

Міністерство охорони здоров'я України  
Івано-Франківський національний медичний університет

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

ЯРЕМА ІННА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 615.451.3 +616-08 +616.594.1

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ  
АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІЇ

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація  
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

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

\_\_\_\_\_ І. О. Ярема

Науковий керівник Федоровська Мар'яна Іванівна, доктор фармацевтичних наук, доцент

Івано-Франківськ – 2021

## АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертаційна робота присвячена теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу і технології лікарського косметичного засобу з фітосубстанціями, призначеного для застосування у трихології, а саме – для профілактики та лікування андрогенної алопеції. Розроблено лікарський косметичний засіб у формі емульгелю з пальми сабаль екстрактом сухим і софори японської настойкою.

Проведено аналіз літературних джерел і узагальнено дані стосовно етіології та патогенезу АА, з'ясовано основні відмінності клінічних проявів АА у чоловіків і жінок. На підставі даних літературного пошуку проаналізовано основні методи діагностування, лікування та профілактики АА як поліетіологічного захворювання.

Опрацювавши результати наукових досліджень, виокремлено основні провокуючі фактори виникнення АА, зокрема у чоловіків: спадкова схильність, підвищена чутливість волосяних фолікулів до чоловічих статевих гормонів і їх метаболітів, збільшення кількості андрогенчутливих рецепторів, порушення обміну 5 $\alpha$ -редуктази – фермента, який викликає перетворення тестостерону в більш активний метаболіт – дигідротестостерон. Ключовими тригерами розвитку АА у жінок є гіперандрогенія, зумовлена первинною і вторинною андрогенізацією центрального, яєникового та надниркового походження, спадковість і вік.

За результатами літературного пошуку з'ясовано, що на початкових етапах розвитку АА рекомендовано застосовувати препарати з антиандрогенною дією (інгібітори  $5\alpha$ -редуктази, гормональні контрацептиви, антиандрогени стероїдного і нестероїдного походження) і стимулятори росту волосся (засоби безпосереднього впливу на шкірний кровообіг, периферичні вазодилататори, препарати, що посилюють трофіку тканин, стимулятори проліферації кератиноцитів тощо).

Установлено, що застосування активних фармацевтичних інгредієнтів синтетичного походження, до яких належать міноксидил і фінастерид, попри доведену ефективність у лікуванні АА на початковій та прогресуючій стадіях, володіють великою кількістю місцевих і системних побічних ефектів. Альтернативою синтетичним активним фармацевтичним інгредієнтам є лікарські засоби рослинного походження з високим умістом фітостеролів. Дія фітостеролів спрямована на блокування андрогенчутливих рецепторів і зниження активності  $5\alpha$ -редуктази. Сировиною, що в значній кількості вміщує фітостероли є пальми Сабаль плоди.

З'ясовано, що у складі комплексної терапії АА застосовують лікарську рослину сировину з високим умістом флавоноїдів (рутин, кверцетин, гесперидин та ін.). Зазначені біологічно активні речовини володіють капілярозміцнювальною, венотонічною, регенерувальною активністю.

На підставі результатів аналізу наукових публікацій і експериментальних досліджень обґрунтовано перспективність розробки лікарського косметичного засобу проти АА у формі емульгелю.

Сформовано й обґрунтовано загальну методологічну концепцію фармацевтичної розробки лікарського косметичного засобу з ПСЕС і СЯН у формі емульгелю фолікулостимулювальної, венотонічної та мембранопротекторної дії, для нашкірного застосування проти АА.

Проведено структурний аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських препаратів для профілактики і лікування АА. Встановлено, що опрацьовані лікарські препарати за АТС-класифікацією належали до 4-х груп,

до того ж, переважала група «D11AX01 Інші дерматологічні препарати». З'ясовано, що лєвова частка (94,1 %) вітчизняного фармацевтичного ринку належала лікарським препаратам закордонного виробництва, лідерські позиції з часткою 47,1 % зайняла Німеччина.

Проведено аналіз лікарських препаратів для профілактики і лікування АА за формою випуску. Встановлено, що на фармацевтичному ринку наявні рідкі (розчин нашкірний, спрей нашкірний) та тверді (таблетки, капсули, драже) лікарські форми. Підтверджено, що повністю відсутні лікарські препарати у лікарській формі з пружно-пластичним дисперсійним середовищем (мазі, гелі, креми й емульгелі).

За результатами структурного аналізу вітчизняного косметичного ринку встановлено, що номенклатура БАР / АФІ у складі дерматокосметичних засобів і дієтичних добавок проти АА для відновлення та стимулювання росту волосся була значно ширшою, порівняно з лікарськими препаратами. Лідерські позиції займав міноксидил у концентрації 2, 5, 7, 10 і 15 %, який входив у склад 20 дерматокосметичних засобів (51,3 %) як моносубстанція чи у суміші з іншими БАР. Підтверджено, що кількість ДКЗ / ДД вітчизняного виробництва була значно нижчою від іноземних і складала 17,9 % косметичного ринку. Встановлено, що основними формами випуску ДКЗ / ДД для застосування проти АА були як косметичні форми – лосьйон, лосьйон / рідина в ампулах, піна нашкірна, шампунь і крем-бальзам, так і лікарські форми – розчин нашкірний, таблетки, капсули.

Проведено соціологічні дослідження шляхом анкетування 150 чоловіків з АА у віці від 17 до 66 років. Підтверджено, що для переважної більшості опитаних (48,7 %) було важливим вирішення проблеми АА. Одночасно 89,4 % респондентів уважали, що на вітчизняному фармацевтичному ринку потрібні ефективні лікарські препарати проти АА. Майже третина учасників анкетування погоджувалася з твердженням, що ефективність лікарських препаратів проти АА є важливішою за ціну.

За допомогою фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікроскопічних,

біофармацевтичних і реологічних досліджень обґрунтовано склад емульгелевої основи, а саме: олія насіння гарбуза (5,0 г), цетиловий спирт (3,0 г), полісорбат 20 (3,0 г), карбопол Ultrez 10 (0,3 г), калію сорбат (0,1), триетаноламін (0,2 г), вода очищена (до 100,0 г).

Біофармацевтичними (вивільнення БАР «*in vitro*») і біологічними (на моделі інфузорій *Paramecium caudatum*) дослідженнями встановлено й обґрунтовано кількісний уміст лікарських засобів рослинного походження у складі емульгелю, зокрема ПСЕС – 3 %, СЯН – 7 %.

Під час визначення стабільності емульгелю у процесі зберігання експериментально встановлено оптимальну концентрацію антиоксиданта бутилгідрокситолуолу (0,02 %). За результатами проведених мікробіологічних досліджень доведено ефективність застосування у складі емульгелю комбінованого консерванта калію сорбату і саліцилової кислоти (1:1) у концентрації 0,2 %.

Зважаючи на результати проведених комплексних досліджень, а також ураховуючи вплив лікарських засобів рослинного походження і допоміжних речовин на рН і структурно-механічні властивості емульгелю, опрацьовано кінцеву рецептуру лікарського косметичного засобу, а саме: ПСЕС – 3,0 г, СЯН – 7,0 г, олії насіння гарбуза – 5,0 г, цетилового спирту – 3,0 г, полісорбату 20 – 3,0 г, карбополу Ultrez 10 – 0,3 г, триетаноламіну – 0,2 г, калію сорбату – 0,1 г, кислоти саліцилової – 0,1 г, бутилгідрокситолуолу – 0,02 г, ефірної олії лаванди – 0,2 г, води очищеної – до 100,0 г.

У результаті фізико-хімічних, мікроскопічних і біофармацевтичних досліджень встановлено, що оптимальний спосіб уведення ПСЕС до складу емульгелю – в кінці технологічного процесу у вигляді тонкодисперсної суспензії з СЯН.

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

Ураховуючи результати комплексних фармакотехнологічних досліджень, обґрунтовано оптимальну технологію емульгелю в аптечних і промислових умовах. Технологія емульгелю викладена в інформаційному листі «Технологія виготовлення комбінованого рослинного препарату «Флавоesterol-емульгель» для місцевого лікування андрогенної алопеції в умовах аптек» і пройшла апробацію в аптеках з екстемпоральним виготовленням.

Обґрунтовано методи ідентифікації та кількісного визначення БАР у складі емульгелю, зокрема для ідентифікації застосовували хімічні реакції і спектральний аналіз методом АСФМ. Визначення кількісного вмісту суми стероїдних сполук ПСЕС у перерахунку на  $\beta$ -амірин проводили на основі галохромної реакції з концентрованою сульфатною кислотою методом АСФМ, а суми флавоноїдів СЯН – спектофотометричним методом після додавання алюмінію хлориду.

Представлено результати контролю якості емульгелю, який здійснювали за наступними показниками: органолептичні (колір, запах, однорідність), фізико-хімічні (ідентифікація і кількісне визначення БАР, реологічні параметри, колоїдна- і термостабільність, рН), мікробіологічні (мікробіологічна чистота). На підставі отриманих даних розроблено проєкт МКЯ, встановлено термін придатності лікарського косметичного засобу і оптимальний температурний режим зберігання, а саме 2 роки за температури  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

Проведено дослідження специфічної фармакологічної активності емульгелю на моделі симптоматичної алопеції у щурів, викликаній пероральним введенням розчину борної кислоти. Підтверджено ефективність емульгелю, що проявляється посиленням кровопостачання і регенерації волосяних фолікулів.

На моделі АА підтверджено інтенсивний приріст маси шерсті досліджуваних щурів після нашкірного застосування емульгелю. За результатами морфометричного аналізу встановлено суттєве підвищення кількості волосяних фолікулів у досліджуваній групі, на відміну від тварин із групи контролю.

На підставі гістологічних досліджень виявлено, що застосування емульгелю викликало розширення судин підсосочкової і дермальної артеріальних сіток, активну дегрануляцію мастоцитів і збільшення їх кількості, внаслідок чого посилювалося кровопостачання волосяних фолікулів.

На біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum* встановлено мембранопротекторні властивості емульгелю (у гострому досліді) і доведено його безпечність і нетоксичність для біоорганічної системи (у хронічному досліді). Також виявлено, що внаслідок дії емульгелю помітно підвищувалися рухова активність і частота поділу клітин парамецій порівняно з фізіологічним контролем.

У результаті вивчення гострої токсичності доведено, що нашкірне застосування емульгелю у щурів не викликало токсичного впливу, тому його можна віднести до V класу – практично нетоксичних речовин.

Встановлено, що емульгель не викликав алергічних реакцій і не чинив місцевоподразнювальної дії після нанесення на шкіру морських свинок і білих щурів.

Наукова новизна полягає у тому, що вперше розроблено оригінальний склад і обґрунтовано технологію лікарського косметичного засобу у формі емульгелю з ПСЕС і СЯН для застосування в трихології з метою профілактики і лікування АА.

Здійснено структурний аналіз вітчизняного ринку лікарських препаратів, дерматокосметичних засобів і дієтичних добавок проти АА за складом активних фармацевтичних інгредієнтів, країною-виробником і формою випуску.

Уперше з метою визначення потенційного кола споживачів розробленого лікарського косметичного засобу проведено соціологічні дослідження шляхом анкетування 150 чоловіків із різним ступенем проявів АА.

Уперше за допомогою комплексних фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, фармакологічних, гістологічних досліджень застосовано системний підхід до розробки

оптимального складу та технології лікарського косметичного засобу у формі емульгелю з ПСЕС і СЯН для профілактики та лікування АА.

Уперше запропоновано склад емульгелевої основи, яка, порівняно зі звичайною емульсією чи гелем, має кращі структурно-механічні та споживчі властивості і володіє високою стабільністю за мінімальних концентрацій емульгаторів.

Здійснено вибір концентрації лікарських засобів рослинного походження у складі емульгелю на моделі інфузорій *Paramecium caudatum* і підтверджено біофармацевтичними дослідженнями.

Установлено умови зберігання і термін придатності емульгелю.

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

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

Результати досліджень упроваджено в навчальний процес закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України.

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

## ANNOTATION

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

Thesis for the Degree of PhD in Pharmacy, speciality 15.00.01 «Drug technology, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy» (226 – Pharmacy, industrial pharmacy). – Ivano-Frankivsk National Medical University,



Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

The dissertation work is devoted to theoretical and experimental substantiation of structure and technology of medicinal cosmetic remedy (MCR) with active pharmaceutical ingredients of plant origin, intended for use in trichology, namely for the prevention and treatment of androgenic alopecia (AA). It was developed MCR in the form of an emulgel with the *Serenoa repens* dry extract (SRDE) and *Sophora japonica* tincture (SJT).

An analysis of the literature and summarized data on the etiology and pathogenesis of AA were done, the main differences between the clinical manifestations of AA in men and women were clarified. Based on the data of the literature search, the main methods of diagnosis, treatment and prevention of AA as a polyetiological disease were analyzed.

After studying the results of scientific research, the main provoking factors of AA were outlined, in particular in men: hereditary predisposition, hypersensitivity of hair follicles to male sex hormones and their metabolites, an increase in the number of androgen-sensitive receptors, metabolic disorders  $5\alpha$ -reductase – an enzyme that causes the conversion of testosterone into a more active metabolite – dihydrotestosterone. The key triggers for the development of AA in women are hyperandrogenism caused by primary and secondary androgenization of central, ovarian and adrenal origin, heredity and age.

According to the results of the literature search, it was found that in the initial stages of AA development it is recommended to use drugs with antiandrogenic action ( $5\alpha$ -reductase inhibitors, hormonal contraceptives, antiandrogens of steroidal and nonsteroidal origin) and hair growth stimulants (drugs of direct effect on skin circulation, peripheral vasodilators, drugs that increase tissue trophism, stimulators of keratinocyte proliferation, etc.).

It has been found that the use of active pharmaceutical ingredients of synthetic origin, which include minoxidil and finasteride, despite proven efficacy in the treatment of AA in the initial and progressive stages, have a large number of local

and systemic side effects. An alternative to the synthetic active pharmaceutical ingredients is MCR of plant origin with a high content of phytosterols. The action of phytosterols is aimed at blocking androgen-sensitive receptors and reducing the activity of 5 $\alpha$ -reductase. The raw material that contains a significant amount of phytosterols is the fruit of the *Serenoa repens*.

It was found that in the complex therapy of AA the medicinal plant raw materials with a high content of flavonoids (rutin, quercetin, hesperidin, etc.) are used. These biologically active substances have capillary-strengthening, venotonic, reparative, antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activity.

The domestic pharmaceutical market of drugs for the AA treatment and prevention was analysed. It was established that the treated drugs according to the ATC classification belonged to 4 groups. The group «D11AX01 Other dermatological drugs» was prevailed. It was found that the lion's share (94.1 %) of domestic pharmaceutical market belonged to foreign drugs, the leading position with a share of 47.1 % was taken by Germany.

The analysis of drugs for the AA prevention and treatment concerning the dosage form was done. It was found that liquid and solid dosage form (skin solution, skin spray, tablets, capsules, dragee) were available on pharmaceutical market. It was confirmed that there were no drugs in dosage form with elastic-plastic or soft dispersion medium (ointments, gels, creams and emulgels).

According to the results of marketing research of the domestic cosmetic market, it was found that the nomenclature of biologically active substances / active pharmaceutical ingredients in the composition of dermatocosmetics and dietary supplements against AA to restore and stimulate hair growth was much wider than in drugs composition. In addition, the leading position was occupied by minoxidil in concentrations of 2, 5, 7, 10 and 15 %, which was part of 20 dermatocosmetics (51.3 %) as a monosubstance or in a mixture with other biologically active substances. It was confirmed that the number of domestic dermatocosmetics / dietary supplements was significantly lower than foreign and amounted to 17.9 % of cosmetic market. It was found that the main forms of dermatocosmetics / dietary

supplements for external use against AA were lotion, lotion / liquid in ampoules, skin foam, shampoo and cream-balm, skin solution, tablets, capsules.

Sociological research was conducted by surveying 150 men with AA aged 17 to 66 years. It was confirmed that for the vast majority of respondents (48.7 %) it was important to solve the AA problem. At the same time, 89.4 % of respondents believed that pharmaceutical market needed effective drugs to treat AA. Almost a third of respondents agreed with the statement that the effectiveness of drugs for the AA treatment was more important than its price.

Based on the data of the analysis of literature sources and the results of pharmacotechnological research, the prospects of MCR development for the AA treatment in the form of emulgel were proved. With the help of physicochemical, pharmacotechnological, microscopic, biopharmaceutical and rheological studies, the composition of the emulgel base was substantiated, namely: oil pumpkin seeds (5.0 g), cetyl alcohol (3.0 g), polysorbate 20 (3.0 g), carbopol Ultrez 10 (0.3 g), potassium sorbate (0.1), triethanolamine (0.2 g), purified water (up to 100.0 g).

Biopharmaceutical (method of biologically active substances diffusion into agar medium) and biological (on the model of *Parametium caudatum*) studies established and substantiated the quantitative content of active pharmaceutical ingredients in the emulgel, in particular 3 % SRDE and 7 % SJT.

When determining the oxidative stability of the emulgel during storage, the optimal concentration (0.02 %) of an antioxidant butylhydroxytoluene was experimentally established. According to the results of microbiological studies, the efficiency of using a combined preservative of potassium sorbate and salicylic acid (1:1) in a concentration of 0.2 % in the emulgel was proved.

Taking into account the results of complex studies, as well as taking into account the effect of active pharmaceutical ingredients and excipients on pH and structural and mechanical properties of MCR, the final formulation of emulgel was developed, namely: SRDE – 3.0 g, SJT – 7.0 g, oil pumpkin seeds – 5.0 g, cetyl alcohol – 3.0 g, polysorbate 20 – 3.0 g, carbopol Ultrez 10 – 0.3 g, triethanolamine – 0.2 g, potassium sorbate – 0.1 g, salicylic acid – 0.1 g, butylhydroxytoluene – 0.02 g,

lavender essential oil – 0.2 g, purified water – up to 100.0 g

As a result of physicochemical, microscopic and biopharmaceutical studies, it was found that the optimal method of introducing SRDE into the emulgel was at the end of the technological process in the form of a fine suspension with SJT.

On the basis of pharmacotechnological researches technological parameters of emulgel production were defined, namely: temperature mode – 60 °C, emulsification with alternate introduction of oil and water phases to a mixture of emulsifiers, homogenization parameters – 30 min at a speed of 2000 rpm. Taking into account the results of complex pharmacotechnological researches, the optimal technology of emulgel in pharmaceutical and industrial conditions was substantiated. The technology of emulgel is described in the Information Letter «Technology of manufacturing a combined herbal preparation «Flavosterol-emulgel» for local treatment of androgenic alopecia in pharmacies» and was tested in pharmacies with extemporal drug compounding.

Methods of identification and quantification of active pharmaceutical ingredients in the composition of the emulgel were substantiated, in particular, chemical reactions and spectral analysis with the ASFM method were used for identification. Determination of the quantitative content of the sum of phytosterols and triterpenoids SRDE in terms of  $\beta$ -amyrin was performed on the basis of halochromic reaction with concentrated sulfuric acid, and the sum of flavonoids SJT – with spectrophotometric method after the addition of aluminum chloride, ASFM method.

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

A study of the specific pharmacological activity of the emulgel on a model of telogen effluvium in rats caused by oral administration of boric acid solution was done. The effectiveness of the developed MCR was confirmed, which was manifested by increased blood supply and hair follicles regeneration.

The AA model confirmed an intensive increase in the hair mass of the studied rats after cutaneous application of the emulgel. According to the results of morphometric analysis, a significant increase in the amount of hair follicles in the study group, in contrast to animals from the control group was observed.

Based on histological studies, it was found that the the emulgel application caused dilation of the vessels of the subpapillary and dermal arterial networks, actived degranulation of mast cells and an increase in their number, resulted in increased blood supply to hair follicles.

The membrane model of *Parametium caudatum* infusoria established the membrane-protective properties of the emulgel (in an acute experiment) and proved its safety and non-toxicity to the bioorganic system (in a chronic experiment). It was also found that under the action of MCR significantly increased motor activity and the frequency of cell division of *Parametium* compared with the physiological control.

As a result of studying the acute toxicity of the emulgel, it was proved that the dermal application of the studied MCR in rats did not cause toxic effects, so it can be classified as class V – almost non-toxic substances.

It was found that the emulgel did not cause allergic reactions and did not have a local irritant effect after application to the skin of guinea pigs and white rats.

The scientific novelty is that for the first time the original composition was developed and the technology of MCR preparation in the form of the emulgel with SRDE and SJT for use in trichology for the AA prevention and treatment was substantiated.

It was carried out a structural analysis of the domestic market of drugs, dermatocosmetics and dietary supplements against AA considering the composition of active pharmaceutical ingredients, producing countries and dosage forms.

For the first time, in order to determine the target consumer market of the developed MCR, sociological surveys were conducted by surveying 150 men with varying degrees of AA manifestations.

For the first time with the help of complex pharmacotechnological, physicochemical, biopharmaceutical, microbiological, pharmacological, histological studies a systematic approach to the development of optimal composition and technology of MCR against AA in the form of the emulgel with SRDE and SJT for dermal application was applied.

For the first time, the composition of the emulgel base was proposed, which, in comparison with a conventional emulsion or gel, has better structural-mechanical and consumer properties and has high stability at minimum concentrations of emulsifiers.

The choice of active pharmaceutical ingredients concentration in the composition of the emulgel on the model of *Parametium caudatum* was made and confirmed with biopharmaceutical studies. Storage conditions and expiration date of the developed MCR were established.

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

The project of the Technological Instruction for production of MCR «Flavosterol-emulgel» was developed. The manufacturing technology was tested in the conditions of small-scale production of the compounding pharmacy № 6 «Leda», Kharkiv (approbation act dated 17.02.2020).

