <http://www.thedailyrecords.com/2018-2019-2020-2021/world-famous-top-10-list/highest-selling-brands-products-companies-reviews/best-anti-dandruff-shampoo-brands-india-ayurvedic-hair-fall/14741/>

157. Режим доступу : <https://koloro.ua/blog/issledovaniya/Ukrainski-runok-sredstv-po-uhodu-za-volosami.html>

158. *Фаворит Успіху* [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://www.favor.com.ua/ru/>].

159. Громовик Б. П., Гасюк Г. Д., Левицька О. Р. Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади. Вінниця, НОВА КНИГА, 2004 р. 464 с.

160. Немченко А. С., Косяченко К. Л., Немченко О. А. Ціноутворення на лікарські засоби: монографія [2-ге вид., доповн. та перероб.]. Х. : ФОП Вировець А. П. Видавнича група «Апостроф», 2012. 304 с.

161. McDonald M., Wilson H. Marketing plans: how to prepare them, how to use them. Wiley, 2011. 592 p.

162. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases / V. V. Gladyshev et al. *Polish Journal of Science*. 2019. Vol. 1, № 19. P. 25-29.

163. Изучение влияния основ-носителей на высвобождение активных фармацевтических ингредиентов из комбинированных мазей антимикотического действия / В. В. Луць и др. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 57-63.

164. Вивчення впливу основ-носіїв на біофармацевтичні властивості м'якої лікарської форми празіквантелу для зовнішнього застосування / Д. М. Романіна та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 37-42.

165. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И. М. Перцев и др. Х. : Изд-во НфаУ : Золотые страницы, 2003. 288 с.

166. Исследование специфической активности противоаллергической мази из суммы флавоноидов при контактном аллергическом дерматите / Х. М. Хатамов и др. *Академический журнал Западной Сибири*. 2019. Т. 15, № 4 (81). С. 41-42.

167. Изучения влияния основ-носителей на биофармацевтические свойства пасты для терапии онихомикозов / В. В. Луць и др. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2018. Т. 11, № 2 (27). С. 172-178.

168. Солодовник В. А., Гладышев В. В. Изучение фармакотехнологических характеристик октопирокса. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Х. : Вид-во НФаУ, 2016. 561-562 с.

169. Кльосова К. Г., Бушуева І. В., Гладышева С. А. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 4. С. 88-93.

170. Изучение интенсивности высвобождения миноксидила из мазевых основ / В. В. Гладышев и др. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2014. № 24 (195), вып. 28. С. 242-245.

171. Antypenko L., Solodovnyk V. Determination of Piroctone Olamine (Octopirox) in Bulk by UV Spectrophotometric Method. *The Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 37-42.

172. Изучение консистентных свойств гелеобразного шампуня с миноксидилом / И. В. Гнитько и др. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 1 (20). С. 43-47.

173. Романіна Д. М., Гладышев В. В., Бурлака Б. С. Вивчення реологічних властивостей м'якої лікарської форми празіквантелу для зовнішнього застосування. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 1. С. 39-44.

174. Изучение реологических свойств антимикотических композиционных мягких лекарственных форм для наружного применения / В. В. Луць и др. *Рецепт*. 2018. № 1 (21). С. 49-56.

175. Дьячкова Л. В., Трухачева Т. В., Жебентяев А. И. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ. *Вестник фармации*. 2012. № 3 (57). С. 23-28.

176. Смелова Н. Н., Ковалев В. В., Ярных Т. Г. Использование реологических показателей с целью обеспечения качества мазей. *Управління якістю в фармації*. Харків: Вид-во НФаУ, 2014. С. 130.

177. Пантюхин А. В., Краснюк И. И. Реологические модели упруго-вязких лекарственных форм. *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 1. С. 1-7.

178. Изучение реологических свойств назальной лекарственной формы каптоприла / Алмохамад Жумаа Абдуллах и др. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. № 6 (81). С. 78-80.