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

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

*Список публікацій здобувача*

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

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

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

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

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

6. Контроль якості емульгелю «Флавоesterol», призначеного для профілактики і лікування андрогенної алопеції / І. О. Ярема, М. І. Федоровська, Н. П. Половко, В. О. Грудько. *Управління, економіка та забезпечення якості в*

фармації. 2020. № 1 (61). С. 14–21. (*Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

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

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

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

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

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



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

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

14. Федоровська М. І., Ярема І. О. Маркетингові дослідження ринку лікарських та косметичних засобів для застосування при різних формах алопеції. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матер. II міжнародної наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 27–28 берез. 2014 р. Х. : НФаУ, 2014. С. 233–235. *(Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).*

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

16. Федоровська М. І., Ярема І. О. Біофармацевтичні дослідження дерматологічних засобів, призначених для застосування при андрогенній алопеції. *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.* : матеріали

Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 17–18 квіт. 2015 р. О., 2015. С. 35–38. *(Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).*

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

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

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

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

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

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

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	24
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ В ТЕРАПІЇ АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	33
1.1 Загальна характеристика алопеції як дерматологічного захворювання.....	33
1.1.1 Сучасні аспекти етіопатогенезу андрогенної алопеції у чоловіків.....	34
1.1.2 Особливості розвитку андрогенної алопеції у жінок.....	42
1.2 Обґрунтування загальної концепції і принципів лікування андрогенної алопеції.....	46
1.2.1 Характеристика методів специфічної і неспецифічної терапії андрогенної алопеції.....	47
1.2.2 Характеристика і перспективи використання рослинних композицій для терапії андрогенної алопеції.....	53
1.3 Обґрунтування вибору лікарської форми для дерматологічного застосування проти андрогенної алопеції.....	60
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ, ОБ'ЄКТІВ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	63
2.1 Методологія фармацевтичної розробки і контроль якості лікарського косметичного засобу для дерматологічного застосування проти андрогенної алопеції.....	63
2.2 Об'єкти дослідження.....	66
2.2.1 Характеристика лікарських засобів рослинного походження.....	66
2.2.2 Характеристика допоміжних речовин.....	67
2.3 Методи досліджень.....	72

2.3.1 Фізичні, фізико-хімічні і фармакотехнологічні методи досліджень .....	72
2.3.2 Методи ідентифікації основних груп біологічно-активних речовин .....	76
2.3.3 Методи кількісного визначення основних груп біологічно-активних речовин.....	77
2.3.4 Мікробіологічні дослідження.....	80
2.3.5 Фармакологічні і біологічні методи досліджень.....	83
2.3.6 Статистичний аналіз результатів дослідження.....	89
<b>РОЗДІЛ 3 СТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ І ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІЇ.....</b>	<b>90</b>
3.1 Аналіз асортименту лікарських препаратів для профілактики і лікування андрогенної алопеції.....	90
3.2 Аналіз асортименту дерматокосметичних засобів і дієтичних добавок для відновлення і стимулювання росту волосся у разі андрогенної алопеції.....	98
3.3 Соціологічні дослідження проблеми андрогенної алопеції у чоловіків.....	110
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>118</b>
<b>РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІЇ.....</b>	<b>121</b>
4.1 Опрацювання рецептури емульгелю.....	121
4.1.1 Експериментальні дослідження з вибору основи-носія ЛКЗ для лікування андрогенної алопеції.....	121
4.1.2 Вивчення реологічних властивостей емульгелевих основ і вибір оптимальної концентрації карбополу Ultrez 10.....	127
4.1.3 Дослідження з вибору концентрації АФІ / ЛЗРП.....	132

4.1.4 Обґрунтування вибору антиоксиданта й ароматизатора у складі емульгелю.....	138
4.1.5 Вибір і дослідження ефективності антимікробних консервантів.....	140
4.1.6 Опрацювання кінцевого складу емульгелю.....	144
4.2 Розроблення технології емульгелю.....	146
4.2.1 Експериментальне обґрунтування способу введення ЛЗРП до складу основи-носія.....	146
4.2.2 Вивчення параметрів емульгування розроблюваного ЛКЗ.....	151
4.2.3 Розроблення оптимальної технології емульгелю в умовах аптеки.....	156
4.2.4 Розробка технологічної схеми виробництва емульгелю в промислових умовах.....	160
4.3 Визначення показників якості емульгелю і дослідження його стабільності в процесі зберігання.....	164
4.3.1 Визначення органолептичних і фармако-технологічних параметрів якості емульгелю.....	165
4.3.2 Опрацювання методик визначення якісного і кількісного вмісту БАР у складі емульгелю.....	166
4.3.3 Дослідження мікробіологічної чистоти емульгелю у процесі зберігання.....	171
4.3.4 Визначення параметрів якості емульгелю під час зберігання.....	173
ВИСНОВКИ.....	176
РОЗДІЛ 5 ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ І ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕМУЛЬГЕЛЮ.....	178
5.1 Дослідження специфічної фармакологічної активності розробленого емульгелю.....	178

5.1.1 Вивчення фолікулостимулювальної і венотонічної дії емульгелю на моделі симптоматичної алопеції.....	178
5.1.2 Вивчення фолікулостимулювальної дії емульгелю на моделі андрогенної алопеції.....	185
5.2 Вивчення мембранопротекторних властивостей емульгелю на біологічній моделі інфузорій <i>Paramecium caudatum</i> .....	189
5.3 Токсикологічні дослідження емульгелю.....	191
5.3.1 Вивчення токсичності емульгелю у хронічному досліді на моделі інфузорій <i>Paramecium caudatum</i> .....	191
5.3.2 Вивчення гострої токсичності розробленого емульгелю у експерименті на лабораторних тваринах.....	192
5.3.3 Вивчення алергізувальної і сенсibiliзувальної дії розробленого емульгелю.....	196
5.3.4 Вивчення місцевоподразнювальної дії емульгелю.....	197
ВИСНОВКИ.....	198
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	200
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	203
ДОДАТКИ.....	227

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АА	–	андрогенна алопеція;
АО	–	антиоксидант;
АР	–	андрогенові рецептори;
АСФМ	–	абсорбційна спектрофотометрія;
АТ	–	акціонерне товариство;
АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт;
БА	–	біологічна активність;
БАР	–	біологічно активна речовина;
БГТ	–	бутилгідрокситолуол;
ВАТ	–	відкрите акціонерне товариство;
ВМС	–	високомолекулярна сполука;
ВФ	–	волосяний фолікул;
ГНР	–	гідрофільний неводний розчинник;
ДГЕА	–	дигідроепіандростерон;
ДГТ	–	дигідротестостерон;
ДД	–	дієтичні добавки;
ДЕЦ	–	Державний експертний центр;
ДКЗ	–	дерматологічний косметичний засіб;
ДНК	–	дезоксирибонуклеїнова кислота;
ДР	–	допоміжна речовина;
ДРЛЗ	–	Державний реєстр лікарських засобів;
ДСТ	–	державний стандарт;
ДФУ	–	Державна Фармакопея України;
КДКЕ	–	кропиви дводомної коренів екстракт;
КЗ	–	косметичний засіб;
КОК	–	комбіновані оральні контрацептиви;
КР	–	косметичний ринок;
КУО	–	колонієутворювальна одиниця;
КФ	–	косметична форма;



КЧ	–	кислотне число;
ЛЗ	–	лікарський засіб;
ЛЗРП	–	лікарські засоби рослинного походження;
ЛКЗ	–	лікарський косметичний засіб;
ЛП	–	лікарський препарат;
ЛРС	–	лікарська рослинна сировина;
ЛФ	–	лікарська форма;
МКЯ	–	методи контролю якості;
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я;
МС	–	механічна стабільність;
МБЧ	–	мікробіологічна чистота;
МЧ	–	мікробне число;
НД	–	нормативна документація;
НФаУ	–	національний фармацевтичний університет;
ПАР	–	поверхнево-активна речовина;
ПрАТ	–	приватне акціонерне товариство;
ПС 20	–	полісорбат 20;
ПСЕС	–	пальми Сабаль екстракт сухий;
ПСПЕ	–	пальми Сабаль плодів екстракт;
РПУА	–	реєстраційне посвідчення України;
СА	–	симптоматична алопеція
ССЗГ	–	статеві стероїд-зв'язувальні глобуліни;
СЯН	–	софори японської настойка;
ТДВ	–	товариство з додатковою відповідальністю;
ТОВ	–	товариство з обмеженою відповідальністю;
ФР	–	фармацевтичний ринок;
ФСГ	–	фолікулостимулювальний гормон;
ШОЕ	–	швидкість осідання еритроцитів.

## ВСТУП

### **Обґрунтування вибору теми дослідження**

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

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

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

Проблемам розробки лікарських засобів для нашкірного застосування проти різних форм алопеції присвячені роботи Є. В. Гладуха, В. В. Гладишева, Н. П. Половко, О. І. Павх, М. І Федоровської й інших вчених. Однак, наукові

підходи до обґрунтування складу і технології лікарських косметичних засобів з фітосубстанціями у різних лікарських формах потребує подальшого теоретичного й експериментального дослідження. Зважаючи на вищевикладене, розробка науково обґрунтованого складу і технології вітчизняного лікарського косметичного засобу для терапії АА у формі емульгелю з діючими речовинами рослинного походження, що впливають на основні етіопатогенетичні ланки захворювання, є актуальною.

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

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

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

### **Мета і завдання дослідження**

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

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

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

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

дослідження проблеми АА у чоловіків;

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

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

- довести специфічну фармакологічну активність і безпечність розробленого емульгелю;

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

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

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

### **Методи дослідження**

Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані маркетингові (структурний аналіз ринку лікарських препаратів, дерматокосметичних засобів і дієтичних добавок для профілактики й лікування АА), соціологічні (анкетування чоловіків з проявами АА), органолептичні (зовнішній вигляд, однорідність, запах, колір), фізико-хімічні (розчинність, потенціометричне визначення рН, АСФМ), фармакотехнологічні (ступінь дисперсності, колоїдна і термостабільність, структурно-механічні властивості та ін.), біофармацевтичні (вивільнення БАР «*in vitro*»), біологічні (на моделі інфузорій *Paramecium caudatum*), мікробіологічні (ефективність антимікробних

консервантів, мікробіологічна чистота), фармакологічні (специфічна дія і безпечність) і математичні (статистична обробка результатів) методи дослідження, які дозволяють провести об'єктивну оцінку якісних характеристик емульгелю на підставі експериментально отриманих і статистично оброблених результатів.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

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

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

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

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

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

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

## **Практичне значення отриманих результатів**

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

Розроблено, затверджено ПК «Фармація» (протокол № 103 від 25.10.2017 р.) і видано МОЗ України інформаційний лист № 74-2018 «Технологія виготовлення комбінованого рослинного препарату «Флавоesterol-емульгель» для місцевого лікування андрогенної алопеції в умовах аптек». Екстемпоральну технологію емульгелю апробовано в умовах виробничих аптек, зокрема аптеки ТЗОВ «Іва-Фарм» № 5 «Екстемпоральна» і № 2 «Гомеопатична», ТОВ аптека «Центорія», м. Івано-Франківськ (акти впровадження від 22.01.2020 р. і 23.01.2020 р. відповідно) (дод. В.1, В.2).

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

Розроблено проєкт МКЯ на лікарський косметичний засіб «Флавоesterol-емульгель» (дод. Е).

Окремі фрагменти роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 15.01.2020 р.), кафедр промислової фармації, аптечної технології ліків НФаУ (акти впровадження від 20.01 2020 р. і 20.02.2020 р. відповідно), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 30.01.2020 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт

впровадження від 05.02.2020 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (акт впровадження від 27.02.2020 р.) (дод. Ж.1-Ж.6).

### **Особистий внесок дисертанта**

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

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

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

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

### **Апробація результатів дисертації**

Результати теоретичних і експериментальних досліджень за темою дисертації було представлено на III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012); 82-й науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю (Івано-Франківськ, 2013); V і VIII науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних

процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013, 2020); I науково-практичній конференції молодих учених і аспірантів «Молодые учёные и фармация XXI века» (Москва, 2013); II Міжнародній науково-практичній Internet-конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2014); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.» (Одеса, 2015); науково-практичній регіональній конференції «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні» (Івано-Франківськ, 2016); VII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 2016).

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

### **Публікації**

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

### **Обсяг і структура дисертації**

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



# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ В ТЕРАПІЇ АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Загальна характеристика алопеції як дерматологічного захворювання

Волосся є важливим придатком шкіри, що поряд із захисною функцією забезпечує людині зовнішню привабливість та індивідуальність. Процес випадіння волосся – фізіологічне явище, і в нормі людина щодня втрачає 80–100 волосин [121]. Ріст і розвиток волосся відбувається завдяки ВФ, які забезпечують диференціювання зроговілих клітин епідермісу і формування волосяного стержня. Процес формування нових ВФ (фаза анагену) чергується із періодом «спокою», який супроводжується відмиранням і випаданням волосся (фаза телогену); проміжний період між фазами анагену і телогену тривалістю 1–3 тижні називається катагеном. За даними літератури, у дорослих людей на волосистій частині голови близько 85 % волосин перебуває в анагені, 1 % – в катагені і 14 % – в телогені [121]. На тривалість і синхронність чергування фаз росту волосся впливає велика кількість екзо- й ендогенних факторів, серед яких: вік, стать, фізіологічний стан (період активного статевого дозрівання, вагітність, лактація тощо), пора року, гормональний фон, спосіб життя тощо [83, 127, 128]. У процесах регуляції волосяного циклу велика роль належить дермальному сосочку, тригерним зонам ВФ і численним факторам росту. Зміни у функціонуванні зазначених чинників під дією негативних внутрішніх і зовнішніх факторів призводять до порушення синхронності волосяних циклів і, як наслідок, до облісіння [7, 58, 59, 69, 121, 155].

Клінічні дані свідчать про те, що в числі звернень хворих з облісінням, близько 80–90 % становлять проблеми надмірного випадіння волосся і лише 10–20 % – захворювання шкіри голови і дефекти волосяного стержня [83, 210]. За статистикою у майже 95 % пацієнтів діагностують АА.

АА – це поліетіологічне захворювання, яке носить гормональний і спадковий характер і супроводжується прогресуючим облісінням андрогензалежних зон волосистої частини голови у осіб обох статей [24, 67, 218, 222]. Хоча більшість етіологічних факторів розвитку АА є спільними для чоловіків і жінок, проте існують відмінності у патогенезі і клінічних проявах даного захворювання залежно від статі [57, 75, 101, 102, 104].

1.1.1 Сучасні аспекти етіопатогенезу андрогенної алопеції у чоловіків. Роль чоловічих статевих гормонів у розвитку АА, а також клінічну картину андрогенного облісіння у чоловіків вперше проаналізував *Hamilton*. Він встановив, що застосування замісної терапії тестостерону пропіонатом у євнухів викликало прогресуюче облісіння, а відміна препарату супроводжувалась припиненням втрати волосся [21, 84, 108, 168, 179].

Проте сучасні дослідження показали, що суттєву роль у розвитку АА відіграють не абсолютні показники рівня чоловічих статевих гормонів, а коефіцієнт їх співвідношення з жіночими статевими гормонами. Це, насамперед, пояснюється тим, що більше 98 % тестостерону зв'язується в крові зі специфічним білком – тестостерон-естрадіолзв'язувальним глобуліном, синтез якого відбувається в печінці; при цьому, естрогени посилюють, а андрогени пригнічують процес. У зв'язаному стані тестостерон втрачає свою активність і після метаболізму в печінці виводиться нирками [57, 68, 101].

Андрогенний тип облісіння часто розвивається внаслідок генетично зумовленого порушення обміну андрогенів у шкірі волосистої частини голови і підвищення кількості і чутливості ВФ до метаболітів тестостерону [24, 52, 67, 68, 91, 179]. Сучасні дослідження і результати мета-аналізу міжнародних публікацій вказують на тісний зв'язок між модифікаціями гена AR на X-хромосомі, а також генетичного локуса хромосоми 20p11, і ризиком виникнення АА [67, 91]. Генетичні трансформації починаються після зв'язування AR ВФ з андрогенами. Сформований комплекс гормон-рецептор набуває здатності прикріплюватися до специфічних ділянок ДНК і провокувати ланцюжок реакцій, спрямованих на активацію експресії специфічних генів.

Внаслідок цього змінюється продукція специфічних білків і запускаються молекулярні механізми розвитку АА [22, 176, 187]. Процес супроводжується активним метаболізмом тестостерону в клітинах органів-мішеней (печінки, підшкірної жирової клітковини і ВФ) під дією ферментів 5 $\alpha$ -редуктази і ароматази (антагоніст 5 $\alpha$ -редуктази). 5 $\alpha$ -редуктаза сприяє перетворенню тестостерону в більш активний андроген – 5 $\alpha$ -дигідротестостерон (5 $\alpha$ -ДГТ), який проявляє вищу афінність до АР. Ароматаза діє як антагоніст 5 $\alpha$ -редуктази і сприяє зниженню рівня ДГТ у ВФ шляхом зворотної трансформації у тестостерон і естрогени [57, 84, 179]. Розрізняють дві ізоформи 5 $\alpha$ -редуктази, які кодуються різними генами: 5 $\alpha$ -редуктаза-1 і 5 $\alpha$ -редуктаза-2 [24, 103, 191]. Ізофермент першого типу часто називають шкірним, оскільки виявляють в епідермальних і фолікулярних кератиноцитах, себоцитах і печінці. Другий тип ферменту переважно присутній в репродуктивних гонадотропних органах, а також у внутрішній піхві ВФ. Важливу роль у синтезі ДГТ відіграє 5 $\alpha$ -редуктаза-1 [88, 191]. ДГТ активує сольні залози в тканинах-мішенях, проте пригнічує метаболізм у ВФ. Зв'язуючись із АР ВФ, ДГТ призводить до спазму судин, що живлять волосяну цибулину, і, як результат, фолікули термінального волосся поступово зменшуються, що призводить до трансформації довгого волосся у пушкове [68, 99, 176].

Незв'язаний ДГТ метаболізується в печінці з утворенням андростерону, андростендіону і андростендіолу. Як уже зазначалося, в клітинах печінки відбувається і біотрансформація тестостерону. Останній під дією ізофермента 5 $\alpha$ -редуктази-1 перетворюється на альдостерон і етіохоланолон, а завдяки ферменту ароматазі – трансформується в естрадіол [24, 91, 179].

Таким чином, описані вище зміни, які відбуваються у клітинах ВФ сприяють їх поступовій мініатюризації. Такі фолікули не здатні повноцінно функціонувати, тому продукують тонке пушкове волосся. Процес мініатюризації завершується редукцією ВФ і зниженням або втратою їх функціональних властивостей [24, 57, 84, 114].

На даний час існують дві концепції фолікулярної мініатюризації, які вивчаються і вдосконалюються вченими-дерматологами. Перша (традиційна) концепція пояснює мініатюризацію як своєрідний процес ремоделювання ВФ, що супроводжується онтогенетичним збільшенням кількості циклів росту і розвитку волосся. Тривалість анагену скорочується і велика кількість ВФ переходить у фазу телогену, втрачаючи волосяні стержні. Масова втрата і зниження кількості анагенових ВФ посилюється з початком латентного періоду (період затримки росту і відновлення ВФ після відмирання їх волосяних стержнів), який є продовженням фази телогену і триває від моменту випадіння волосяного стержня до початку наступного анагену [22, 84, 121, 215].

Однак, традиційна концепція не могла пояснити деякі патогенетичні ланки захворювання, зокрема клітинні механізми фолікулярної мініатюризації. Тому дана концепція була доопрацьована, а отримані результати показали, що найбільш вразливою зоною, яка піддається мініатюризації є дермальний сосочок і сполучнотканинна капсула (волосяна сумка). Процес ініціюють клітини матриксу ВФ, а до тригерних факторів належать AP, 5 $\alpha$ -редуктаза, стовбуровий фактор росту і токсичний вплив на ряд цитокінів [176, 225].

На основі накопичених знань вченими було розроблено альтернативну концепцію фолікулярної мініатюризації у разі АА. Відповідно до даної концепції, мінімальні розміри дермального сосочка спостерігаються у фазах пізнього катагену, телогену і раннього анагену. Зокрема, під час раннього анагену відбувається підвищення активності клітин дермального сосочка зумовлене інтерцелюлярними взаємодіями близько розміщених клітин матриксу і ВФ. Стимуляцію клітин матриксу до такої взаємодії забезпечують сигнали від ВФ, що визначають кінцевий результат – завершення чи зворотний процес фолікулярної мініатюризації. До того ж кількість клітин дермального сосочка, охоплених сигналом буде залежати від його інтенсивності. Якщо інтенсивність низька, тоді кількість клітин, індукованих до взаємодії буде достатньою лише для продукування пушкового волосся. Сигнали високої інтенсивності мобілізують велику кількість клітин, спроможних викликати ріст

термінального довгого волосся. Міжклітинна взаємодія полегшується двосторонньою міграцією клітин дермального сосочка і сполучнотканинної сумки ВФ. Отже, відповідно до альтернативної концепції, один і той же фолікул здатний продукувати як пушкове, так і довге волосся, залежно від стану його дермального сосочка й інтенсивності впливу на нього сигналів від ВФ. В межах одного циклу можлива повна трансформація ВФ із довгого термінального в пушковий і навпаки. Останнє твердження пояснює випадки як швидкої мініатюризації ВФ, так і досить швидкого відновлення термінального довгого волосся у окремих пацієнтів після проведеного лікування [176, 201, 206, 211, 215, 225].

Зміни зі структурними елементами шкіри волосистої частини голови, що відбуваються у разі АА, пояснюють також морфологічні дослідження. Вони показали, що першими внаслідок АА деградують інтрадермальні ВФ, в яких активно проходять процеси склерозування волоссяних сумок [211, 219]. Одночасно в сітчастому шарі дерми спостерігається формування великої кількості так званих агрегатних (подвоєних і потроєних) ВФ, які здатні продукувати лише пушкове волосся. Вчені вважають, що поява таких ВФ зумовлена порушенням проліферативного диференціювання фолікулярного епітелію на початку нового циклу анагену під дією генетичних і гормональних факторів [176, 179, 225]. Окремі дослідники висловлюють припущення, що ВФ сітчастого шару дерми з'явилися внаслідок деградації ВФ, кореневі цибулини яких закладені в гіподермі. Про це свідчить і той факт, що на межі зони росту волосся і ділянки повного облісіння сітчастий шар дерми повністю позбавлений ВФ, в той час як глибоко в гіподермі зустрічаються поодинокі кореневі цибулини здатні за сприятливих умов продукувати довге волосся [67, 215].

Прогресування АА, яке супроводжується тотальною втратою волосся, призводить до повної або часткової перебудови уражених ділянок шкіри шляхом запуску компенсаторних механізмів, спрямованих на збереження і виконання її основних функцій. Реалізація компенсаторно-приспосувальних змін здійснюється за рахунок фізіологічного розростання тканинних елементів

шкіри [59, 68, 99, 170, 222]. Процес супроводжується заміщенням в гіподермі пухкого волокнистого сполучнотканинного шару жировою тканиною, гіпертрофією переважно венозних кровоносних судин у всіх шарах шкіри, а також суттєвим збільшенням концентрації сальних залоз в сітчастому шарі дерми. Проте, навіть при повній втраті волосся внаслідок АА, в шкірі волосистої частини голови зберігаються гермінативні елементи. Вони забезпечують ріст тонкого (абортивного) волосся, матричні структури якого локалізовані в товщі сальних залоз [59, 68].

Прогресуюча мініатюризація ВФ призводить до поступового заміщення довгого волосся пушковим, що проявляється типовою картиною АА. Клінічні прояви АА у чоловіків можуть з'явитися вже після 14 років, з настанням пубертату. Проте, частіше період інтенсивного випадіння волосся припадає на 20–21-річний вік, а до 40 років облісіння набуває тотального характеру [21, 57, 84].

Вчені на чолі з *Hamilton* і *Norwood* виділила сім основних стадій облісіння у чоловіків залежно від ступеню вираження АА (табл. 1.1) і сформувала шкалу, яка описує візуальні прояви АА за чоловічим типом (рис. 1.1) [168, 192].

Таблиця 1.1

**Характеристика ступенів розвитку АА у чоловіків відповідно до шкали *Hamilton – Norwood***

Ступені облісіння за <i>Hamilton – Norwood</i>	Прояви облісіння
1	2
I	Відсутні зміни в лінії росту волосся
II	Наявні трикутні, часто симетричні, ділянки облісіння на передньо-скроневій лінії волосся
III	Незначне випадіння волосся, що проявляється появою на скронях симетричних глибоких зализин

1	2
III vertex	Спостерігається випадання волосся, здебільшого від маківки (верхівки) голови, з обмеженим облісінням передньо-скроневої лінії волосся, що не перевищує тип III
IV	Виразніша, ніж у типу III, фронтотемпоральна рецесія, що супроводжується появою осередків облісіння на лобі і маківці, які розділені поперечною смугою помірно густого волосся, з'єднаною з волосистою бахромою скроней
V	Спостерігаються осередки облісіння на верхівці голови і в передньо-скроневої зоні, які відокремлені розрідженим пасмом волосся на маківці
VI	Формування злитого осередку облісіння на передньо-скроневої і тім'яній ділянках, що супроводжується посиленням випадінням волосся.
VII	Найбільш важка форма облісіння, що супроводжується наявністю вузької смуги росту волосся у вигляді підкови, яка охоплює бокову і задню частину шкіри голови. Волосся, яке залишилося, як правило, тонке і характеризується низькою щільністю росту.
II A	Волосяний покрив охоплює корональну (вінцеву) ділянку на відстані 2 см перед зовнішнім слуховим проходом.
III A	Межа росту волосся відступила назад до точки між межею II A і рівнем зовнішнього слухового проходу.
IV A	Зона облісіння вийшла за межі зовнішнього слухового проходу, але не досягла маківки.
V A	Зона облісіння досягла маківки; при цьому, випадання волосся, супроводжується появою суцільного осередку облісіння на передньо-скроневої і тім'яній ділянках, притаманного типам VI або VII.

Відповідно до наведених у табл. 1.1 даних, можна виділили два основних сценарії, за якими проходить процес андрогенного облісіння у чоловіків. За першим сценарієм формування осередків облісіння починається в передньо-скроневої і тім'яній ділянках росту волосся. Поступово збільшуючись у площі, ділянки облісіння зрештою зливаються, утворюючи одну суцільну лисину, оточену тонкою смугою волосся на скронях і потилиці. Другий спосіб перебігу

АА супроводжується поступовим облісінням, яке починається у передньо-скроневій зоні і, в міру прогресування АА, досягає маківки й формує суцільну ділянку облісіння, як і у першому випадку [168, 192].

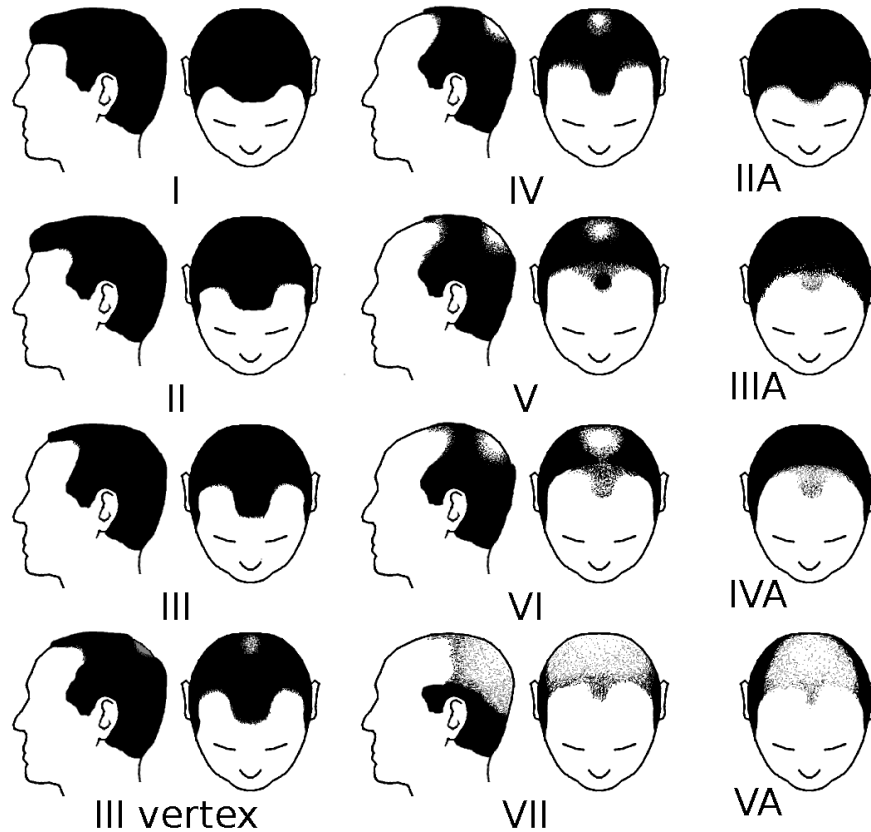


Рис. 1.1. Візуальні прояви АА у чоловіків за шкалою *Hamilton – Norwood*: I – відсутність проявів облісіння; II, II A, III A, IV A – облісіння вздовж лобної межі оволосіння; III, III v – поява М-подібних залисин на лобі і зменшення густоти волосся на тім'ї і маківці; IV – VII, VA – симетричне облісіння лобно-тім'яної зони [168, 192]

Отже, можна виділити п'ять основних послідовних етапів розвитку АА у чоловіків:

- I етап – втрата волосся вздовж лобної межі оволосіння;
- II етап – поява М-подібних залисин на лобі і зменшення густоти волосся на тім'ї чи маківці;
- III етап – прогресування облісіння на лобі і тім'ї;
- IV етап – формування злитого осередку облісіння на лобі і тім'ї;



V етап – симетричне облісіння лобно-тім'яної зони, при якому вузька смуга волосся залишається лише на скронях і потилиці [168, 192].

Діагностувати АА за появою типових осередків облісіння волосистої частини голови, зазвичай, не складно. Проте труднощі можуть виникнути на початкових стадіях втрати волосся. Останнім часом активно розробляються прогресивні методи діагностики захворювань волосся. Вони дають змогу виявити судинно-нейротрофічні зміни епідермісу, дистрофічні перетворення в клітинах епідермальних шарів ВФ і волосяного сосочка. Одним з найбільш інформативних методів ранньої діагностики АА визнано мікроскопічне відеодослідження, яке дає змогу оцінити стан ВФ і стержнів, здійснити їх заміри, визначити кількість ВФ на одиницю площі, скласти трихограму. За допомогою відеокамери можна визначити ступінь кровопостачання шкіри волосистої частини голови, активність сальних залоз, посилення пігментації ослабленого волосся, а також спостерігати появу нового волосся на місці облісіння [6, 21, 59, 91, 128].

Важливим критерієм для діагностики АА на початкових стадіях є наявність волосин різного діаметру і / або велюсних волосин, які продукуються мініатюризованим ВФ. Навколо зон кріплення такого волосся часто спостерігається поява жовтих крапель, що свідчить про підвищену активність сальних залоз у місцях найбільш сприйнятливих до облісіння [21, 99, 174, 196].

Пацієнтам, у яких виявлено АА слід пройти гормональне дослідження на визначення рівня статевих (тестостерону, естрадіолу, пролактину), тиреотропного і стероїдних (кортизону, адренкортикотропного) гормонів і їх метаболітів (ДГТ, дигідроепіандростерону, 17-оксикетостероїдів) у крові [209, 211]. Рекомендують також проведення біохімічного аналізу крові (рівень білірубіну, печінкових трансаміназ, лужної фосфатази, глюкози, білка, холестерину і ліпідних фракцій), аналізу сечі (стероїдного профілю), ультразвукового дослідження органів малого тазу, щитовидної залози, наднирників і черевної порожнини. Не останню роль у постановці діагнозу АА відіграє сімейний анамнез, до того ж ступінь облісіння різних членів однієї

сім'ї може бути різним. Висока ймовірність виникнення АА спостерігається у чоловіків, чий родичі по чоловічій лінії страждають облісінням. Зараз активно розробляються предикативні тести для ідентифікації генетичної схильності [6, 59, 211].

1.1.2 Особливості розвитку андрогенної алопеції у жінок. Розвиток АА у жінок часто є наслідком гіперандрогенії, зумовленої первинною і вторинною андрогенізацією центрального, яєникового й надниркового походження [28, 83]. Однак поява АА на фоні підвищеного рівня тестостерону спостерігається лише у 7,8 % пацієток, в той час як 6,3 % жінок з гіперандрогенією не страждають на даний тип облісіння [57, 91]. Важливу роль у розвитку АА серед осіб жіночої статі поряд з гормональними факторами, відіграють генетична схильність і вік. На думку деяких вчених, АА у жінок має аутосомно-рецесивний тип спадкування і кодується геном, відповідальним за виникнення синдрому полікістозних яєників. Рівень захворюваності і ступінь тяжкості клінічних проявів АА зростає з віком [57, 100, 147, 163, 189]. Особлива роль відводиться процесам старіння як окремих структурних елементів шкіри і її придатків, так і організму в цілому. На ранній стадії пременопаузального періоду (34–39 років) починаються гормональні перетворення, що супроводжуються підвищенням секреції ФСГ і зменшенням синтезу прогестерону [28, 57, 75, 105, 165]. Подальші зміни, зумовлені зниженням функції яєників в період пре- і постменопаузи, призводять до зменшення рівня естрадіолу, і, як наслідок, до синдрому дефіциту естрогенів. Вироблення тестостерону і андростендіолу в яєниках продовжується, а після настання менопаузи, забезпечується ще і корою наднирників [28, 57, 91].

У ВФ процеси старіння характеризуються атрофічними і дегенеративними порушеннями структури їх сполучнотканинних оболонок, гіперкератозом, зменшенням кількості і щільності волосся, а також втратою клітинами ВФ пігментоутворювальної функції [22, 58, 83, 91, 105, 165, 209].

Усі вищезазначені чинники, так чи інакше, призводять до надлишку андрогенів у тканинах організму, підвищення чутливості до них АР і

порушення метаболізму чоловічих статевих гормонів в органах-мішенях [88, 203, 217, 225].

Дія андрогенів на ВФ проявляється зміною співвідношення фаз росту і спокою волосся, зниженням тривалості анагену, зменшенням діаметру волосяних стержнів і ВФ, що їх продукують [83, 91]. У жінок провідне значення для розвитку АА має підвищення концентрації андростендіону, ДГЕА і вільного тестостерону [57, 75, 88]. У нормі близько 50–70 % тестостерону утворюється шляхом периферичної конверсії із андростендіону, решта – синтезується яйниками і наднирниками. У вільному стані перебуває лише незначна кількість тестостерону (2 %), в той час, як близько 20 % зв'язується з альбумінами, а 78 % – з глобулінами. Проте найбільш стійкий зв'язок забезпечують статеві стероїд-зв'язувальні глобуліни (ССЗГ) [84, 91, 225].

Дегенеративні зміни структурних елементів шкіри волосистої частини голови розпочинаються після зв'язування чоловічих статевих гормонів і їх метаболітів із чутливими рецепторами ВФ [91, 179, 187, 219, 225]. Зважаючи на складний патогенез АА, розвиток даного захворювання можна пояснити, трьома основними механізмами. Перший механізм, що має місце як у чоловіків, так і у жінок, реалізується на рівні клітин ВФ і волосяного сосочка шляхом трансформації тестостерону в 5 $\alpha$ -ДГТ під дією ферменту 5 $\alpha$ -редуктази. Останній після потрапляння в клітину формує «активований комплекс» з цитоплазматичним білком. Даний комплекс взаємодіє з тригерними зонами ядра, запускаючи ряд біохімічних перетворень, внаслідок яких порушується синтез протеїнів. Одночасно відбувається зменшення розмірів ВФ і поступова трансформація термінального волосся в пушкове [91, 108].

Другий механізм пояснює розвиток АА у жінок з підвищеним рівнем ароматази. Даний фермент забезпечує перетворення тестостерону в естрадіол, а дигідротестостерону – в естрон. Естрогени, що утворюються, модулюють дію андрогенів, і, як наслідок, відбувається розвиток АА по жіночому типу [108].

Третій механізм пояснює прояви «периферичного андрогенізму» і характеризується наявністю великої кількості АР в зонах облісіння. Висока

спорідненість тестостерону до АР, а також підвищена активність 5 $\alpha$ -редуктази сприяють перетворенню більшої кількості тестостерону в 5 $\alpha$ -ДГТ, порівняно з нормою. Таким чином, можна пояснити розвиток АА у чоловіків на фоні нормального рівня андрогенів у периферичній крові. У жінок, як правило, при нормальній концентрації чоловічих статевих гормонів АА не розвивається, навіть за умови наявності генетично детермінованого підвищення чутливості ВФ до андрогенів [75, 91, 101, 108 ].

Гіперандрогенія у жінок, як правило, має помірний характер і відіграє важливу роль у розвитку патологій репродуктивної системи (безпліддя, порушення менструальної функції, невиношування вагітності тощо). Суттєве підвищення активності андрогенів може призвести до дефемінізації і навіть маскулінізації. Проте, найбільш яскравою при гіперандрогенії є симптоматика зі сторони шкіри і її придатків, що супроводжується не лише надмірним випадінням волосся, але і підвищеною секрецією сальних залоз, появою акне, гірсутизмом, себореєю [28, 75, 91, 147, 207 ].

Перші ознаки АА у жінок з'являються у віці 20–30 років. Процес облісіння відбувається поступово, на відміну від чоловіків, має менш виражений дифузний характер і проявляється втратою волосся у центральній ділянці. Осередок облісіння має овальну форму, важливою рисою є відсутність облісіння над чолом і на скронях [102, 108, 147, 163]. Близько 50 % пацієнок відмічають суттєве зниження густоти волосся у тім'яній зоні. Дуже рідко трапляються випадки повного облісіння жінок з появою чоловічої лисини [28, 58,75]. Дифузний характер облісіння у жінок з АА пояснюється тим, що в них на 40 % менша кількість АР, втричі нижча концентрація 5 $\alpha$ -редуктази-1 і в шість разів більше цитохром-Р450-ароматази. Зазначені відмінності, а також інгібуюча дія прогестерону на 5 $\alpha$ -редуктазу, зумовлюють різну клінічну картину АА залежно від статі [83, 88, 91, 108].

Останнім часом в патогенезі АА важливу роль відіграють порушення вегетативної нервової системи, а саме: синдром вегетативної дистрофії, синдром гіпоталамічної дисфункції, порушення вегетативної реактивності. Не

менше значення мають емоційно-особистісні фактори, такі як виражена афективність напруження, тривожно-депресивні розлади з ускладненням міжособистісних контактів, схильність до агресії й аутизму [55, 101, 103, 159, 181]. Незалежно від статі, у хворих з АА часто відмічаються проблеми в емоційній сфері, які суттєво знижують якість життя, а саме: відчуття приреченості, тривоги і страху, зниження самооцінки, стійке незадоволення своєю зовнішністю, втрата віри в ефективність лікування, фобії, пов'язані з інтимною сферою. У таких пацієнтів облісіння посилюється внаслідок передчасного припинення терапії на фоні затяжної депресії [100, 148, 149, 150, 169, 181, 199].

Основою діагностики АА у жінок є, в першу чергу, дані анамнезу, зокрема скарги спочатку на гіпофункцію, а потім – і на гіперфункцію сальних залоз; клініки – сухість волосся і виникнення лупи на початкових етапах, у подальшому – жирної себореї, на фоні якої посилюється дифузне випадіння волосся тім'яної ділянки; гістології – виявлення гіперкератозу ВФ на ранніх етапах, дистрофія, а іноді повна атрофія ВФ, потоншення епідермісу, зменшення капілярної сітки і кількості сальних залоз в термінальний період [99, 108, 142, 147, 163, 176]. Не менш важливим при постановці діагнозу АА у жінок є визначення вмісту андрогенів, зокрема вільного тестостерону, андростендіону і ДГТ у крові. Як відомо, підвищений рівень чоловічих статевих гормонів зумовлює низка чинників, основними з яких є генетичні (расова належність, сімейні форми), фізіологічні (наприклад, у спортсменів), ятрогенні (виникають у новонароджених після прийому вагітною жінкою засобів андрогенної дії), надниркові (дефекти 20–22-десмолази, триол-дегідрогенази, 21-гідроксилази, 11-гідроксилази, 17-гідроксилази), яйникові (синдром полікістозних яйників, постоварієктомічний синдром), гіпоталамо-гіпофізарні (вторинна гіперфункція кори наднирників, що виникає при ураженні гіпоталамо-гіпофізарних структур), генетичні хромосомні аномалії, а також гіпотиреоз, цукровий діабет тощо [28, 91, 155].

Підтвердити або спростувати діагноз гіперандрогенії допоможе визначення вільного тестостерону в крові. Однак, більшість сучасних методів ґрунтуються на імуноферментному аналізі і мають погану відтворюваність. Окрім того, вони орієнтовані на встановлення «загальної фракції» андрогенів у крові. Часто застосовувані сьогодні прямі (без попереднього екстрагування) ізотопні і неізотопні методи імунологічного аналізу демонструють великі розбіжності в кількісних показниках концентрації вільного тестостерону, отриманих різними способами. Жоден із зазначених методів не забезпечує отримання достовірних даних при концентрації тестостерону нижче 10 нмоль/л. Переважна більшість сучасних тест-систем для визначення рівня загального тестостерону працюють у верхньому діапазоні значень, тоді як їх результативність у нижній межі досить невисока, що зумовлено зв'язуванням тестостерону з білками крові.

Найбільш інформативним вважається розрахунок вмісту біодоступної фракції тестостерону з урахуванням вмісту ССЗГ. Визначення вмісту статевих стероїдів доцільно проводити в період ранньої фолікулярної фази, тобто на 5–7 день менструального циклу. Для виключення гіперандрогенії достатньо визначити вміст загального тестостерону і ССЗГ. При підтвердженні діагнозу слід пам'ятати, що найчастіше до надлишку чоловічих статевих гормонів у жінок призводить синдром полікістозних яєчників, який характеризується особливою симптоматикою і клінічними проявами і потребує проведення додаткових аналізів [28, 57].

## 1.2 Обґрунтування загальної концепції і принципів лікування андрогенної алопеції

Лікування АА на сьогодні є важливим завданням дерматології, косметології і трихології і потребує попереднього ретельного обстеження

пацієнта. У випадках, коли облісіння супроводжується стійкою і виразною депресією, хворим рекомендують проконсультуватися у психотерапевта [55, 90, 170, 181]. Успіх лікування АА суттєво залежить від його проведення на ранніх етапах випадіння волосся. Найкращого результату можна досягнути лише за умов комплексної дії на основні патогенетичні ланки захворювання [6, 13, 21, 59, 69, 107, 145, 185]. Терапія АА ґрунтується на застосуванні консервативних і хірургічних методів лікування. Консервативне лікування здійснюється засобами системної і місцевої дії, що впливають на різні патогенетичні ланки захворювання, а саме: зменшення продукції андрогенів; пригнічення гонадотропної активності (зниження рівня лютеїнізувального, фолікулостимулювального й адренкортикотропного гормонів); блокування АР; підвищення продукції ССЗГ і зниження рівня вільного тестостерону; зменшення активності 5 $\alpha$ -редуктази; покращення кровообігу шкіри голови (вазоделятатори) і посилення проліферативних процесів у епідермісі [109, 126, 141, 145, 160].

Не останню роль у лікуванні початкових проявів АА відіграють загальнозміцнювальні засоби, зокрема препарати вітамінів групи В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), заліза, сірки, фітину, біотину тощо [13, 21, 52, 113, 125, 128, 182, 185, 198]. Якщо облісіння супроводжується функціональними розладами нервової системи доцільно, поряд з основною терапією, застосовувати седативні засоби, транквілізатори чи стимулятори центральної нервової системи [21, 84, 108, 160, 166].