179. Луць В. В., Гладышев В. В., Бурлака Б. С. Термогравиметрические исследования композиционной пасты для терапии онихомикозов. *Рецепт*. 2018. № 5. С. 703-712.

180. рН-чутливі мікрокапсули на основі на трій альгінату, модифікованого L-аспарагіною та L-глутаміною кислотами / І. С. Колесник та ін. *Наукові записки. Хімічні науки і технології*. 2015. Т. 170. С. 9-15.

181. Хромильова О. В. Щодо поєднання гліцину та тіотриазоліну в одній лікарській формі. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2 (30). С. 181-185.

182. Хромылева О. В. Дериватографические исследования тиотриазолина, L-аргинина, смеси L-аргинина с тиотриазолином. *Рецепт*. 2019. Т. 22, № 4. С. 544-549.

183. Кучина Л. К., Гладышев В. В., Пухальская И. А. Термогравиметрические исследования геля назального с дилтиаземом.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2015. № 3 (19). С. 30-33.

184. Позднякова Т. А. Основные направления совершенствования технологии изготовления и контроля качества мазей. *Евразийский союз ученых.* 2016. № 3 (24). С. 153-154.

185. Ивахненко Е. Л., Стрилец О. П., Кустова С. П. Выбор режима перемешивания при производстве мягкой лекарственной формы для лечения патоспермии. *Хабаршысы.* 2015. № 4 (73). С. 127-130.

186. Желтухина А. Ю. Технология изготовления и ассортимент паст аптечного и заводского производства. *Символ науки.* 2016. № 10-3 (22). С. 134-136.

187. ГНД 09-001-98. Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламент виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгодження та затвердження. На заміну ОТ 42У-9-92, Введ. 27.05.98. К. : Держкоммедбіопром, 1998. 75 с.

188. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М. : Гриф и К, 2012. 944 с.

189. Рудакова Ю. Г., Папаяни О. И., Попова О. И. Изучение антимикробного действия извлечений из травы дубровника белого *Teucrium Polium* (Lamiaceae). *Фармация и фармакология.* 2014. № 3. С. 41-43.

190. Biofilm production and antifungal susceptibility of co-cultured *Malassezia pachydermatis* and *Candida parapsilosis* isolated from canine seborrheic dermatitis / K. Bumroongthai et al. *Medical Mycology.* 2016. Vol., № 5. P. 544-549.

191. Mahmoudi E., Rezaie J. Isolation of different fungi from the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Current Medical Mycology.* 2020. Vol. 6, № 2. P. 49-51.

192. Research of antimicrobial activity of foaming products samples with ostopirox / S. V. Zaika et al. *Аннали Мечниковського інституту.* 2020. № 1. С. 54-57.

193. Себорейный дерматит у больных с психоневрологическими расстройствами / З. А. Невозинская и др. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015. № 14 (6). С.138-142.

194. Staphylococcus aureus is the most common bacterial agent of the skin flora of patients with seborrheic dermatitis / F. Tamer et al. *Dermatology Practical @ Conceptual*. 2018. № 8 (2). P. 80-84.

195. Antifungal activity of herbal extracts against Malassezia species / M. Nazeri et al. *Iranian Journal of Dermatology*. 2015. Vol. 18, № 1 (74). P. 10-15.

196. Кравченко И. В., Орловецкая Н. Ф., Данькевич О. С. Нефть нафталанская и её применение в медицинской практике. *Хабаршысы (Вестник) Южно-Казахстанской Государственной Фармацевтической Академии*. 2018. № 4 (84). С. 4-5.

197. Chevvari S., Chaba I., Sekej J. Rol' superoksidreduktazy v okislitel'nyh processah kletki i metod opredelenija ee v biologicheskom material. *Lab. delo*. 1985. № 11. S. 678-681.

Додаток А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 210- - 2019

Випуск з проблеми
«Фармація»
Підстава: витяг ЕПК
«Фармація»
Протокол № 106 від 26.03.19 р.