Хірургічне відновлення волосся належить до радикальних методів лікування і здійснюється шляхом трансплантації власних здорових ВФ на уражені облісінням ділянки скальпу [21, 81].

1.2.1 Характеристика методів специфічної і неспецифічної терапії андрогенної алопеції. Ефективне лікування АА передбачає застосування методів специфічної та неспецифічної терапії, спрямованих на припинення випадіння волосся і стимуляцію ВФ. Специфічна терапія здійснюється з урахуванням етіологічних особливостей захворювання і

включає використання препаратів із антиандрогенною, судинно-розширювальною та фолікулостимулювальною дією, а саме:

- інгібітори  $5\alpha$ -редуктази природного і синтетичного походження (фінастерид, кислота лауринова,  $\beta$ -ситостерин, дутастерид);
- антиандрогени стероїдного і нестероїдного походження (спіронолактон, ципротерону ацетат, флутамід, флурідил);
- гормональні контрацептиви (ципротерону ацетат, дієногест, дроспіренон);
- засоби безпосереднього впливу на шкірний кровообіг (міноксидил, амінексил).

Лікування АА засобами з антиандрогенною активністю проводять лише після ретельної консультації і під контролем лікарів [91]. Ефективність вказаних ЛЗ визначається їх здатністю зв'язувати вільні фракції активних андрогенів, перешкоджати формуванню комплексу андроген-рецептор, підвищувати утилізацію чоловічих статевих гормонів на периферії, інгібувати дію  $5\alpha$ -редуктази [57, 81, 91, 100].

*Спіронолактон* належить до антагоністів альдостерону, що застосовується як калійзберігальний діуретик вже більше 25 років. Завдяки структурі близькій до прогестину, спіронолактон конкурентно зв'язується з АР і, таким чином, блокує ефекти ДГТ. Проте, антиандрогенна активність цього ЛЗ проявляється у дозі 50–200 мг/добу. Не варто забувати про побічні реакції спіронолактону, серед яких гіперкаліємія, артеріальна гіпотонія, у жінок – порушення менструального циклу, ановуляція, а при вагітності – ризик фемінізації чоловічого плода [60, 91, 113].

*Ципротерону ацетат* належить до синтетичних гідроксипрогестеронів з яскраво вираженою антиандрогенною й антигонадотропною активністю. Застосовують для пригнічення сексуальної агресивності у чоловіків. Механізм дії ЛЗ проявляється його здатністю зменшувати активність  $5\alpha$ -редуктази, блокувати АР і пригнічувати секрецію гонадотропних гормонів, що зумовлює зниження продукції андрогенів і естрогенів [57, 91]. Окрім того, ципротерону



ацетат виявляє глюкокортикоїдну активність: знижує секрецію адренкортикотропного гормону, внаслідок чого пригнічується виділення андрогенів корою наднирників. Початкова доза становить 10–50 мг, а максимальна – 250 мг/добу. Для лікування АА у жінок застосовують комбінації ципротерону з етинілестрадіолом і іншими оральними контрацептивами. У чистому вигляді ципротерону ацетат представлено препаратами «Андрокур-10» і «Андрокур-50» [60, 91, 113].

Потужною антиандрогенною дією володіє нестероїдний ЛЗ – *флутамід*, що шляхом заміщення АР блокує зв'язування ДГТ в органах-мішенях і, як наслідок, зупиняє процеси мініатюризації ВФ. У чоловіків зазначений ЛЗ може викликати повну резистентність до андрогенів, тому його не рекомендують використовувати особам чоловічої статі. У окремих випадках флутамід призначають місцево в невеликих дозах, попередньо змішуючи з міноксидилом. Застосування флутаміду для терапії АА обмежено в зв'язку з його потужним гепатотоксичним впливом [60, 57, 113].

*Флурідил* (Topilutamide) – антиандрогенний ЛЗ місцевої дії, який застосовується для лікування АА у чоловіків і жінок. Випускається в ампулах по 2 мл у вигляді 2 %-го спиртового розчину для наскірного застосування, під торгівельною назвою *Eucapil*® (Interpharma Praha, Чехія). Ефективність флурідилу зумовлена блокуванням АР, а також активацією росту волосся внаслідок посилення живлення і оксигенації ВФ. ЛЗ потребує тривалого застосування і виявляє вищу ефективність на ранніх стадіях облісіння за наявності життєздатних ВФ [60, 91, 113, 154].

Одним з найбільш ефективних ЛЗ системної дії є *фінастерид*, що належить до синтетичних 4-азастероїдних сполук. ЛЗ виявляє інгібуючий вплив на фермент 5 $\alpha$ -редуктазу 2-го типу, значно зменшуючи рівень ДГТ в крові. Фінастерид застосовують виключно для лікування АА у чоловіків, оскільки у жінок можливе виникнення серйозних побічних ефектів, серед яких ембріотоксичний вплив під час вагітності, порушення розвитку статевих органів і навіть фемінізація плода чоловічої статі [21, 57, 59, 113, 143].

Важливу групу ЛЗ системної дії для лікування АА у жінок представляють КОК. До складу більшості КОК входить етинілестрадіол як естрогенний компонент, який забезпечує зниження синтезу гонадотропінів, підвищує рівень ССЗГ, зменшує синтез андрогенів у яйниках [57]. Головним у виборі КОК є гестагенний компонент, який виявляє стимулювальну чи інгібувальну дію на андрогени [91]. Наприклад, гестагени другого покоління – левоноргестрел і норгестрел – володіють вираженою андрогенною активністю, в той час як гестагени останнього покоління (дезогестрел, норгестимат) проявляють мінімальну андрогенну дію. Антиандрогенний ефект виявляють ЛЗ, до складу яких в якості гестагенного компонента входить *ципротерону ацетат* (Діане-35), *дієногест* (Жанін) і *дроспіренон* (Ярина, Джаз) [60, 57, 81, 91].

*Дієногест* належить до нового класу гібридних гестагенів, що володіють вираженою антиандрогенною дією. В його хімічній структурі відсутня 17 $\alpha$ -етинільна група, притаманна похідним нортестостерону. Вказаний прогестаген поєднує в собі властивості прогестерону і норстероїдів, антиандрогенний ефект якого проявляється в пригніченні активності 5 $\alpha$ -редуктази, зниженні біосинтезу андрогенів і концентрації активного ендогенного тестостерону за рахунок посилення зв'язування андрогенів із ССЗГ [60, 91].

На початкових етапах розвитку АА застосовують лікарські і косметичні засоби місцевої дії, які здатні зменшити прояви облісіння і відновити ріст волосся. До них належать периферичні вазодилататори і засоби прямої дії на ВФ, які стимулюють ріст волосся (міноксидил, амінексил, настоянка перцю стручкового, розчин «Капсіол», лінімент перцево-камфорний, реп'яхова олія, бодяга тощо); засоби, що посилюють трофіку тканин (Пантенол, Актовегін, Солкосерил) і мікроциркуляцію (Гепаринова мазь); кремнієві сполуки для покращення структури волосся (Силокаст); стимулятори проліферації кератиноцитів (Етоній) тощо [60, 84, 59, 185].

Серед наскірних засобів для лікування АА широко застосовуються 2 %, 3,5 % і 5 % спиртові розчини *міноксидилу*. Тривалий клінічний досвід підтвердив ефективність ЛЗ з міноксидилом у терапії АА як чоловіків, так і

жінок. *Міноксидил* (піролідиніл-діамінопіримідину оксид) належить до периферичних вазодилататорів і виявляє комплексний вплив на ВФ, зокрема, покращує їх живлення, нейтралізує вплив ДГТ і знижує чутливість ВФ до нього, впливає безпосередньо на зміну фаз життєвого циклу волосся, збільшуючи тривалість анагену [23, 53, 59, 113, 143, 188]. До недоліків міноксидилу належать: посилення випадіння волосся на початку лікування і після припинення його застосування, зміна кольору і структури волосся, місцеві реакції гіперчутливості (почервоніння, свербіж, лущення шкіри волосистої частини голови) і системні побічні дії (загрудинний біль, запаморочення, зниження артеріального тиску, серцебиття, раптове збільшення маси тіла, набряки верхніх і нижніх кінцівок). Протипоказами до застосування ЛЗ є період вагітності і лактації, вік до 18 років, почервоніння, подразнення і болючість шкіри голови, наявність інфікованих виразок у ділянках інтенсивного випадіння волосся, зниження бар'єрної функції шкіри (псоріаз, екзема), а також підвищена чутливість до компонентів розчину. Окрім того, засоби на основі міноксидилу ефективні лише на початкових етапах розвитку АА, до того ж позитивні результати спостерігаються лише після 3-х місяців безперервного лікування, а стійкий результат – після 10–12-місячної терапії, у місцях повного облісіння відновлення росту практично не відбувається [53, 59, 66].

*Амінексил* (діамінопіримідину оксид) – ЛЗ, близький за структурою і механізмом дії до міноксидилу. Поряд із судиннорозширювальною дією, він сприяє закріпленню ВФ у шкірі голови внаслідок припинення втрати товщини колагенової оболонки навколо волоссяного кореня [60, 113].

На жаль, специфічна терапія не забезпечує швидкого результату, тому пацієнтам рекомендується паралельно застосовувати методики неспецифічної терапії АА, які здатні суттєво покращувати зовнішній вигляд волосся. Таке комплексне лікування здатне не лише зупиняти облісіння, але і позитивно позначається на моральному стані хворого [88, 109, 171].

Неспецифічна терапія АА включає фізіотерапевтичні методи для стимуляції ВФ, а саме: електростимуляція дарсонвалем, електрофорез із

біоактивними речовинами, голкорексфлексотерапія, дарсонвалізація, озокеритотерапія, аероіонотерапія, гальванізація, оксигенобаротерапія, вібровакуумтерапія, ультратонотерапія, електромагнітна терапія тощо [52, 59, 81, 88, 212].

Поряд із фізіотерапевтичними процедурами, застосовують масаж голови для посилення місцевого кровообігу, а також комплекси вітамінів і мікроелементів для перорального прийому (Перфектил, Вітрум б'юті, Медбіотин, Фітовал, Ревалід тощо) [59, 89, 107, 113, 125, 126].

Для підвищення регенеративного потенціалу ВФ рекомендують застосовувати ін'єкції біогенних стимуляторів рослинного і тваринного походження, а в разі їх неефективності вдаються до клітинних технологій [107, 127, 128, 212].

Серед методів клітинної терапії найбільш дієвим є використання власних клітин, зокрема плазмотерапія. Метод ґрунтується на стимуляції природного регенеративного потенціалу ВФ за допомогою насиченої тромбоцитами плазми. Отриманий аутопрепарат вводять у шкіру волосистої частини голови шляхом підшкірних або внутрішньошкірних ін'єкцій. Проведені дослідження показали, що в зоні введення тромбоцитарної плазми підвищується концентрація основних факторів росту, до яких належать трансформувальний (TGF), тромбоцитарний (PDGF), епідермальний (EGF) і фактор росту ендотелію судин (VEGF). Внаслідок стимуляції відновлювальних процесів запускаються внутрішні фізіологічні резерви, покращується клітинний і тканинний метаболізм, активізуються процеси регенерації і репарації, що в кінцевому результаті зумовлюють реструктуризацію шкіри. Недоліком методу є кошовність терапії [59, 107, 126, 128].

У разі повної редукції ВФ єдиним ефективним способом лікування АА, що забезпечує тривалий результат, є хірургічне відновлення волосся. Метод полягає в трансплантації андрогеннезалежних ВФ із потиличної і скроневої ділянок на зони облісіння. Оперативне втручання здійснюють у кілька етапів.

Кінцевий результат стає очевидним через 5–6 місяців. Проте, іноді виникають післяопераційні ускладнення, пов'язані з відторгненням пересаджених ділянок шкіри, приєднанням інфекції, появою кірок, рубців і шрамів, виникненням кровотеч, гіперемії скальпу, набряку обличчя. Для кращого приживлення трансплантованих ВФ рекомендують застосовувати метод плазмотерапії, особливості проведення якого описані вище [24, 59, 81, 88].

До альтернативних способів хірургічного лікування АА належить застосування так званих екстензорів («*extensor*» з лат. *extendo, extensum* – розтягувати, витягувати). Підготовку до операції проводять шляхом розтягування шкіри скальпу, на якій збережений нормальний ріст волосся. Під час операції на шкірі голови висікають зони уражені облісінням і натягують на їх місце попередньо підготовлені екстензори. Недоліком методу є болючість і деформація внаслідок перерозтягування шкіри скальпу під час підготовчого періоду [21].

1.2.2 Характеристика і перспективи використання рослинних композицій для терапії андрогенної алопеції. Попри значну поширеність і ефективність синтетичних засобів, їх застосування часто обмежується через високу ймовірність виникнення системних і місцевих побічних реакцій. Саме тому, широким попитом серед людей з облісінням користуються засоби на рослинній основі, що вміщують чисті БАР або їх комплекси у вигляді екстрактів, настоек, соків [12, 20, 70, 111, 115, 173, 177, 191, 194, 197, 202]. Зазначені препарати виявляють капіляропротекторну, протизапальну, регенерувальну, антиоксидантну, фолікулостимулювальну дію та ін. [108]. Найчастіше фітокомпозиції представлено у формі шампунів, розчинів для зовнішнього застосування, спреїв, лосьйонів, бальзамів-ополіскувачів, масок тощо [89, 114, 202].

Для профілактики і лікування АА часто застосовують лікарські рослини, основними БАР яких є фітостероли. Зазначені речовини належать до стероїдних сполук і проявляють антиандрогенну дію шляхом прямого інгібування 5 $\alpha$ -

редуктази, зниження концентрації ДГТ, а також блокування АР у клітинах ВФ [19, 20, 191]. Рослинами, що у значній кількості вміщують фітостероли, є пальма Сабаль, вербезина біла, гібіскус китайський, кропива дводомна, слива африканська, абрус прекаторіус, гірчак багатоквітковий, лопух великий та ін. (табл. 1.2) [19, 115, 152, 153, 156, 172, 190, 205, 216].

*Пальма Сабаль (Saw Palmetto, Serenoa repens (Bartram) Small)* – це лікарська рослина, що належить до родини пальмових – *Arecaceae*. Ростає на південному сході США (Флорида, Арканзас, Техас), зазвичай у соснових лісах або вздовж берегів, іноді також зустрічається на островах Карибського моря [19, 115, 152].

Як уже зазначалося, з лікувальною метою використовують плоди пальми Сабаль, що представляють собою темно-сині ягоди з блискучим плоским напівкруглим насінням. ЛРС вміщує близько 1,5 % олії, яка складається з фітостеролів, насичених і ненасичених жирних кислот. Вільні жирні кислоти (пальмітинова, лауринова, міристицинова, олеїнова та ін.) становлять близько 63 % олії, інша частина представлена етерифікованими стеролами, серед яких виділяють  $\beta$ -ситостерол і його глікозиди [19, 152].

Антиандрогенна дія БАР пальми Сабаль здійснюється на клітинному рівні одночасно в кількох напрямках. По-перше, фітостероли пригнічують фермент  $5\alpha$ -редуктазу, зменшуючи, таким чином, кількість ДГТ в крові. По-друге, вони блокують приблизно 50 % чутливих до ДГТ рецепторів і перешкоджають його поглинання ядрами тригерних клітин. Крім цього, БАР активізують фермент  $3\alpha$ -гідроксистероїд-дегідрогеназу, який відповідає за перетворення ДГТ у менш активну форму – андростандіол. Незв'язаний ДГТ і його метаболіти виводяться нирками шляхом первинної екскреції без впровадження у вторинні фізіологічні або патологічні каскадні механізми АА [19, 152, 190].

Наукові дослідження стверджують, що комплексна дія БАР пальми Сабаль плодів екстракту (ПСПЕ) є більш ефективною порівняно з чистим  $\beta$ -ситостеролом. Біодоступність фітостеролів суттєво вища, коли вони з'єднані з

певними жирними кислотами. Етилові ефіри  $\beta$ -ситостеролу з лауратом, лінолеатом і ліноленатом інгібують зв'язування ДГТ з АР більш ефективно, ніж відповідні некон'юговані форми. Крім цього, ненасичені жирні кислоти плодів *Serenoa repens* володіють інгібувальною дією відносно  $5\alpha$ -редуктази [19, 152, 194].

Додатковою перевагою ПСПЕ, порівняно з чистим  $\beta$ -ситостеролом, є наявність у складі глікозидів фітостеролів (фітостеролінів). Вони являють собою хімічні сполуки фітостеролів і глюкози в положенні  $3\beta$ -гідрокси групи. Фітостероліни володіють високою біодоступністю і більш ефективні в лікуванні АА [19, 194]. На відміну від ЛЗ з антиандрогенною активністю, препарати пальми Сабаль не порушують функції статевих залоз, а навпаки, застосовуються як засоби, що підвищують потенцію і лібідо. Окрім того, ЛЗ на основі *Serenoa repens* безпечні й ефективні для лікування АА як у чоловіків, так і у жінок [19, 152].

Таблиця 1.2

**Характеристика лікарських рослин, що застосовуються для профілактики й комплексного лікування АА**

Назва рослини	Сировина що застосовується	Основні групи БАР	Фармакологічна дія
1	2	3	4
<i>Пальма Сабаль</i> ( <i>Saw Palmetto</i> , <i>Serenoa repens</i> ( <i>Bartram</i> ) <i>Small</i> ), родина пальмових ( <i>Arecaceae</i> )	Плоди	1,5 % олії, що вміщує фітостероли ( $\beta$ -ситостерин), насичені і ненасичені жирні кислоти, вільні кислоти (пальмітинова, лауринова, олеїнова міристинова, кислоти тощо), етерифіковані стероли, фітостероли ( $\beta$ -ситостерин і його глікозиди)	Антиандрогенна (інгібування ферменту $5\alpha$ -редуктази, зменшення кількості вільного ДГТ, блокування рецепторів чутливих до ДГТ), протизапальна, антиоксидантна

## Продовж. табл. 1.2

1	2	3	4
<i>Вербезина біла</i> ( <i>Eclipta alba L.</i> ), родина айстрові (Asteraceae)	Висушена трава	Фітостероли, β-глікозиди ситостерину, лютеолін-7 глікозид, глікозиди тритерпенової кислоти та ін.	Стимуляція росту волосся при АА, ТА, підтримання природнього кольору волосся
<i>Гібіскус</i> <i>китайський,</i> <i>китайська</i> <i>троянда</i> ( <i>Hibiscus</i> <i>rosa-sinensis L.</i> ), родина мальвові (Malvaceae)	Листя, стебла	β-ситостерин, стигмастерол, сполуки трициклопропану	Відновлення проліферативної активності ВФ, подовження фази росту волоссяного циклу, антиандрогенна дія
	Квіти	Ціанідин диглюкозид, флавоноїди і вітаміни (тіамін, рибофлавін, ніацин, аскорбінова кислота тощо).	
<i>Слива</i> <i>африканська</i> ( <i>Prunus africana</i> ), родина розові (Rosaceae)	Кора	Ситостероли, фітостероли, ефіри жирних спиртів, таніни	Антиандрогенна, фолікулостимулю- вальна
<i>Кропива дводомна</i> ( <i>Urtica dioica L.</i> ), родина кропиви (Urticaceae)	Кореневища і корені	β-ситостерин, β- ситостерол-3-О-β- глікозид, лігніни, таніни, амінокислоти, мікроелементи	Антиоксидантна, протизапальна, трофічна, антиандрогенна
<i>Гірчак</i> <i>багатоквітковий</i> ( <i>Polygonum</i> <i>multiflorum Thunb.</i> ), родина гречкові (Polygonaceae)	Кореневища	Фітостероли (глікозиди стильбену, β-ситостерин), флавоноїди (глікозиди кверцетину), таніни, 2,3,5,4-тетра- гідроксистельбен-2-О- β-d-глікозид	В'язуча, протизапальна, капілярно-протекторна, антимікробна дія; стимуляція меланогенезу, збільшення кількості анагенових ВФ
<i>Гінкго</i> <i>дволопатеве</i> ( <i>Ginkgo biloba L.</i> ), родина гінкгові (Ginkgoaceae)	Листя	Гінкголіди А, В, С і М, флавоноїди, β- ситостерин, терпенові лактони	Вено- і капілярно- протекторна, антиоксидантна, фолікуло- стимулювальна, антиандрогенна



## Продовж. табл. 1.2

1	2	3	4
<i>Лопух великий</i> ( <i>Arctium lappa L.</i> ), родина айстрові (Asteraceae).	Корені	Ефірна барданова олія, гідроксикоричні кислоти (хлорогенова і кавова), таніни, інουλін, протеїни фітостероли	Знеболювальна, протисвербїжна, антисептична епітелізувальна, фолікуло- стимулювальна, антиандрогенна
<i>Туя західна</i> ( <i>Thuja occidentalis L.</i> ), родина кипарисові (Cupressaceae)	Насіння	Ефірна олія (0,12%), аромадендрин, т оксифолін, пініпїк-рин, пілен, пінін, дубильні речовини, смола. У складі ефірної олії є туйон, пінен, каріофілен, відрен, цедрол та ін.	Протизапальна, болезаспокійлива, протигрибкова, місцево- подразнювальна. У гомеопатії застосовують при сикозі (запалення волосяних мішечків)
<i>Софора</i> <i>вузьколиста</i> ( <i>Sophora flavescens</i> <i>L.</i> ), родина бобові (Fabaceae)	Корені	Алкалоїди (1-12%), флавоноїди, тритерпенові сапоніни	Протизапальна, протисвербїжна, антибактеріальна, фолікуло- стимулювальна, болезаспокійлива
<i>Восковниця червона</i> ( <i>Morella rubra</i> <i>Lour.</i> ), родина мірикові (Myricaceae)	Кора	Флавоноїди (ціанідин, мірицетин, кверцетин, антоціанідин)	Протизапальна, фолікуло- стимулювальна, антиандрогенна
<i>Перець чорний</i> ( <i>Piper niger L.</i> ), родина перцеві (Piperaceae)	Листя і плоди	Смола (1-2 %), жирні олії (6-12 %), крохмаль, алкалоїд піперин (5-9 %), ефірна олія (0,9-2,5 %) (каріофілен, дипентен)	Місцево- подразнювальна, фолікуло- стимулювальна, протизапальна, антиандрогенна
<i>Лютин білий</i> ( <i>Lupinus albus L.</i> ), родина бобові (Fabaceae)	Насіння	Білки, жині кислоти (ліноленова, ліолева, олеїнова, пальмітинова, арахісова, бегенова), вуглеводи (розчинні та нерозчинні волокна), вітаміни групи В, вітамін С, токофероли, мікроелементи алкалоїди	Фолікуло- стимулювальна, антиандрогенна, імуномодулююча, тонізувальна

## Продовж. табл. 1.2

1	2	3	4
<i>Клопогін гроновидний (Cimicifuga racemosa L.), родина жовтцеві (Ranunculaceae)</i>	Корені	Тритерпенові глікозиди	Протизапальна, болезаспокійлива, селективна естро- генорецепторна, антиандрогенна
<i>Авокадо (Persea americana Mill.), родина лаврові (Lauraceae)</i>	Плоди	Білки, жири вуглеводи, вітаміни (А, С, Е, К, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>3</sub> , В <sub>5</sub> ), мікроелементи (Са, Fe, Mg, Р, К, Na, Zn), флуориди	Загальнозміц- нююча, тонізуюча, гіпоглікемічна, протизапальна, протипаразитарна, антибактеріальна, регенерувальна, протигрибкова, антиандрогенна
<i>Абрус прекаторіус (Abrus Precatorius L.), родина бобові (Fabaceae)</i>	Насіння	Токсальбумин абрин (N- метил-триптофан), глікозид абрамін, гліциризин, гемагглютинін, фермент уреаза	Контрацептивна, абортивна, антиандрогенна
<i>Софора японська (Styphnolobium japonicum), родина бобові (Fabaceae)</i>	Плоди, квіти	Флавоноїди (рутин, кемпферол, кверцетин), алкалоїди, глікозиди, кислоти, ефірні олії	Венотонічна, антиоксидантна, спазмолітична, ранозагоювальна, протизапальна
<i>Материнка звичайна (Origanum vulgare L.), родина глухокропівові (Lamiaceae)</i>	Трава	Ефірна олія (тимол, сесквітерпени, вільні спирти, фітонциди)	Протизапальна, регенеративна, антимікробна
<i>Алое деревовидне (Aloe vera L.) родина лілійні (Liliaceae)</i>	Листя	Антраглікозиди (алоїн, наталоїл), ефірні олії, ферменти, смолисті речовини, амінокислоти, вітаміни	Антибактеріальна, ранозагоювальна, протизапальна
<i>Розмарин лікарський (Rosmarinus officinalis L.), родина глухокропівові (Lamiaceae)</i>	Листя	Ефірна олія (0,3-1,2%), до складу якої входять: входять α-пінен (30 %), камфен (20 %), лімонен, цинеол (10 %), борнеол, L-камфора, каріофіллен	Репаративна, протизапальна, тонізуювальна, протигрибкова, антисептична, антисеборейна

## Продовж. табл. 1.2

1	2	3	4
Іглиця шипувата ( <i>Ruscus aculeatus L.</i> ), родина холодкові (Asparagaceae)	Плоди	Флавоноїди, ефірна і жирна олії, вітаміни, мікроелементи	Венопротекторна, протизапальна, регенеративна
Женьшень ( <i>Panax ginseng L.</i> ), родина аралієві (Araliaceae)	Корені	Сапоніни, ефірна олія, алкалоїди, ферменти, пектинові речовини, вітаміни, мікроелементи	Регенеративна, імуномодулюв., тонізувальна, протизапальна
Лавсонія неколюча, син. Хна ( <i>Lawsonia inermis L.</i> ), родина плакунові (Lythraceae)	Листя	Полісахариди, фенольні глікозиди, дубильні речовини, смоли, органічні кислоти, вітаміни С і К, аліфатичні вуглеводні, органічні кислоти.	Протизапальна, антибактеріальна, репаративна, фарбувальна.

Популярною ЛРС для приготування ЛЗ і ЛКЗ проти облісіння є плоди і квіти софори японської [20, 106, 111, 115].

Софора японська або японська акація (*Styphnolobium japonicum*) – це листопадне дерево, що може сягати до 30 м заввишки і належить до родини бобових (*Fabaceae*). Батьківщиною софори вважається Китай і Японія. Культивуацію софори в Україні почали здійснювати у 1809 році у Краснокутському дендропарку. До основних груп БАР, які зумовлюють широкий спектр фармакологічної активності софори належать флавоноїди (рутин, кемпферол, кверцетин), алкалоїди, глікозиди, кислоти, ефірні олії. Софора є лідером серед інших лікарських рослин за вмістом рутину (вітаміну Р), який у значних кількостях (12–13 %, іноді – до 30 %) накопичується у пуп'янках і молодих плодах [106, 175, 194].

Завдяки багатому хімічному складу софору застосовують у народній медицині для приготування настоїв, відварів, примочок, мазей, полоскань. У фармацевтичній практиці широко використовують настойку софори у разі виникнення гнійно-запальних захворювань шкіри (ран, опіків, трофічних виразок); для лікування і профілактики кровотеч різного походження; проти

стенокардії, гіпертонічної хвороби, виразкового коліту, сечокам'яної хвороби. У косметології розведена з водою настоянку застосовують для лікування облісіння шляхом нанесення на волосисту частину голови. Місцеве застосування настоянки забезпечує капілярозміцнювальну, венотонічну, регенерувальну, фолікулостимулювальну дію. Після втирання у волосисту частину шкіри голови покращується живлення ВФ, зменшується ламкість і проникність кровоносних судин, прискорюється ріст волосся завдяки фолікулопротекторній дії [106, 115]. Настоянка плодів софори японської входить до складу розчину для нашкірного застосування «Аллотон» (ВАТ «Лубнифарм», Україна).

### 1.3 Обґрунтування вибору лікарської форми для дерматологічного застосування проти андрогенної алопеції

Під час вибору ЛФ для дерматологічного застосування важливо враховувати здатність проникати в глибокі шари шкіри, можливість уведення АФІ і ДР з різними фізико-хімічними властивостями, забезпечення належних споживчих (зручність нанесення і легке видалення чи змивання з волосся) і гігієнічних функцій (пом'якшення, зволоження, надання блиску та ін.) [2, 11, 92].

Трансдермальний шлях застосування ЛКЗ вважається одним із найбільш перспективних, оскільки забезпечує адресну доставку БАР до місця ураження, сприяє підтриманню постійної їх концентрації у крові, забезпечує швидку дію, відсутність ефекту першопроходження і метаболізму в печінці, порівняно з пероральними препаратами, а також зменшує ризик кумуляції і виникнення місцевих і системних побічних реакцій. Актуальність використання трансдермальних ЛФ для лікування облісіння пояснюється тим, що вони, завдяки своїй високій проникності, здатні усувати не лише косметичну, але й дерматологічну проблему, тобто діяти на рівні ВФ, які розташовані в гіподермі [15, 220]. Широкий асортимент ЛКЗ, що найчастіше застосовуються проти

облисіння, представлений засобами для нашкірного нанесення – масками, бальзамами, лосьйонами, косметичними оліями, кремами, гелями, шампунями тощо. Зазначені ЛКЗ, як правило, відповідають вимогам стабільності, безпечності, споживчих характеристик, проте, не завжди забезпечують належну біодоступність і ефективність у разі нашкірного застосування, проявляючи свою дію лише на рівні епідермісу.

Ключовими факторами, що впливають на біодоступність дерматологічних ЛЗ є анатомо-фізіологічні властивості шкіри, хімічна будова і розміри молекул БАР, природа основи-носія. У трансдермальних ЛФ молекули БАР повинні бути нейтральними, щоб не перешкоджати проникненню через гідрофобний роговий шар і володіти гідрофільно-ліпофільними властивостями, щоб розчинятися в гідрофобному шарі епідермісу і гідрофільній дермі. Розмір молекул БАР не повинен перевищувати 600 Дальтон [220].

Ступінь проникнення БАР із трансдермальних ЛФ зростає за наявності на шкірі пошкоджень. Це зумовлено руйнуванням шкірно-епідермального бар'єру, представленого роговим шаром і водно-ліпідною оболонкою, які формують основну перешкоду на шляху фізичних, хімічних і мікробіологічних чинників. Забезпечити глибинну дію ЛКЗ, не порушивши цілісності шкіри, можна лише застосувавши як носій БАР основу, що має високу спорідненість із водно-ліпідним шаром епідермісу [15, 144]. Саме такою властивістю наділені емульсійні системи I-го роду, в яких олійна дисперсна фаза рівномірно розподілена у гідрофільному дисперсійному середовищі. Однак для забезпечення стабільності, до складу емульсій I-го роду необхідно вводити велику кількість сильних емульгаторів [77, 80, 110]. Тривале і часте використання вказаних речовин у складі дерматологічних засобів може викликати місцеве подразнення, руйнування шкірно-епідермального бар'єру і навіть зумовити розвиток системних побічних реакцій. Щоб уникнути вищезазначених проблем і отримати стабільну емульсійну ЛФ, до складу гетерогенної системи, поряд з емульгаторами I-го і II-го роду, актуально додавати розчини високомолекулярних сполук (ВМС). ЛФ, що утворюється, є

емульгелем, в якому гідрофобна фаза представлена олійним розчином БАР, а гідрофільне дисперсійне середовище є розчином гелеутворювача з водорозчинними активними компонентами. Поєднання емульсії і гелю забезпечує не лише високу біодоступність ЛКЗ, але і стабільність за мінімальних концентрацій емульгаторів [158, 195].

Отже, емульгель як ЛФ для місцевого застосування, має низку переваг:

- можливість поєднання гідрофільних і гідрофобних АФІ в одному препараті;
- кращі структурно-механічні і споживчі властивості порівняно зі звичайною емульсією чи гелем;
- висока стабільність за мінімальних концентрацій емульгаторів;
- процес виготовлення не потребує високих енергетичних затрат;
- безпосередня дія на місце ураження;
- відсутність метаболізму першопроходження через печінку;
- відсутність подразнювальної дії на органи шлунково-кишкового тракту;
- висока спорідненість із тканинами шкіри, і як наслідок, висока біодоступність;
- можливість застосування АФІ з коротким періодом напіврозпаду і вузькою терапевтичною дією;
- підвищення комплаєнсу пацієнтів у разі самолікування;
- можливість швидкого припинення застосування ЛКЗ за необхідності [158, 195, 220].

Таким чином, на підставі даних аналізу літературних джерел обґрунтовано актуальність розробки ЛКЗ у формі емульгелю з ПСЕС і СЯН для дерматологічного застосування проти АА.

## РОЗДІЛ 2

### ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ, ОБ'ЄКТІВ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методологія фармацевтичної розробки і контроль якості лікарського косметичного засобу для дерматологічного застосування проти андрогенної алопеції

Розробка ЛКЗ потребує ретельного підбору АФІ / ЛЗРП і ДР для забезпечення максимального терапевтичного ефекту і мінімізації побічних реакцій. Метою дисертаційної роботи було теоретичне й експериментальне обґрунтування складу і технології ЛКЗ із пружно-пластичним дисперсійним середовищем для наскірнього застосування проти АА. На першому етапі дослідження здійснювали обґрунтування і вибір ЛЗРП у складі ЛКЗ. Провівши аналіз літературних джерел і узагальнивши дані про етіологію і патогенез АА, як ЛЗРП було обрано ПСЕС і СЯН [106, 205-216]. Для встановлення актуальності розробки ЛКЗ було проведено маркетингові і соціологічні дослідження (рис. 2.1) [34, 120, 134].

На наступному етапі проводили вибір оптимального складу емульгелевої основи. Відомо, що основа є носієм АФІ / ЛЗРП і впливає на біодоступність, стабільність, фармакологічну ефективність і споживчі властивості м'яких ЛФ. Критеріями вибору раціональної основи-носія були індиферентність, нешкідливість, стабільність, висока пенетрувальна здатність, належні консистентні властивості, легкість нанесення і змивання водою, відсутність подразнення і дискомфорту після застосування (рис. 2.2).

Важливим етапом розробки нових ЛЗ є визначення оптимальної концентрації АФІ / ЛЗРП і ДР (консервантів, антиоксидантів). Вони забезпечують належну стабільність і мікробіологічну чистоту ЛКЗ у процесі зберігання. Вибір концентрації ЛЗРП і ДР здійснювали, враховуючи їх вплив на рН, колоїдну і термостабільність, структурну в'язкість із застосуванням мікробіологічних, біологічних і біофармацевтичних методів досліджень (рис. 2.2).

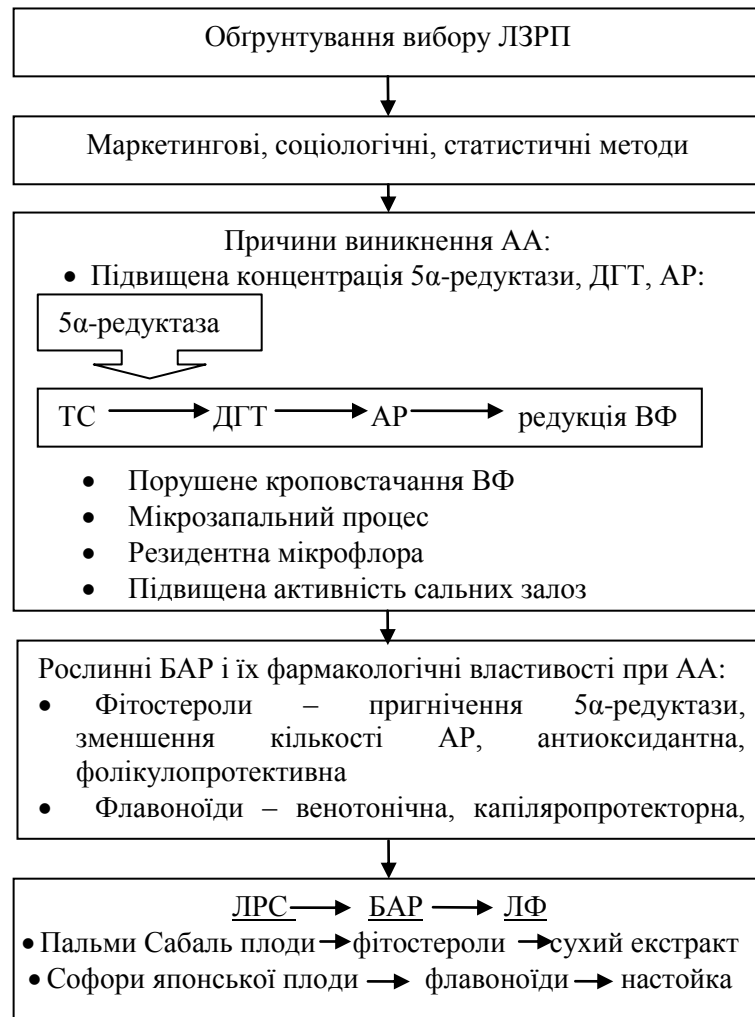


Рис. 2.1. Методологія вибору ЛЗРП у складі емульгелю

Наступним етапом дослідження був вибір оптимальної технології емульгелю. Основними технологічними параметрами, що впливають на якість і стабільність м'яких ЛФ є порядок змішування фаз, температурний режим приготування, швидкість і тривалість емульгування. Для вибору раціональної технології у досліджуваних зразках визначали ступінь дисперсності масляної фази, структурну в'язкість і рН (рис.2.2).

Важливою вимогою до ЛФ із пружно-пластичним дисперсійним середовищем є якість і стабільність під час застосування і зберігання. У розробленому ЛКЗ проводили контроль органолептичних (колір, запах, однорідність), фізико-хімічних (ідентифікація і кількісне визначення БАР, реологічні параметри, колоїдна- і термостабільність, рН) і мікробіологічних показників (ефективність консервантів, МБЧ). На підставі отриманих результатів визначали оптимальні умови і термін зберігання (рис. 2.2).



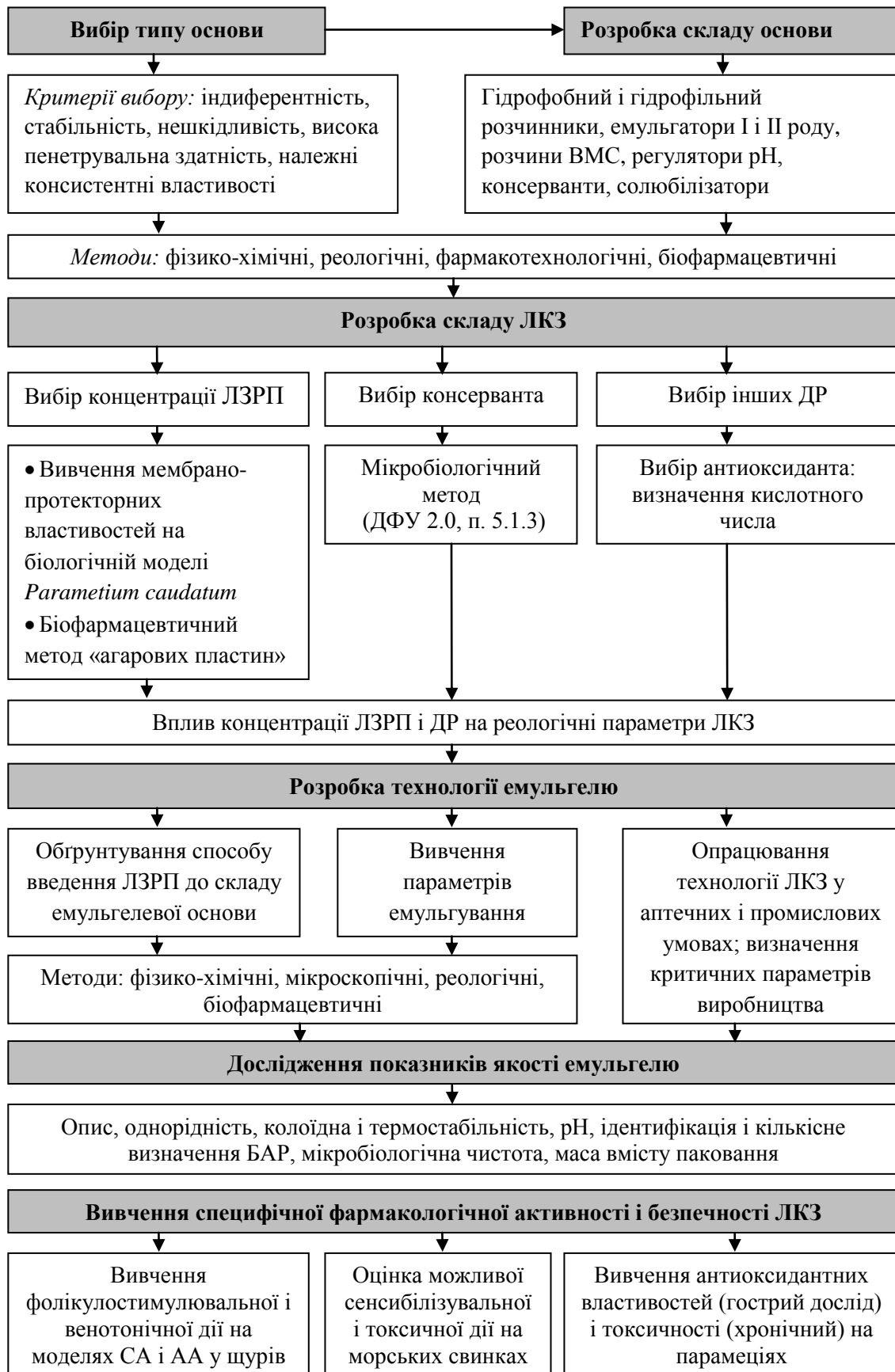


Рис. 2.2. Методологія фармацевтичної розробки емульгелю з ПСЕС і СЯН для профілактики та лікування АА

Невід’ємною частиною досліджень з розробки м’яких ЛФ для дерматологічного застосування є доклінічні випробування, які включають вивчення специфічної фармакологічної активності і безпечності розробленого ЛКЗ порівняно з уже відомими і застосовуваними у клінічній практиці ЛЗ. Зазначені дослідження дають можливість об’єктивно оцінити фармакологічну ефективність і прогнозувати клінічну цінність розробленого ЛКЗ.

Застосування комплексного методологічного підходу і дотримання послідовності у виконанні досліджень сприяє розробці вискоелективних, безпечних, стабільних ЛКЗ для профілактики і лікування АА [96, 117, 118]. Водночас, обмеженість асортименту ефективних та економічно доступних ліків для терапії АА підтверджує актуальність розробки нових препаратів проти цієї форми облисіння і дає змогу прогнозувати високу перспективність їх впровадження у вітчизняну фармацевтичну і медичну практику [9, 34, 38, 46, 120, 123].

## 2.2 Об’єкти дослідження

2.2.1 Характеристика лікарських засобів рослинного походження. Пальми Сабаль екстракт сухий (*Saw palmetto extractum siccum*, син. *Sabalıs serrulatae extractum siccum*) (ЄФ 6.0, ст. 2864–2865) отримують із плодів рослини *Serenoa repens* (*W. Bartram*) *Small* (син. *Sabal serrulata* (*Michaux*) *T. Nuttal ex Schultes & Schultes*) родини *Arecaceae*. Він має вигляд дрібнодисперсного порошку світло-жовтого кольору і володіє характерним запахом. Практично нерозчинний у воді, гліцерині, у водно-спиртових розчинах і жирних оліях розчиняється частково. Основні БАР представлено жирними кислотами (не менше 80 % загального вмісту, з них лауринової кислоти – 23 %), фітостеролами (загальна кількість – 0,2 %, з них  $\beta$ -ситостерину – 0,1 %). Для виконання дисертаційної роботи використали екстракт виробництва «Hangzhou Greensky Biological Tech Co. Ltd», Китай.