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ.
ФАРМАЦІЯ

**ВИГОТОВЛЕННЯ МАЗІ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ З
ДІЮЧОЮ РЕЧОВИНОЮ ПІРОКТОН ОЛАМІН В УМОВАХ АПТЕКИ**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИУКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

СОЛОДОВНИК С.А.
ГЛАДИШЕВ В.В.
ДЮДЮН А.Д.
ЛИСЯНСЬКА А.П.

м. Київ

Додаток Б

ЗАТВЕРДЖУЮ



Директор Миколаївського ПКВО

«Фармація»

Є.А.Редькіна

12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Виготовлення мазі для зовнішнього застосування з діючою речовиною піроктон оламін в умовах аптеки

2. Установа, її адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, проспект Маяковського 26; В.А. Солодовник, В. В. Гладишев, А. Д. Дюдюн, А.П. Лисянська

3. Джерело інформації: Виготовлення мазі для зовнішнього застосування з діючою речовиною піроктон оламін в умовах аптеки / В.А. Солодовник, В. В. Гладишев, А. Д. Дюдюн, А.П. Лисянська // Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – К. : Укрмедпатентінформ, 2019. – Випуск з проблеми «Фармація», № 210–2019. – 4 с.


4. Впроваджено: В виробничий процес аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів Миколаївського ПКВО ««Фармація»».

5. Термін впровадження: 10 грудня 2020 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються у екстемпоральному виготовленні м'яких лікарських засобів		

Відповідальний за впровадження:

Заб. ММА № 10 -прісі?
ПКВО «Фармація» 

Додаток В.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, доц.
Андрій ФЕДОСОВ



2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження м'якої лікарської форми з піроктон оламіном та нафталаном знесмоленним для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови

2. Установа, її адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, пр.Маяковського 26, аспірант Солодовнік В.А.

3. Джерела інформації:

3.1 Дослідження ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови / В.А. Солодовник, Н.О. Ткаченко, С.А. Гладишева, Фаді Ал Зедан // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №1(26).- С.112- 118.

3.2. Солодовник В.А. Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом / В. А. Солодовник, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 36–41.

3.3. Gladyshev V. V. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases / V. V. Gladyshev, V. A. Solodovnik, A. P. Lisianskaia, S. A. Gladysheva // Polish Journal of Science.- 2019.- Vol. 1, №19.- P. 25 – 29.

препаратів Національного фармацевтичного університету, у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».

5. Термін впровадження: 19.02.2020р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі технологій фармацевтичних препаратів		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФУ,
доктор фармацевтичних наук, доцент

Олександр КУХТЕНКО

Додаток В.2

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
ТЕРНОПІЛЬСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО,
проф. Кліщ І.М.

« 01 » _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження м'якої лікарської форми з піроктон оламіном та нафталаном знесмоленим для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови

2. Установа, її адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, пр.Маяковського 26, аспірант Солодовник В.А.

3. Джерела інформації:

3.1 Дослідження ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови / В.А. Солодовник, Н.О. Ткаченко, С.А. Гладишева, Фаді Ал Зедан // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №1(26).-С.112- 118.

3.2. Солодовник В.А. Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом / В. А. Солодовник, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 36–41.

3.3. Gladyshev V. V. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases / V. V. Gladyshev, V. A. Solodovnik, A. P. Lisianskaia, S. A. Gladysheva // Polish Journal of Science.- 2019.- Vol. 1, №19.- P. 25 – 29.

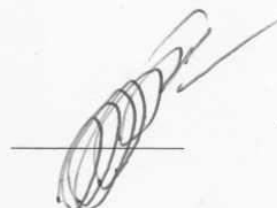
4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».

5. Термін впровадження: квітень 20 20 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків		

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського, доктор фармацевтичних наук, професор



Т.А. Грошовий

Додаток В.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
Івано-Франківського
національного медичного
університету, професор
Г. М. Ерстенюк



2020 __ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і дослідження м'якої лікарської форми з піроктоном оламіном та нафталаном знесмоленним для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, пр.Маяковського 26, аспірант Солодовник В.А.