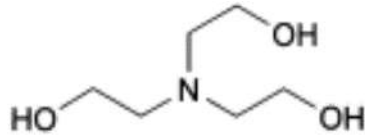
Софори японської настойка (*Sophorae japonicae tinctura*) (реєстраційне посвідчення № UA/0366/01/01 від 13.03.2018) – прозора рідина бурого кольору зі своєрідним запахом; під час зберігання допустиме утворення осаду. Один флакон містить настойки плодів софори японської (*Sophorae japonicae L. fructus*) (1:2) – 40 мл (допоміжна речовина – спирт етиловий 48%). БАР плодів софори японської (рутин, софорозид, геністеїн, кемпферол, кверцетин та інші речовини), забезпечують протизапальну і трофічну дію ЛЗ, зміцнюють стінки судин і зменшують їх ламкість. Виробник: ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна [26, 44].

Олія насіння гарбуза (*Cucurbitae semina oleum*) (реєстраційне посвідчення № UA/7818/01/01 від 11.01.2018) – масляниста рідина зеленувато-бурого кольору, з характерним запахом гарбузового насіння. Допускається наявність осаду. Один флакон містить олії насіння гарбуза 50 мл або 100 мл. Препарат вміщує комплекс БАР насіння гарбуза (каротиноїди, токофероли, фосфоліпіди, фосфатиди, флавоноїди, вітаміни В1, В2, С, Р, РР, F, ненасичені, поліненасичені, напівнасичені жирні кислоти: пальмітинову, стеаринову, олеїнову, ліноленову, лінолеву, арахідонову), що зумовлюють антиоксидантну, протисклеротичну, протизапальну дію. Виробник: ПАТ «Лубнифарм», м. Лубни, Україна [208, 44].

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин. Для забезпечення оптимального складу і раціональної технології розроблюваного емульгелю були використані ДР, дозволені до медичного застосування [45].

Вода очищена (*Aqua purificata*, ДФУ 2.0, Том 2, ст. 129–132) – прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху. Брутто-формула:  $H_2O$ ; молекулярна маса: 18,02; рН: (5,0–7,0) [42]. Вода очищена – це вода для приготування лікарських засобів, крім тих, які мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших зазначень і дозволів компонентного уповноваженого органу. Отримують із води питної дистиляцією, іонним обміном або будь-яким іншим підходящим способом [42].

Триетаноламін (*Trolaminum, Ph Eur; Triethanolamine, BP; Trolamine, USPNF*); 2,2',2''-Nітрилотріетанол (CAS № 102-71-6) – в'язка, безбарвна або блідо-жовта рідина зі слабким запахом аміаку, головним чином містить 2,2',2''-нітрилотріетанол, 2,2'-іміновісетанол (діетаноламін) і в невеликій кількості 2-аміноетанол (моноетаноламін).



Молекулярна маса: 149,2. Брутто-формула:  $C_6H_{15}NO_3$ . Властивості: дуже гігроскопічна речовина, вміст води становить 0,09 %; рН 10,5 (0,1 N розчин); відносна густина за 20 °С – (1,120–1,130) г/см<sup>3</sup>; розчинна (за 20 °С) у воді, ацетоні, метанолі, тетрахлорвуглецю, бензині (1:24), етері (1:36). Триетаноламін використовують у виробництві ЛЗ для наскірного застосування (гелів, кремів, емульгелів) з метою нейтралізації карбополу [40, 45].

Бутилгідрокситолуол (*Butylhydroxytoluene (PhEur); Butylated Hydroxytoluene (BP, USP); Butylhydroxytoluenum*) (ДФУ 2.0, Том 2, ст. 106) – кристалічний порошок білого чи блідо-жовтого кольору з характерним запахом фенолу. Хімічна назва 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol (CAS № 128-37-0).

Молекулярна маса: 220,35. Брутто-формула:  $C_{15}H_{24}O$ . Властивості: порошок практично не розчиняється у воді, гліцерині, пропіленгліколі, розчинах лугів і розведених розчинах мінеральних кислот; легко розчиняється в ацетоні, бензині, етанолі (95 %), етері, метанолі, толуені, жирних і мінеральних оліях. Несумісний із сильними окисниками (пероксидами, перманганати), солями заліза. Застосовується як антиоксидант і стабілізатор у складі лікарських і косметичних засобів [40, 42, 45].

Карбомери (карбополи) (*Carbomera, Ph Eur, Carbomer, USPNF, Carbomers, BP*) – являють собою дрібні пухкі гігроскопічні порошки білого кольору, слабкислої реакції з розміром часток (2–7) мкм. Належать до групи синтетичних високомолекулярних полімерів акрилової кислоти, зшитих аліловим етером сахарози або пентаеритриту. Після нейтралізації водних

розчинів карбомерів утворюються прозорі гелі з високою структурною в'язкістю, яка залежить не лише від рН дисперсної системи, але і від природи основи, що використовується для нейтралізації (триетаноламін, трометамол) [40, 45].

Карбомери широко використовують у фармацевтичній практиці для виготовлення різноманітних лікарських і косметичних засобів. Гелі на основі карбомерів безбарвні, прозорі, володіють високою в'язкістю за низьких концентрацій полімеру; термостабільні; стійкі до мікробної контамінації; сумісні з багатьма БАР / АФІ; гіпоалергенні; легко наносяться і видаляються з поверхні шкіри тощо [40, 45]. Залежно від призначення, молекулярної маси й особливостей структури, карбомери класифікуються за марками (Carbopol ETD 2020, 934, 974, 940, 941, 1342, 980, 981, Ultrez 10) [40, 45]. У більшості марок карбомерів час набухання становить більше 50 хв, за винятком карбополу Ultrez 10, який набухає за 5 хв. Ураховуючи цю перевагу, для виконання дисертаційної роботи застосовували карбопол Ultrez 10 (Бельгія) – білі дрібні аморфні пластівці без запаху.

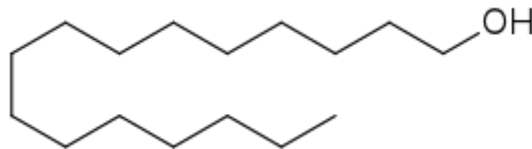
Натрію альгінат (*Natrii alginas, Ph Eur; Sodium Alginate, BP*) – білий або світло-коричневий із жовтим відтінком порошок. Повільно розчиняється у воді, урворюючи в'язкий колоїдний розчин; практично не розчинний у 96 % етанолі; рН 1 % р-ну – 6,5–7,0. Джерело отримання: із морських бурих водоростей (родина *Phaeophyceae*) роду Ламінарія (*Laminaria*) [40, 45].

Ксантанова камедь (*Xanthani gummi, Ph Eur; Xanthan Gum, BP*) – сипкий білий або кремовий порошок без запаху. Розчинний у холодній і гарячій воді з утворенням гелеподібних розчинів; практично не розчиняється в етанолі та етері; рН 1% водного р-ну – (6,0–8,0) [40, 45].

Мигдаль амфоацетат натрію (ПАР з олії солодкого мигдалю) (*Sodium Almond Amphoacetate*) – в'язка жовтувата рідина зі слабким запахом.

Властивості: легко розчиняється у воді, розчиняється в олії; рН 5 % р-ну – (6–8). Сумісний з аніонними, катіонними й неіоногенними ПАР [40, 45].

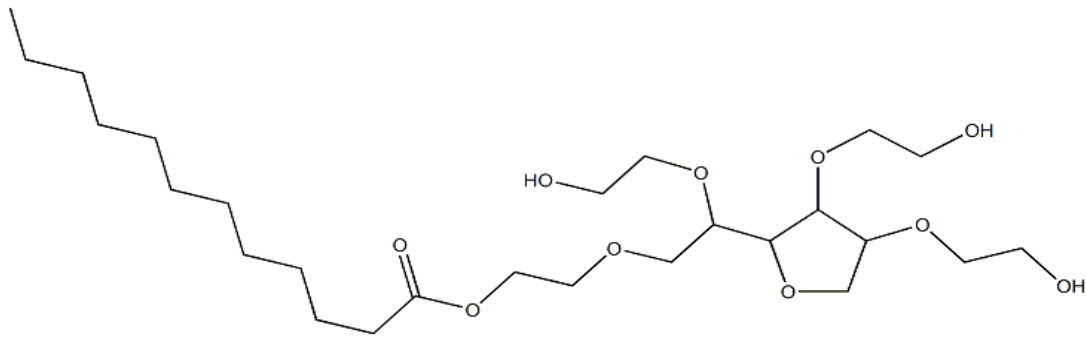
Цетиловий спирт (син. Кродакол, Ліпокол С, пальмітиловий спирт та ін.) (*Alcohol cetylicus Ph Eur; Cetyl alcohol (BP, USP NF), Cetanol, JP*) – білі воскові пластівці, гранули, грудки зі слабким специфічним запахом і смаком. Молекулярна маса: 242,44. Брутто-формула  $C_{16}H_{34}O$ .



Властивості:  $T_{\text{кип}}$  – (316–344) °С (344 °С – для чистої речовини), щільність – 0,908 г/см<sup>3</sup>,  $T_{\text{пл}}$  – (45–52) °С (49 °С – для чистої речовини). Легко розчиняється в етанолі (95 %) і етері; практично не розчиняється у воді, з підвищенням температури розчинність зростає. Змішується з розтопленими жирами, твердим і рідким парафіном й ізопропіловим мірикатом. Цетиловий спирт зберігає стабільність за наявності кислот, лугів, світла й повітря. Отримують шляхом естерифікації і гідрогенлізу жирних кислот або методом каталітичної гідрогенізації тригліцеридів, отриманих із олії кокосового горіха або жиру.

Має водопоглинальні властивості, завдяки яким використовується в емульгаторах типу вода/олія, поглинає (40–50) % води (за масою). Завдяки емульгувальним властивостям дозволяє зменшити кількість ПАР, що використовується; збільшує в'язкість емульсії типу вода/олія, підвищує їх стабільність. Використовується головним чином як емульгатор, загущувач у лікарських і косметичних препаратах для місцевого застосування [40, 45, 214].

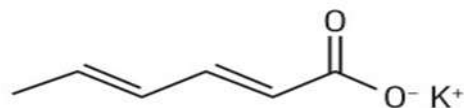
Полісорбати (твіни) – естери поліоксиетиленсорбітану і жирних кислот. Полісорбат 20 (Поліоксиетилен 20 сорбітанмонолаурат CAS № 9005-64-5) – прозора, безбарвна, в'язка рідина без запаху.



Брутто формула  $C_{58}H_{114}O_{26}$ . Молекулярна маса: 1128. Властивості: кислотне число не більше 2,0; структурна в'язкість за 20 °С – 400 мПа·с; густина (20 °С) – 1,1 г/см<sup>3</sup>; рН 5%-го водного розчину – (6,0–8,0); розчиняється у воді й етанолі, не розчинний у мінеральних і рослинних оліях. Отримують шляхом метоксилювання сорбітану перед додаванням лауринової кислоти.

Завдяки хімічній індиферентності, низькій токсичності і великій хімічній стійкості, твіни є незамінними допоміжними речовинами у фармацевтичній технології. Застосовуються як емульгатори у виробництві емульсій типу олія/вода, стабілізатори, розпушувачі, зволожувачі у лікарських і косметичних препаратах [40, 45].

Калію сорбат (*Potassium Sorbate*, ВР, PhEur, USP-NF) – білий кристалічний порошок або гранули зі слабким характерним запахом.



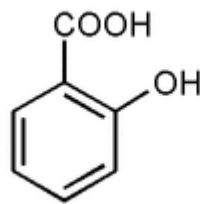
Хімічна назва – Potassium 2,4-Hexadienoic acid potassium salt (CAS № 24634-61-5). Брутто-формула:  $C_6H_7O_2K$  [590-00-1]; молекулярна маса: 150,2. Уміст у перерахунку на безводну речовину становить 99,0–101,0 %. Властивості: розчинний в ацетоні, етанолі (95 %), пропіленгліколі, воді; дуже малорозчинний у хлороформі, етері, кукурудзяній олії; практично нерозчинний у бензолі. Завдяки вираженим антибактеріальним і протигрибковим властивостям калію сорбат використовують як консервант (конц. 0,1–0,2 %) у препаратах місцевої і системної дії [146].

Лавандова олія (*Lavandulae aetheroleum*) (ДФУ 2.0, Том 3, ст. 368–370) – прозора, безбарвна або блідо-жовтого кольору рідина, має складний запах, який нагадує запах ліналілацетату. Ефірну олію отримують із квітучих верхівок *Lavandula angustifolia* Mill. (*Lavandula officinalis* Chaix) методом перегонки із водяною парою. Властивості: показник заломлення – від 1,455 до 1,466; відносна густина – від 0,878 до 0,892 г / см<sup>3</sup>; кислотне число – не більше 1,0; оптичне обертання – від –12,5 до –6 [43].

Саліцилова кислота (*Acidum salicylicum*) (ДФУ 2.0, Том 2, ст. 581–582) – білі або безбарвні голчасті кристали, білий дрібнодисперсний кристалічний порошок, солодкувато-кислого смаку.

Хімічна назва – 2-гідрокси-бензолкарбонова кислота.

Брутто-формула: C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>; молекулярна маса: 138,1;



Уміст у перерахунку на суху речовину становить не менше 99,0 % і не більше 100,5 %. Властивості: розчинна у киплячій воді, мало розчинна у холодній воді, легко розчинна в етанолі (96 %), помірно розчинна в метиленхлориді [42]. Фармакологічна дія – антисептична, подразнювальна, кератолітична, відволікальна. У складі ЛКЗ місцевої дії застосовують як консервант.

## 2.3 Методи досліджень

2.3.1 Фізичні, фізико-хімічні і фармакотехнологічні методи досліджень. Контроль якості зразків емульгелю проводили відповідно до рекомендацій і методик, наведених у ДФУ 2.0, Том 1, розділи «Лікарські рослинні засоби», ст. 1034, «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування», ст. 1098–1100 [41]. Додатково застосовували деякі методики,



наведені в ДСТУ 4765 : 2007 «Креми косметичні. Загальні технічні умови» [50]. У зразках розробленого ЛКЗ проводили контроль таких показників: опис, однорідність, стабільність, ідентифікація, кількісне визначення, мікробіологічна чистота, біодоступність, реологічні параметри, колоїдна- і термостабільність, рН [41].

Опис (ДСТ 29188-91, ДФУ 2.0). Здійснювали контроль органолептичних властивостей зразків ЛКЗ, визначали колір, запах, консистенцію та ін. Для цього на предметне скло наносили мазки досліджуваного ЛКЗ товщиною (2–4) мм і переглядали їх із використанням кольорових стандартів [50]. Колір, запах і консистенція досліджуваних зразків мають відповідати встановленим вимогам і не має бути ознак нестабільності – розшарування, знебарвлення, викристалізації твердих речовин, випотівання, виникнення неприємного запаху, мікробного забруднення [43].

Визначення однорідності. Однорідність ЛКЗ визначали, керуючись методикою ДФУ 2.0, Том 3, ст. 715. Чотири проби досліджуваних зразків масою (0,020–0,030) г кожна, поміщали на предметне скло (по дві проби на одне скло) і міцно притискали другим предметним склом до утворення плям діаметром приблизно 20 мм. Отримані проби переглядали на відстані 30 см від очей неозброєним оком. Однорідним уважали зразок, якщо у всіх 4-х пробах були відсутні видимі частки, сторонні включення і ознаки розшарування. Якщо одна з проб давала негативний результат, випробування додатково здійснювали ще на восьми пробах, одночасно всі проби повинні витримувати тест [43].

Визначення термостабільності (ДСТУ 4765 : 2007). Дослідження термостабільності проводили на п'яти зразках ЛКЗ, кожен із яких поміщали в скляні пробірки діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки із зразками в кількості (8–10) мл термостатували (термостат марки ТС-80 МГ) за температури  $(42,5 \pm 2,5)$  °С протягом 7 діб. Потім на 7 діб зразки переносили у холодильник із температурою  $(6 \pm 2)$  °С. Після цього 3 доби пробірки витримували за кімнатної температури. Результат оцінювали візуально: якщо в

жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок уважали стабільним [50].

Визначення колоїдної стабільності (ДСТУ 4765 : 2007). Для визначення колоїдної стабільності використовували лабораторну центрифугу Т 62 і набір з 2 пробірок, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню. Пробірки наповнювали досліджуваними зразками на 2/3 об'єму (приблизно 9 г) таким чином, щоб маси пробірок з препаратом не відрізнялись більш, ніж на 0,02 г, і зважували з точністю до 0,01 г. Потім пробірки переносили у водяну баню за температури  $(42,5 \pm 2,5)$  °С на 20 хв. Після цього їх центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об / хв. Стабільними уважалися зразки, які після центрифугування залишилися однорідними. Якщо хоча б у одній із пробірок спостерігалось розшарування зразка або виділення осаду, аналіз здійснювали повторно з новими порціями. Зразок уважався нестабільним, якщо при повторному тесті була хоча б одна пробірка із розшаруванням [50].

Визначення структурно-механічних властивостей. Для вивчення структурно-механічних властивостей емульгелю застосовували *метод ротаційної віскозиметрії* (ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.2.10, ст. 58–60) [41, 74, 79]. У дослідженнях використовували ротаційний віскозиметр Брукфільда MYR VR300, модель V2R, виробник Viscotech Hispania. Прилад укомплектований 7 вимірювальними дисками, має 21 швидкість обертання (від 0,1 до 200 об / хв). Робота віскозиметра Брукфільда ґрунтується на обертанні шпинделя, попередньо зануреного у досліджуваний зразок. На діапазон вимірів віскозиметра у сантипуазах або паскалях на секунду впливають розмір, форма і швидкість обертання шпинделя, контейнер, в якому він обертається, і ширина діапазону крутильних моментів калібрувального приводу.

Реологічні параметри експериментальних зразків (структурну в'язкість, напругу зсуву, швидкість зсуву) визначали за температури 20 °С, шпиндель

SC4-21 для камери об'ємом 8,3 мл. У камеру наповнену досліджуваним зразком у кількості 8,3 мл опускали шпindel і вмикали прилад [48, 54, 63].

Визначення *структурної в'язкості*  $\eta$  (мПа·с) досліджуваних зразків проводили за методикою ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.2.8, ст. 56–57 [41].

Показники *напруги зсуву*  $\tau$  (Па або Н/м<sup>2</sup>) і *швидкості зсуву*  $D\dot{\gamma}$  (с<sup>-1</sup>) вимірювали шляхом збільшення числа обертів шпинделя від 20 до 100 об / хв, а після досягнення постійних показників при максимальному обертанні, зменшували швидкість обертання шпинделя.

Потенціометричне визначення рН. Для визначення рівня рН досліджуваних зразків використовували методику ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.2.3, ст. 51–53 [41]. Дослідження проводили за допомогою приладу «рН–150 МИ» і скляного комбінованого електрода «ЭСК–1063». Як буферні розчини застосовували 0,05 М розчин калію гідрофталату (рН = 4.01) і суміш розчинів: 0,0087 М розчин калію дигідрофосфату і 0,0303 М розчин натрію гідрофосфату (рН = 7.41). Перед дослідженням прилад калібрували відповідно до інструкції виробника і вимог статті 2.2.3 ДФУ 2.0 [41].

Вимірювання рН проводили за температури 25 °С. Для дослідження 1 г препарату відважували у скляний стаканчик, додавали 10 мл води і ретельно перемішували протягом (5–10) хв до отримання однорідної рідини. Тест проводили 5 разів із новими порціями експериментальних зразків [41].

Визначення ступеня дисперсності і лінійних розмірів дисперсної фази емульсійних і суспензійних систем проводили методом оптичної мікроскопії (ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.9.37, ст. 481–483), використовуючи мікроскоп «Delta Optical Genetic Pro» із вмонтованою камерою (об'єктив 40/0,65 160/0.17; окуляр WF 10×/18) [41].

Для визначення брали наважку 0,05 г із середньої проби приготуєаних емульгелевих основ і зразків емульгелю і переносили на предметне скло. Потім скельця тримали над водяною банею для розплавлення основи, додавали краплю 0,15 % розчину метиленового синього і перемішували. Зразок

накривали покривним склом, фіксуючи його шляхом легкого натискання, розглядали під мікроскопом і фотографували. Невелику кількість порошку ПСЕС змішували із відповідними рідинами, після чого наносили на предметне скло тонким шаром. Обробку фотографій здійснювали за допомогою програмного забезпечення Scope Photo (version 3.0.12.498).

Біофармацевтичні дослідження. З метою оцінки ступеня вивільнення БАР із основ / зразків емульгелю застосовували метод дифузії в агар. До 100 г 2 % агарового гелю додавали 5 % водного розчину заліза (III) хлориду (10 %). В чашки Петрі двома порціями по 10 і 15 мл розливали агаровий гель. Коли перша порція агару застигала на його поверхню поміщали 3 скляні циліндри (зовнішній діаметр 8 мм, висота до 10 мм) і заливали другий шар. Після застигання агару, циліндри виймали й у чарунки вносили по 1 г досліджуваних модельних зразків з 10 % СЯН. Сполуки фенольної природи, що вивільнялися з ЛКЗ, дифундували в агаровий шар, утворюючи забарвлену в чорно-зелений колір зону. Діаметри забарвлених зон вимірювали для кожного досліджуваного зразка за допомогою лінійки [5, 78, 95, 119].

2.3.2 Методи ідентифікації основних груп біологічно-активних речовин. Софори японської настойка – флавоноїди:

1. Близько 2 г препарату відважували у бюкс, додавали 6 мл 70 % етилового спирту і ретельно перемішували. Одержану емульсію фільтрували крізь паперовий фільтр. До 2 мл отриманого фільтрату додавали 2–3 краплі розчину заліза (III) хлориду *PI*. Мало утворюватися чорно-зелене забарвлення.

2. До 2 мл фільтрату, отриманого у попередньому досліді додавали 3–4 краплі розчину натрію гідроксиду розведеного. Мало утворитись інтенсивно жовте забарвлення.

3. Для реєстрації абсорбційного спектру, який підтверджує наявність флавоноїдів у діапазоні довжини хвилі (390–470) нм, розчин готували як указано у методиці «Кількісне визначення флавоноїдів». Абсорбційний спектр розчину має мати максимум за довжини хвилі (425±2) нм [26, 31, 64].

Пальми Сабаль екстракт сухий – фітостероли:

1. Із метою виділення суми стероїдних сполук було використано методику ДФУ 2.0 (2.5.7), що запропонована для визначення суми неомилюваних речовин. 0,1 г препарату вміщували у круглодонну колбу місткістю 50 мл, додавали 10 мл 2 М спиртового розчину калію гідроксиду і кип'ятили на водяній бані зі зворотним холодильником протягом однієї години. Отриманий розчин охолоджували і переносили в ділильну лійку, в яку попередньо відміряли 30 мл води Р. Розчин перемішували, додавали 15 мл хлороформу, ретельно збовтували протягом 2 хв і давали розшаруватися. Хлороформний шар відокремлювали і фільтрували у випарну чашку крізь паперовий фільтр, який містив 2 г безводного натрію сульфату, і залишали чашку у витяжній шафі до повного видалення розчинника. Залишок розчиняли у 10 мл спирту етилового Р. 2 мл отриманого спиртового розчину переносили у суху пробірку, додавали декілька кристаликів ваніліну, збовтували до розчинення і обережно по стінці пробірки, не перемішуючи, додавали 2 мл кислоти сульфатної Р. На межі двох шарів мало з'являтися жовто-зелене кільце, яке поступово при стоянні переходить у червоно-фіолетове [41, 64, 85, 86].

2. Для реєстрації абсорбційного спектру, що підтверджує наявність фітостеролів в діапазоні довжини хвилі (230–400) нм, розчин готували як вказано у розділі «Кількісне визначення суми стероїдних сполук». Абсорбційний спектр розчину має мати максимум за довжини хвилі  $(311 \pm 2)$  нм.

2.3.3 Методи кількісного визначення основних груп біологічно-активних речовин. Кількісний уміст суми стероїдних сполук ПСЕС і флавоноїдів СЯН у складі розробленого ЛКЗ визначали методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях (ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.2.25) за допомогою спектрофотометра Specord 200. Усі реактиви, які застосовувались, відповідали вимогам ДФУ 2.0 [41].

Софори японської настойка – флавоноїди:

Близько 0,5 г емульгелю (точна наважка) вміщували у колбу ємністю 50 мл, додавали 0,5 мл 5 г / л розчину *гексаметилентетраміну P*, 1 мл розчину *хлористоводневої кислоти P1*, 15 мл *ацетону P* і кип'ятили на водяній бані протягом 45 хв. Охолоджений розчин фільтрували через невеликий паперовий фільтр у мірну колбу об'ємом 25 мл. Колбу і фільтр промивали двома порціями (по 5 мл) ацетону, доводили об'єм розчину до позначки тим самим розчинником і перемішували (*розчин А*).

У ділильну лійку об'ємом 100 мл наливали 20 мл води, додавали 20 мл отриманого розчину А, 15 мл *етилацетату P*, перемішували, додавали 2 г *натрію хлориду P*, ретельно збовтували до повного розчинення солі і давали розшаруватися. Етилацетатний шар відокремлювали і ще тричі здійснювали екстракцію етилацетатом порціями по 10 мл. Етилацетатні витяги кількісно переносили у ділильну лійку і промивали двома порціями (по 50 мл) води. Через паперовий фільтр, який містив 2 г *натрію сульфату безводного*, фільтрували отриманий екстракт у мірну колбу об'ємом 50 мл. Воронку і фільтр промивали етилацетатом, доводили розчин до позначки тим самим розчинником і перемішували (*розчин Б*).

*Приготування досліджуваного розчину:* у мірну колбу об'ємом 25 мл уміщували 10 мл розчину Б, додавали 2 мл *алюмінію хлориду реактиву*, доводили до позначки 5 % розчином кислоти оцтової в 96 % етиловому спирті, перемішували.

*Приготування контрольного розчину:* у мірну колбу об'ємом 25 мл уміщували 10 мл розчину Б, доводили до позначки 5 % розчином кислоти оцтової в 96 % етиловому спирті, перемішували.

Мірні колби ставили у темне місце. Через 30 хв за допомогою спектрофотометра визначали оптичну густину розчинів у кюветах із товщиною шару 10 мм за довжини хвилі 425 нм.

Уміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин у міліграмах на 1 г емульгелю розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot V_5 \cdot K \cdot 10}{A_{1cm}^{1\%} \cdot m_n \cdot V_2 \cdot V_4};$$

де  $A$  – оптична густина досліджуваного розчину;

$A_{1cm}^{1\%}$  – питомий показник поглинання гіперозиду (500)

$m_n$  – маса наважки препарату, г;

$V_1$  – об'єм розчину А (25 мл);

$V_2$  – об'єм аліквоти (20 мл);

$V_3$  – об'єм мірної колби другого розведення (розчин Б, 50 мл);

$V_4$  – об'єм другої аліквоти (10 мл)

$V_5$  – об'єм мірної колби досліджуваного розчину (25 мл);

$K$  – коефіцієнт перерахунку гіперозиду на рутин (1,412).

Уміст флавоноїдів у перерахунку на рутин становив (0,736–1,104) мг / г препарату [26, 31, 64].

Пальми Сабаль екстракт сухий – сума стероїдних сполук:

*Приготування досліджуваного розчину.* Близько 0,1 г емульгелю (точна наважка) уміщували у круглодонну колбу ємністю 50 мл, додавали 20 мл 2М спиртового розчину калію гідроксиду і кип'ятили протягом 1 год на водяній бані зі зворотним холодильником. Отриманий охолоджений розчин кількісно переносили у ділильну лійку ємністю 125 мл, в яку попередньо наливали 50 мл води Р. Розчин перемішували, додавали 20 мл хлороформу Р, ретельно збовтували протягом 2 хв і давали розшаруватися. Відокремлювали хлороформний шар і фільтрували у випарну чашку ємністю 100 мл через паперовий фільтр, який містив 2 г натрію сульфату безводного. Екстракцію проводили ще двома порціями по 20 мл хлороформу Р, відфільтровували екстракт у ту саму чашку через той самий фільтр. Потім фільтр промивали двома порціями по 5 мл хлороформу Р і залишали чашку до повного видалення розчинника у витяжній шафі.

У випарній чашці до сухого залишку додавали 4 мл *концентрованої сірчаної кислоти P*, ретельно розчиняли і за допомогою скляної палички переносили у мірну колбу об'ємом 10 мл. Чашку промивали ще двома порціями по 3 і 2 мл *концентрованої сірчаної кислоти P*, переносили розчини у ту ж саму мірну колбу. Об'єм розчину доводили до позначки тим самим розчинником і перемішували. Оптичну густину вимірювали за довжини хвилі 311 нм на спектрофотометрі відносно до компенсаційного розчину (концентрованої сірчаної кислоти P) у кюветах із товщиною шару 10 мм.

Уміст суми стероїдних сполук у перерахунку на  $\beta$ -амірин у мг на 1 г емульгелю визначали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot V_1 \cdot 10}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot m_n}; \text{ де}$$

$\dot{A}$  – оптична густина досліджуваного розчину;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$  – питомий показник поглинання  $\beta$ -амірину в умовах експерименту (340);

$m_n$  – маса наважки препарату, г;

$V_1$  – об'єм мірної колби (10 мл).

Уміст суми стероїдних сполук у перерахунку на  $\beta$ -амірин становив (1,728–2,592) мг/г препарату [64, 85, 86].

2.3.4 Мікробіологічні дослідження. Консультативну допомогу у проведенні експериментальних досліджень надавав завідувач кафедри мікробіології, вірусології й імунології ІФНМУ, д.мед.н., проф. Куцик Р. В.

Вивчення ефективності антимікробних консервантів. Ефективність антимікробних консервантів (калію сорбат у концентраціях (0,1–0,3) %, саліцилова кислота – 0,2 %, суміш калію сорбату і саліцилової кислоти (1:1) – 0,2 %) у складі емульгелю визначали *in vitro* відповідно до методики ДФУ 2.0, Том 1, п. 5.1.3, ст. 773–775 [41].



Як тест-штами використовували такі мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Pseudomonas aeruginosa* «Тераков», *Esherichia coli* ATCC 8739, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Культури бактерій *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* вирощували за температури (30–35) °С протягом (18–24) год на поверхні густого соєво-казеїнового живильного середовища (ДФУ 2.0, п. 2.6.12); вирощування культури грибів здійснювали на поверхні густого живильного Сабуро-декстрозного середовища без додавання антибіотика за температури (20–25) °С: *C. albicans* – протягом 48 год (2 доби); *A. brasiliensis* – протягом одного тижня або до отримання добре розвинутих спор (ДФУ 2.0, п. 2.6.12) [41].

На початку експерименту було виготовлено по три серії зразків емульгелю: у перші серії додавали 0,2 % калію сорбату, в другі – суміш калію сорбату і саліцилової кислоти (1:1) 0,2 %, треті – контрольні зразки без консерванту. Досліджувані серії, розважували по 10 г у стерильні пеніцилінові флакони, контамінували монокультурами вищезазначених мікроорганізмів ( $10^6$  КУО/г) і грибів ( $10^5$  КУО/г). Герметично закриті флакони зберігали у темному місці 28 діб за температури (20–25) °С.

Для визначення числа життєздатних клітин у препаратах тест-культур мікроорганізмів готували емульсії з кожним досліджуваним зразком у стерильному розчині натрію хлориду з емульгатором твіном-80 (2,5 %) у співвідношенні 1:10. Отримані емульсії і їх десятикратні розведення (1:10 і 1:100) негайно засівали на щільні поживні середовища. Визначення кількості мікроорганізмів проводили через 2, 7, 14 і 28 діб після контамінації. Посіви досліджуваних і контрольних зразків інкубували у термостаті за температури 37 °С впродовж 1 доби і ще 2 доби – за кімнатної температури. Підраховували число колоній мікроорганізмів на кожній чашці Петрі і здійснювали перерахунок на одиницю маси препарату, враховуючи виконані розведення [18, 41, 56, 62, 136].

Вивчення мікробіологічної чистоти. Визначення мікробіологічної чистоти розробленого емульгелю здійснювали відповідно до методики ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.6.13 (ст. 251–264), 5.1.4 (ст. 775–776) [17, 27, 41, 64].

На зберігання було закладено п'ять зразків емульгелю у пластмасових непрозорих контейнерах. Експериментальне дослідження проводили на свіжовиготовлених екземплярах і на зразках, що зберігались за різних температур, зокрема  $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$  і  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ . Показник мікробіологічної чистоти визначали кожні 6 місяців протягом 2-х років.

В ЛКЗ для дерматологічного застосування (категорія 2<sup>N</sup>) відповідно до вимог ДФУ 2 загальне число життєздатних непатогенних мікроорганізмів на 1 г препарату не повинно перевищувати 100 аеробних бактерій і грибів сумарно. Не допускається ріст ентеробактерій (*Enterobacteriaceae*), золотистого стафілококу (*Staphylococcus aureus*) і синегнійної палички (*Pseudomonas aeruginosa*).

У експерименті застосовували наступні поживні середовища: № 1 для вирощування бактерій, № 2 (агар Сабуро) – для грибів, № 3 і № 4 – для *Enterobacteriaceae*, № 8 і № 10 – для *Staphylococcus aureus*, № 8 і № 9 – для *Pseudomonas aeruginosa*. Дослідження проводили методом прямого посіву.

Для проведення випробування використовували зразки емульгелю в розведенні 1:10. Для цього до 10,0 г препарату додавали фосфатний буферний розчин з рН 7 і емульгатор твін-80 (2,5 %) до кінцевого об'єму 100 мл. Суміш гомогенізували шляхом механічного струшування.

Для кожного розведення попередньо готували по дві чашки Петрі (d = 9 см): заливали 15 мл середовища №1 і залишали застигати. Гомогенну емульсію досліджуваного препарату (по 1 мл) змішували у двох окремих пробірках з 4 мл розплавленого й охолодженого до  $(45-50) ^\circ\text{C}$  середовища №1 і інтенсивно перемішували. Утворену суміш переносили на чашки Петрі, рівномірно розподіляючи на поверхні, і після застигання інкубували у термостаті за температури  $(32,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$  протягом 5 діб. Потім здійснювали підрахунок колоній, які вирости на кожній з 10 чашок і визначали число

бактерій у 1 г досліджуваного зразка (середнє арифметичне кількості колоній множили на показник розведення).

Присутність у зразках плісневих грибів і дріжджів здійснювали аналогічно, застосовуючи поживне середовище № 2 і проводячи інкубацію посівів за температури  $(22,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$  протягом 5 діб.

Наявність бактерій родини *Enterobacteriaceae* визначали шляхом інкубування (за температури  $(35-37)^\circ\text{C}$  протягом 24 год) попередньо приготованої суміші: 10,0 мл розведення з 90 мл рідкого середовища № 3. Після інкубації суміш пересівали на чашки Петрі з щільним середовищем № 4 і витримували за температури  $(35-37)^\circ\text{C}$  2 доби. Відсутність на поверхні чашок Петрі росту круглих малинових з металевим блиском або без нього колоній діаметром  $(0,02-0,04)$  см свідчили про відсутність у препараті ентеробактерій.

Присутність *P. aeruginosa* і *S. aureus* визначали у суміші, яку готували шляхом додавання 10,0 мл приготовленого розведення до 90 мл рідкого поживного середовища № 8. Суміш спочатку витримували в термостаті за температури  $(35-37)^\circ\text{C}$  24 год. Потім робили пересіви на чашки Петрі з щільними поживними середовищами № 9 і № 10 і інкубували за температури  $(35-37)^\circ\text{C}$  протягом 2-х діб. Після інкубації на середовищі № 9 не спостерігали росту зеленуватих колоній, а на середовищі № 10 були відсутні золотаво-жовті колонії, оточені жовтими зонами.

2.3.5 Фармакологічні і біологічні методи досліджень. Консультативну допомогу у проведенні експериментальних досліджень надавали завідувачка кафедрою фармакології ІФНМУ, д. мед. н., проф. Шеремета Л. М., к. мед. н., доц. кафедри анатомії ІФНМУ Антимис О. В., д. фарм. н., проф. кафедри біотехнології НФаУ Стрілець О. П.

Вивчення фолікулостимулювальної і венотонічної активності емульгелю на моделі симптоматичної алопеції. Дослідження здійснювали на рандомізованих дорослих білих щурах обидвох статей масою  $(200-250)$  г, яких утримували у стандартних умовах віварію і давали воду і їжу *ad libitum*. Всіх тварин було поділено на 4 піддослідні групи по 6 особин: I група – інтактні

тварини; II – неліковані; III – ліковані препаратом порівняння («Аллотон» – розчин у формі спрею для нашкірного застосування; виробник – ПАТ «Лубнифарм»); IV – ліковані розробленим емульгелем. З метою порушення росту шерсті щурам протягом 14 діб перорально вводили борну кислоту (5 мг/кг), потім голили ділянку спини площею (3x7) см. Досліджуваний ЛКЗ і препарат порівняння наносили на виголену поверхню спини щурів протягом 14 діб у максимальній технічно намащуваній дозі – близько (0,5–1,0) г. Щодня контролювали довжину шерсті. Після зазначеного періоду повністю зістригали нову шерсть і зважували на вагах. Здійснювали мікроскопічні дослідження з метою визначення відсотка дистрофічної шерсті – наявності у волосини загостреного кінця [10, 167, 186]. Додатково у кожній групі рандомізовано обирали по одній тварині, яку піддавали евтаназії відповідно до норм біоетики після попереднього тіопентал-натрієвого наркозу (з розрахунку 60 мг·кг<sup>-1</sup> маси тіла тварин внутрішньочеревно). Після декапітації щурів у них проводили біопсію шкіри. У отриманих зразках оцінювали судинне русло різних шарів шкіри, щільність (густину) ВФ (кількість ВФ на одиницю площі) і кількісне співвідношення волосин, що перебувають у різних фазах росту (анаген і телоген) [76].

Дослідження судинного русла проводили безін'єкційним – імпрегнація судин нітратом срібла (В. Г. Купріянов, 1969) й ін'єкційним методом за допомогою суміші паризької синьої. Гістологічне дослідження судинної стінки здійснювали після забарвлення фукселін – пікрофуксином. Для визначення кількості ВФ застосовували метод морфометричного аналізу [76, 214].

Вивчення фолікулостимулювальної дії емульгелю на моделі андрогенної алопеції. Експеримент проводили, керуючись методикою *Matias et al.* (1989) [140, 184]. У дослідженні брали участь рандомізовані щури-самці масою (200–250) г, яких було поділено на 4 групи по 6 особин: I група – інтактні тварини; II група – неліковані тварини; III група – ліковані препаратом порівняння («Мінокс 2» – розчин у формі спрею для нашкірного застосування, АФІ – 2 % розчин міноксидилу; виробник – «MinoX», Україна;), IV група – тварини,

ліковані емульгелем з ПСЕС і СЯН. Щоденно протягом 10 днів тваринам II–IV груп вводили внутрішньом'язово тестостерон у кількості (0,1 мл / 0,01–1,0 мг). Після зазначеного періоду тваринам голили ділянку спини розміром (3x7) см. Потім протягом 21 дня на виголену поверхню спини щурів III групи наносили препарат порівняння у кількості 0,5 мл; щурам IV групи наносили досліджуваний емульгель у технічно намащуваний дозі – близько (0,5–1,0) г. Після завершення вказаного періоду тварин піддавали евтаназії, дотримуючись норм біоетики. У тварин проводили біопсію шкіри і оцінювали густину ВФ, визначали відсоток ВФ залежно від фази росту волосся (анаген і телоген). У живих тварин також візуально оцінювали різницю стану шерстяного покриву (описано у попередній методиці) [76, 201].

Вивчення мембранопротекторних властивостей емульгелю на моделі *Paramecium caudatum*. Для дослідження використовували інфузорії *Paramecium caudatum*, яких утримували за температури (20–26) °С в живильному середовищі Лозина-Лозинського з рН (6,2–7,8). Для живлення парамеції отримували живі дріжджі *Rhodotorula gracilis* з додаванням пшеничного борошна. Відокремлення чистої культури інфузорій у стаціонарній фазі росту від дріжджів здійснювали за допомогою методу «водяного мостика» [14, 98].

Дослідження мембранопротекторних властивостей емульгелю здійснювали шляхом оцінки його впливу на тривалість періоду активності інфузорій у середовищі з додаванням токсичних речовин (гострий дослід). Як токсиканти використовували: 1 % розчин пероксиду водню, продукти розчеплення якого руйнують, переважно, ліпідні структури мембрани; 14 % розчин етанолу, який зумовлює пошкодження білкових структур біомембрани [14, 36].

У експерименті застосовували 1 % розчин (суміш) досліджуваного емульгелю з водою очищеною і визначали його рН. Значення рН повинно бути в межах від 6,2 до 7,8, щоб забезпечувати нормальну життєдіяльність інфузорій. Гострий дослід у контрольній групі проводили після нанесення на предметне скло 2 крапель середовища: одна крапля – культуральне середовище

(інтактні мікроорганізми), до другої краплі додавали краплю з розчином токсиканту відповідного об'єму (0,05 мл). До другої краплі в експериментальних зразках, крім токсиканту, додавали краплю приготовленого 1 % розчину (суміші). Тривалість рухової активності парамецій оцінювали під мікроскопом до припинення руху мікроорганізмів.

Вивчення токсичності емульгелю на моделі інфузорій *Paramecium caudatum* у хронічному досліді. Відсутність токсичної дії розробленого емульгелю підтверджували у хронічному досліді протягом 72 год на біологічній моделі *Paramecium caudatum*.

Контроль токсичності проводили шляхом оцінки реакції росту і розмноження інфузорій в живильному середовищі Лозіна–Лозинського з додаванням досліджуваного препарату: дослідна проба – культуральне середовище: очищена вода з додаванням досліджуваного ЛКЗ; контрольна фізіологічна проба – культуральне середовище: вода очищена [14].

Під час спостереження за *Paramecium caudatum* визначали розміри і кількість особин в одній краплі. Показниками токсичності були необоротна зупинка, зміна форми і лізис парамецій. Підрахунок числа інфузорій здійснювали гемоцитометричним методом (камера Горяєва). Стан парамецій оцінювали під мікроскопом за такими критеріями: функціональні (індиферентність – клітини здійснюють рівномірні броунівські рухи; біоактивність (БА) – рухи клітин змінені: біоцидний 50 (БА<sub>50</sub>) – загинуло близько 50 % клітин, біоцидний 100 (БА<sub>100</sub>) – загинуло 100 % клітин); структурні (зміни форми і розміру), а також час повної зупинки і настання лізису [14, 36].

Вивчення алергізувальної і сенсibilізувальної дії. Дослідження сенсibilізувальної дії емульгелю проводили, керуючись вимогами «Методичних рекомендацій щодо проведення доклінічних та клінічних випробувань» Державного експертного центру (ДЕЦ) МОЗ України шляхом нашкірних аплікацій, порівнюючи з емульгелевою основою розробленого ЛКЗ і

референтним препаратом – «Аллотон» (розчин у формі спрею для нашкірного застосування; виробник – ПАТ «Лубнифарм»)) [39].