3. **Джерела інформації:**

3.1 Дослідження ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови / В.А. Солодовник, Н.О. Ткаченко, С.А. Гладишева, Фаді Ал Зедан // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №1(26).- С.112- 118.

3.2. Солодовник В.А. Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом / В. А. Солодовник, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 36–41.

3.3. Gladyshev V. V. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases / V. V. Gladyshev, V. A. Solodovnik, A. P. Lisianskaia, S. A. Gladysheva // Polish Journal of Science.- 2019.- Vol. 1, №19.- P. 25 – 29.

4. **Впроваджено:** В навчальний процес кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського Національного медичного університету, у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».

5. **Термін впровадження:** *програма 2020* р.

6. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі організації та економіки фармації і технології ліків		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету, доктор фармацевтичних наук, доцент

М.І. Федоровська

Додаток В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
 Національної медичної
 академії післядипломної
 освіти імені П. Л. Шупика,
 проректор НАМН України,
 а.м.д. професор
 Ю.П. Вдовиченко



« 20 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження м'якої лікарської форми з піроктон оламіном та нафталаном знесмоленним для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови

2. Установа, її адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, пр.Маяковського 26, аспірант Солодовник В.А.

3. Джерела інформації:

3.1 Дослідження ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови / В.А. Солодовник, Н.О. Ткаченко, С.А. Гладішева, Фаді Ал Зедан // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №1(26).- С.112- 118.

3.2. Солодовник В.А. Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом / В. А. Солодовник, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 36–41.

3.3. Gladyshev V. V. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases / V. V. Gladyshev, V. A. Solodovnik, A. P. Lisianskaia, S. A. Gladysheva // Polish Journal of Science.- 2019.- Vol. 1, №19.- P. 25 – 29.

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри з фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».

5. Термін впровадження: процес 2019 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі фармацевтичної технології і біофармації		

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри фармацевтичної технології
 і біофармації НМАПО імені П.Л. Шупика
 доктор фармацевтичних наук, професор

Л.Л. Давтян

Додаток В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор

[Підпис] М. Р. Гжегоцький

«22» 12 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження м'якої лікарської форми з піроктон оламіном та нафталаном знесмоленним для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови

2. Установа, її адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, пр.Маяковського 26, аспірант Солодовнік В.А.

3. Джерела інформації:

3.1 Дослідження ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови / В.А. Солодовник, Н.О. Ткаченко, С.А. Гладишева, Фаді Ал Зедан // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2018.-Т.11, №1(26).-С.112-118.

3.2. Солодовник В.А. Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом / В. А. Солодовник, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2019. Т. 12, № 1(29). С. 36–41.

3.3. Gladyshev V. V. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases / V. V. Gladyshev, V. A. Solodovnik, A. P. Lisianskaia, S. A. Gladysheva // Polish Journal of Science. 2019. Vol. 1, №19. P. 25 – 29.

4. Впроваджено: У навчальний процес кафедри організації і економіки фармацевції, технології ліків та фармакоекономіки ФПДО Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького, у семінари при вивченні теми «М'які лікарські форми».

5. Термін впровадження: *протягом 2019р.*

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються для навчально-методичного забезпечення слухачами ПАЦ на кафедрі організації і економіки фармацевції, технології ліків та фармакоекономіки ФПДО		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації і економіки фармацевції, технології ліків та фармакоекономіки ФПДО

ЛНМУ імені Данила Галицького,
доктор фармацевтичних наук, професор

[Підпис]

О.М.Заліська

Додаток Д

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Дослідження ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови / В. А. Солодовник, Н. О. Ткаченко, С. А. Гладішева, Фаді Ал Зедан. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 112-118. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

2. Солодовник В. А., Ткаченко Н. А., Гладішева С. А. Изучение ценовой конъюнктуры украинского рынка средств для лечения себорейного дерматита волосистой части головы. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3 (28). С. 332- 338. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

3. Солодовник В. А., Гладішев В. В., Лисянская А. П. Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 36-41. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

4. Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту / В. А. Солодовник, В. В. Гладішев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2020. Т. 13, № 2 (33). С. 249-253. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

Продовж. дод. Д

5. Antypenko L., Solodovnyk V. Determination of Piroctone Olamine (Octopirox) in Bulk by UV Spectrophotometric Method. *The Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 37-42. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав технологічну частину експерименту, прийняв участь у підготовці статті до друку).

6. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases / V. V. Gladyshev, V. A. Solodovnik, A. P. Lisianskaia, S. A. Gladysheva. *Polish Journal of Science*. 2019. Vol. 1, № 19. P. 25-29. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав експеримент, обробку та інтерпретацію даних, приймав участь у підготовці статті до друку).

7. Солодовник В. А., Гладышев В. В. Изучение фармакотехнологических характеристик октопирокса. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наукових праць. Х. : Вид-во НФаУ, 2016. С. 561-562 (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

8. Antypenko L., Solodovnyk V. Piroctone olamine determination in bulk by UV spectrophotometric method. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції, 30-31 берез. 2017 р. Х. : НФаУ, 2017. Т. 2. С. 7. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав технологічну частину експерименту, приймав участь у підготовці тез до друку).

9. Солодовник В. А., Гладышева С. А. О разработке мягких лекарственных форм с октопироксом для фармакотерапевтической коррекции себорейного дерматита. *Актуальні питання косметології та дерматології* : матеріали XI всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 27-28 квіт. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 32. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

Продовж. дод. Д

10. Солодовник В., Ткаченко Н., Гладішева С. Аналіз вітчизняного ринку антисеборейних фармакотерапевтичних засобів. XXII Міжнар. мед. конгрес студ. та молодих вчених, 23-25 квіт. 2018 р. Т., 2018. С. 193-194. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

11. Солодовник В. А., Гладышева С. А. Вивчення реологічних характеристик мазей з октопіроксом для трихологічної практики. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : збірник наукових праць, вип. 3. Х. : Вид-во НФаУ, 2019. С. 208-209. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

12. Солодовник В. А., Гладышев В. В. Вивчення впливу основи-носія на біофармацевтичні властивості м'якої лікарської форми октопироксу. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині* : матеріали III Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 19 квіт. 2019 р. Х. : НФаУ, 2019. С. 65. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, приймав участь у виконанні експерименту та підготовці тез до друку).

13. Солодовник В. А., Количева Н. Л. Дослідження мікробіологічної чистоти комбінованої мазі для лікування себорейного дерматиту. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 25 січ. 2020 р. Х. : Вид-во «Оригінал», 2020. С. 157. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав технологічну частину експерименту, приймав участь у підготовці тез до друку).

Продовж. дод. Д

14. Виготовлення мазі для зовнішнього застосування з діючою речовиною піроктон оламін в умовах аптеки / В. А. Солодовник, В. В. Гладишев, А. Д. Дюдюн, А. П. Лисянська. *Інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я*. К. : Укрмедпатентінформ, 2019. – Випуск з проблеми «Фармація», № 210–2019. 4 с. (Дисертант самостійно розробив і апробував в умовах аптеки раціональну технологію екстемпорального приготування мазі з піроктон оламіном, підготував інформаційний лист до друку).

Додаток Е

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. V Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (м. Харків, 2016 р., форма участі – публікація тез).

2. I Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2017 р., форма участі – публікація тез).

3. XI всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання косметології та дерматології» (м. Запоріжжя, 2017 р., форма участі – публікація тез).

4. XXII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2018 р., форма участі – публікація тез).

5. III Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (м. Харків, 2019 р., форма участі – публікація тез).

6. III Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині» (м. Харків, 2019 р., форма участі – публікація тез).

7. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні» (м. Харків, 2020 р., форма участі – публікація тез).