У експерименті брали участь морські свинки масою (300–450) г, яких було поділено на 4 групи по 6 особин: I – інтактні тварини; II – тварини, яким наносили препарат порівняння («Аллотон»); III – тварини, яким наносили емульгелеву основу; IV – тварини, яким наносили розроблений емульгель. Емульгелеву основу, досліджуваний ЛКЗ і референтний препарат наносили тваринам у кількості 1 г/кг на вистрижену ділянку шкіри правого боку розміром 2 x 2 см протягом 4-х тижнів по 5 разів на тиждень (один раз на добу). З метою виявлення алергізувальної дії досліджуваних зразків щодня спостерігали за реакцією шкіри правого боку. Перше тестування депільованої ділянки шкіри здійснювали через 10 днів нашкірної сенсibiliзації. Відсутність проявів підвищеної чутливості у піддослідних тварин дала змогу продовжувати нанесення препарату до 20 дня. На 20-й день тестування проводили повторно [138].

Контрольне спостереження здійснювали на попередньо депільованій лівій половині тіла тварин. За проявами підвищеної чутливості спостерігали також після 10-ї і 20-ї аплікацій шляхом нанесення завершальної дози препарату на інтактний (лівий) бік тварини. Наявність сенсibiliзувальної дії оцінювали в першу годину і через добу за реакцією шкіри після нанесення ЛКЗ і товщиною шкірної складки. На місці нанесення стан шкіри оцінювали в балах: 0 балів – відсутня реакція; 1 бал – крапкова слабка гіперемія; 2 бали – крапкова виражена гіперемія; 3 бали – суцільна помірна гіперемія; 4 бали – суцільна виражена гіперемія й інфільтрація [138].

Вивчення гострої токсичності емульгелю на лабораторних тваринах. Основною токсикологічною характеристикою при дослідженні гострої токсичності ЛЗ є середньо-летальна доза ( $LD_{50}$ ), яка вказує на виживаність / летальність тварин після застосування ЛЗ. У випадку неможливості введення ЛЗ у дозах, які викликають загибель тварин, для дослідження гострої токсичності ДЕЦ МОЗ України рекомендує

використовувати максимальну дозу IV класу токсичності відповідно до шляху введення 4. Отже, у разі встановлення нетоксичності тест-зразка у дозі 2810 мг/кг при нашко́рному нанесенні, подальші дослідження можна вважати недоцільними [37, 39, 47, 51, 122].

Експеримент проводили на 30-ти статевозрілих білих щурах-самцях, яких поділили на 3 групи по 10 особин: I група – тварини, яким наносили емульгелеву основу; II група – наносили препарат порівняння («Аллотон» – розчин у формі спрею для нашко́рного застосування; виробник – ПАТ «Лубнифарм»); III група – наносили досліджуваний емульгель. Усіх дослідних тварин утримували в стандартних санітарних умовах. Під час експерименту тварини знаходилися у віварії за температури (19–24) °С, вологості не більше 50 %, природному світловому режимі «день – ніч», у пластикових клітках, на збалансованому харчовому раціоні. Перед проведенням експерименту тварини пройшли акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань протягом 7-ми діб. Дослідження проведені з дотриманням правил Європейської конвенції по захисту лабораторних тварин.

Гостру токсичність вивчали після нашко́рного нанесення тест-зразків. Шлях контакту тест-зразків з організмом обирали відповідно до передбачуваного шляху використання ЛКЗ у клінічній практиці. На попередньо вистрижену ділянку шкіри спини, розміром не менше 10 % від загальної площі поверхні тварини, тонким шаром наносили досліджувані зразки в дозі 2810 мг/кг [39, 47, 122].

Тваринам групи негативного контролю відповідним шляхом наносили емульгелеву основу в еквівалентному об'ємі. Перед нанесенням зразків тварини голодували протягом ночі. Доступ тварин до води був вільний, до їжі їх допускали лише через чотири години після нанесення об'єктів. Після одноразового нанесення тест-зразків протягом 14-ти діб проводили спостереження за тваринами. При цьому оцінювали прояви порушень фізіологічного стану тварин, життєві показники, динаміку маси тіла, а також



гематологічні показники периферичної крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, ШОЕ) [37, 39, 47, 122].

Вивчення місцевоподразнювальної дії емульгелю. Дослідження здійснювали на білих дорослих щурах обидвох статей масою (150–200) г. Тварин було поділено на 2 групи по 6 особин: I група – контрольна інтактна; II група – тварини, яким наносили емульгель. На початку експерименту на ділянці шкіри тварин розміром (6 x 6) см вистригали шерстяний покрив. Місцевоподразнювальну дію вивчали після нанесення розробленого емульгелю в кількості (1,0–1,1) г на виголену ділянку шкіри протягом 14 днів. Оцінку можливої подразнювальної дії проводили за наявності негативних реакцій на шкірі і виражали у балах:

- 0 – відсутня реакція;
- 1 – осередкова еритема по всій ділянці нанесення ЛКЗ;
- 2 – суцільна блідо-рожева або червона пляма на рожевому фоні шкіри;
- 3 – суцільна еритема з яскраво-рожевим або червоним кольором шкіри;
- 4 – інфільтрат і набряк шкіри, потовщена шкірна складка при наявності або відсутності еритеми;
- 5 – еритема виражена, інфільтрат утворює кірочки.

Про присутність місцевоподразнювальної дії свідчить поява поверхневого дерматиту, вираженого подразнення, тріщини, виразки, набряку або еритеми [39, 138].

2.3.6 Статистичний аналіз результатів дослідження. Статистичну обробку отриманих результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і біологічних досліджень здійснювали, дотримуючись методик, наведених у ДФУ 2.0, Том 1, п. 5.3, ст. 840–854 [41].

## РОЗДІЛ 3

### СТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ І ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІЇ

#### 3.1 Аналіз асортименту лікарських препаратів для профілактики і лікування андрогенної алопеції

Лікування жінок і чоловіків з АА є специфічним і вимагає індивідуального підходу залежно від статті, віку, прогресування захворювання. На ФР для профілактики і лікування АА реалізуються ЛП, КЗ і дієтичні ДД, які вміщують АФІ чи БАР з антиандрогенною дією (інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази, адреноблокатори), периферичні вазодилататори синтетичного походження, рослинні венотоніки і капіляропротектори, місцеві подразнювальні засоби, протигрибкові АФІ з антисеборейним ефектом, стимулятори росту епітеліальних тканин, комплекси мікроелементів і вітамінів тощо [9, 34, 38, 87, 120, 196].

Для підтвердження актуальності розробки ЛКЗ проти АА здійснено структурний аналіз ринку ЛП, КЗ і ДД в Україні, що у показах до застосування включали «лікування і/або профілактика алопеції» (у тому числі АА), чи стимулювання або відновлення росту волосся у разі АА. Як джерела інформації використовували ДРЛЗ (Державний реєстр ЛЗ) України, довідник ЛЗ Компендіум онлайн, пошукові Інтернет-сайти [Tabletki.ua](http://Tabletki.ua) і [GeoArteka](http://GeoArteka) і інші інтернет ресурси [44, 60].

З метою систематизації зібраного матеріалу, на першому етапі окремо аналізували вітчизняний ринок ЛП для терапії АА. Станом на 01.06.2020 р. у ДРЛЗ України було зареєстровано 17 ЛП, що відрізнялись за країною-виробником, складом АФІ, ЛФ (табл. 3.1) [44, 60].

## Перелік ЛП, що призначені для лікування і профілактики облісіння, у тому числі АА

Торгова назва ЛП	АФІ	ЛФ	Виробник/ Країна	Реєстрація	АТС- класифікація
1	2	3	4	5	6
Міноксидил Інтелі	Міноксидил	Розчин нашкірний, 2 % по 60 мл у флаконі № 1	Індастріал Фармaceutіка Кантабрія С. А., Іспанія	№ РПУА/14771/01/02 Термін дії: 14.12.2015 – 14.12.2020 рр.	D11AX01 Інші дерматологічні препарати
Міноксидил Інтелі		Розчин нашкірний, 5 % по 60 мл у флаконі № 1		№ РПУА/14771/01/01 Термін дії: 14.12.2015 – 4.12.2020 рр.	
Пілфуд Босналек	Міноксидил	Спрей нашкірний, р-н 2 % по 60 мл у флаконі	Босналек д. д., Боснія і Герцеговина	№ РПУА/1840/01/01; Термін дії: необмежений з 21.11.2019	
Пілфуд Босналек		Спрей нашкірний, р-н 5 % по 60 мл у флаконі		№ РПУА/1840/01/02 Термін дії: необмежений з 21.11.2019 р.	
Генеролон	Міноксидил	Розчин нашкірний, 2 % по 60 мл у флаконі № 1	Белупо, ліки та косметика, д.д., Хорватія;	№ РПУА/17808/01/01 Термін дії: 11.12.2019- 11.12.2024 рр.	
Генеролон		Розчин нашкірний, 5 % по 60 мл у флаконі № 1		№ РПУА/17808/01/02 Термін дії: 11.12.2019 - 11.12.2024 рр.	
Капсиол	К-ти саліцилової 10 мг, олії рицинової 100 мг, н-ки перцю стручкового (1:10) 1 мл	Розчин нашкірний, спиртовий, по 100 мл або по 200 мл у фл. № 1	ПрАТ «Фітофарм», Україна	№ РПУА/1046/01/01 Термін дії: необмежений з 24.01.2019 р.	

1	2	3	4	5	6
Ревалід	1 капсула містить суміш компонентів 451 мг, у тому числі: DL-метіонін 100 мг, L-цистин 50 мг, кальцію пантотенат 50 мг, тіаміну гідрохлорид 1,5 мг, піридоксину гідрохлорид 10 мг, кислота пара-амінобензойна 20 мг, екстракт проса 50 мг, екстракт зародків пшениці 50 мг, дріжджі медичні 50 мг, комплексу мікроелементів 65 мг (залізо 2 мг, цинк 2 мг, мідь 0,5 мг)	Капсули, по 10 капсул у блістері; по 3 блістери в коробці	АТ Фармацевтичний завод ТЕВА, Угорщина	№ РПУА/8405/01/01 Термін дії: необмежений з 17.01.2018 р.	D11A Інші дерматологічні препарати
Пантогар	1 капсула містить: дріжджі медичні – 100 мг; кальцію пантотенат – 60 мг; тіаміну нітрат – 60 мг; цистин – 20 мг; кератин – 20 мг; кислота 4-амінобензойна – 20 мг	Капсули, по 15 капсул у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці	Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина	№ РПУА/10445/01/01 Термін дії: необмежений з 17.02.2020 р.	A11J C Вітаміни в комбінації з іншими речовинами
Спеціальне драже Мерц	1 драже містить: сухі дріжджі 100 мг; каротин 0,9 мг; ретинолу ацетат 1500 МО; тіаміну мононітрат 1,2 мг; рибофлавін 1,6 мг; нікотинамід 10 мг; біотин 0,01 мг; піридоксину гідрохлорид 1,2 мг; ціанокобаламін 2 мкг; D-пантотенату кальцій 3 мг; вітамін С 75 мг; холекальциферол 50 МО; альфа-токоферолу ацетат 9 мг; L-цистин 30 мг; заліза (II) фумарат 20 мг	Драже № 60 у флаконах	Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КГаА, Німеччина	№ РПУА/4083/01/01 Термін дії: 12.05.2016 12.05.2021 рр.	A11A B Полівітамінні комплекси без добавок

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
Медобіотин	Біотин	Таблетки по 2,5 мг по 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній коробці	Антон Хюбнер ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина	№ РПУА/2432/01/01 Термін дії: 12.06.2015 12.06.2020 рр.	А11НА05 Інші прості препарати вітамінів
Натубіотин	Біотин	Таблетки по 10 мг по 30 таблеток у блістері; по 1 або по 2 блістери у картонній коробці	Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина	№ РПУА/15961/01/02 Термін дії: 13.05.2017 13.05.2022 рр.	А11НА05 Інші прості препарати вітамінів
Натубіотин		Таблетки по 5 мг -//-		№ РПУА/15961/01/01 Термін дії: 13.05.2017 13.05.2022 рр.	
Деакура	Біотин	Таблетки по 5 мг, по 50 або по 100 таблеток у флаконі, по 1 флакону у картонній пачці	Мібе ГмбХ Арцнайміттель, Німеччина	№ РПУА/11339/01/01 Термін дії: 29.12.2015 29.12.2020 рр.	А11НА05 Інші прості препарати вітамінів
Деакура		Таблетки по 2,5 мг, -//-		№ РПУА/11339/01/02 Термін дії: 29.12.2015 29.12.2020 рр.	
Волвіт	Біотин	Таблетки вкриті оболонкою, по 5 мг; по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній упаковці	Кусум Хелтхкер ПВТЛТД, Індія	№ РПУА/9290/01/01 Термін дії: необмежений з 20.11.2018 р.	А11НА05 Інші прості препарати вітамінів
Сілиця сіль доктора Шюсслера № 11	SiliceaD12	Таблетки по 250 мг, по 80 таблеток у флаконі № 1 у картонній коробці	Дойче Хомеопаті-Уніон ДХУ-Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина	№ РПУА/12237/01/01 Термін дії: необмежений з 01.08.2017 р.	D11AX20 Інші дерматологічні препарати

Згідно з АТС-класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical) обрані ЛП належали до 4-х груп, а саме:

- D11AX01 Інші дерматологічні препарати (9 ЛП);
- A11HA05 Інші прості препарати вітамінів (6 ЛП);
- A11A В Полівітамінні комплекси без добавок (1 ЛП);
- A11J С Вітаміни в комбінації з іншими речовинами (1 ЛП).

До групи «D11AX01 Інші дерматологічні препарати» входили ЛП, що вміщували 2 % чи 5 % розчин міноксидилу (Міноксидил Інтелі, Пілфуд Босналек, Генеролон), настойку перцю стручкового і кислоти саліцилову (Капсиол), гомеопатичний ЛП із кремнієм (Сіліцея сіль доктора Шюсслера № 11), комплекс вітамінів, мікроелементів та екстракти проса і зародків пшениці (Ревалід). Група «A11HA05 Інші прості препарати вітамінів» включала засоби, які містили тільки вітамін В<sub>7</sub> чи «біотин» – кофермент, що бере участь у рості і відновленні тканин ВФ; групу «A11A В Полівітамінні комплекси без добавок» представив ЛП «Спеціальне драже Мерц», а групу «A11J С Вітаміни в комбінації з іншими речовинами» – ЛП «Пантогар», який додатково, крім комплексу вітамінів, включав дріжджі медичні і кератин [44].

Розподіл ЛП за складом АФІ наведено на рис. 3.1. Найбільші групи, а саме по 6 ЛП, складала засоби у формі розчину з міноксидилом і таблетки з біотином. Комплекс вітамінів у комбінації з іншими речовинами зустрічався у 2-х препаратах у формі капсул (Ревалід, Пантогар). Хоча за АТС класифікацією Ревалід належить до групи «D11A Інші дерматологічні препарати», а Пантогар – до групи «A11J С Вітаміни в комбінації з іншими речовинами», обидва ЛП містять суміш вітамінів з мінеральними речовинами у поєднанні з рослинними екстрактами чи протеїнами і показані для перорального застосування при облісінні різного генезу. Комплекс вітамінів без добавок входив до складу одного ЛП, а саме «Спеціальне драже Мерц»; гомеопатичний засіб із Silicea D12 (Сіліцея сіль доктора Шюсслера № 11) і наскірний розчин із настойкою перцю стручкового із саліциловою кислотою (Капсиол) також зустрічались

тільки по одному разу. Отже, ЛП для наскірного застосування у разі АА представлено переважно розчинами міноксидилу, а ЛП для перорального застосування – це монопрепарати з біотином, а також комплекси вітамінів, мінералів і інших корисних добавок [60].

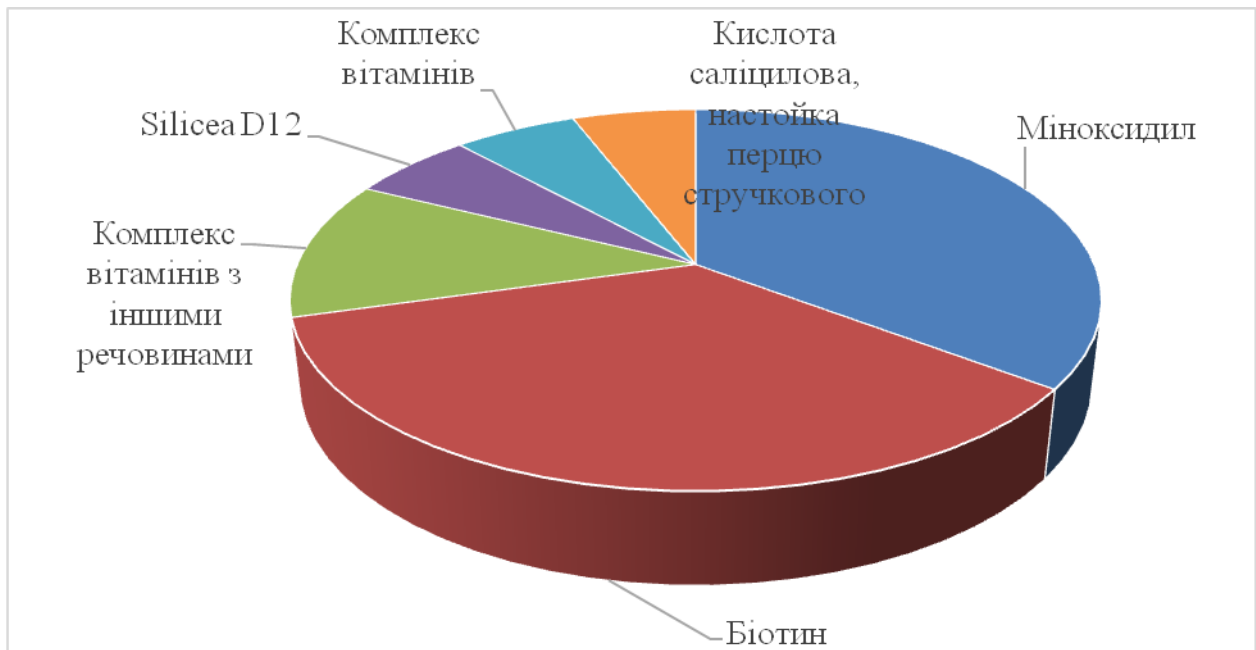


Рис. 3.1. Розподіл ЛП для профілактики і лікування АА за складом АФІ

Наступний етап маркетингових досліджень полягав у аналізі ЛП за країнами-виробниками (рис. 3.2).

Левову частку, а саме 94,1 %, становили ліки закордонного виробництва. Тільки один ЛП «Капсиол розчин наскірний» (виробник ПрАТ «Фітофарм», Україна) з 17 зареєстрованих виготовлено в Україні, що складало 5,9 % ФР. Серед інших країн лідером на вітчизняному ФР була Німеччина (8 ЛП – 47,1 %); по 2 ЛП представлено Іспанією, Хорватією та Боснією і Герцоговиною; по 1 ЛП – Індією та Угорщиною.

Аналіз зареєстрованих ЛП для профілактики і лікування АА за ЛФ наведено на рис. 3.3. На ФР ЛП для зовнішнього застосування були представлені такими ЛФ як розчин наскірний і спрей наскірний (41,2 %), а ЛП

для перорального застосування виготовлялись у формі таблеток, капсул і драже (58,8 %).

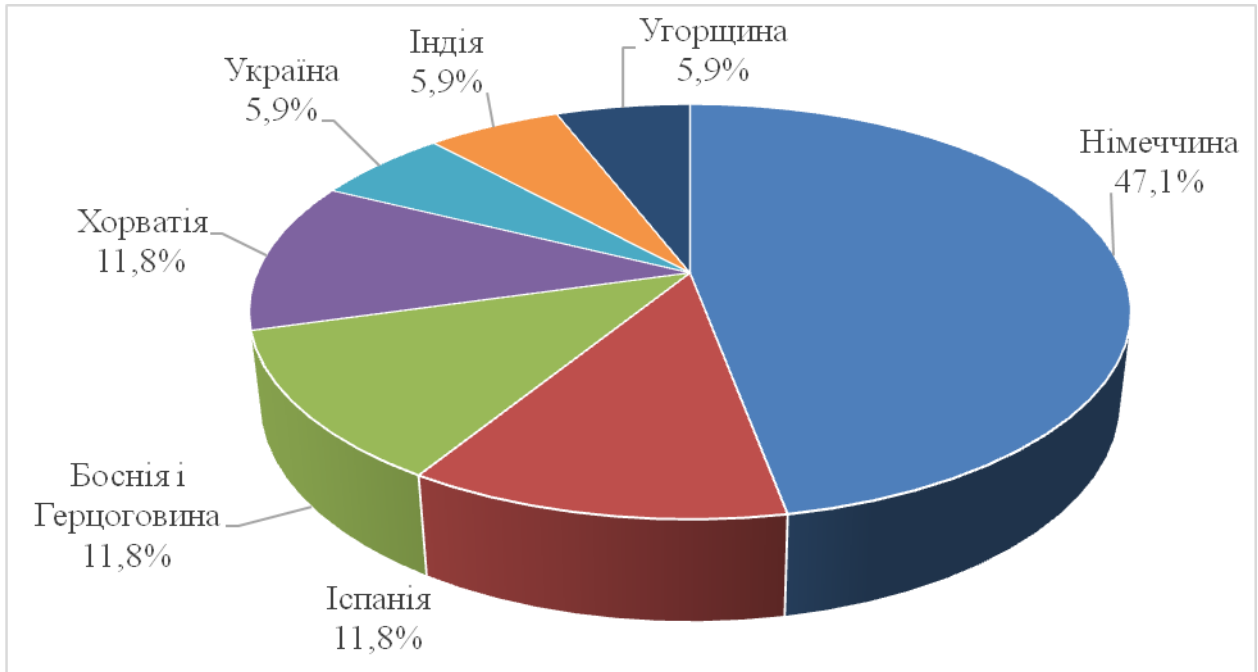


Рис. 3.2. Розподіл ЛПІ для профілактики і лікування АА за країнами-виробниками

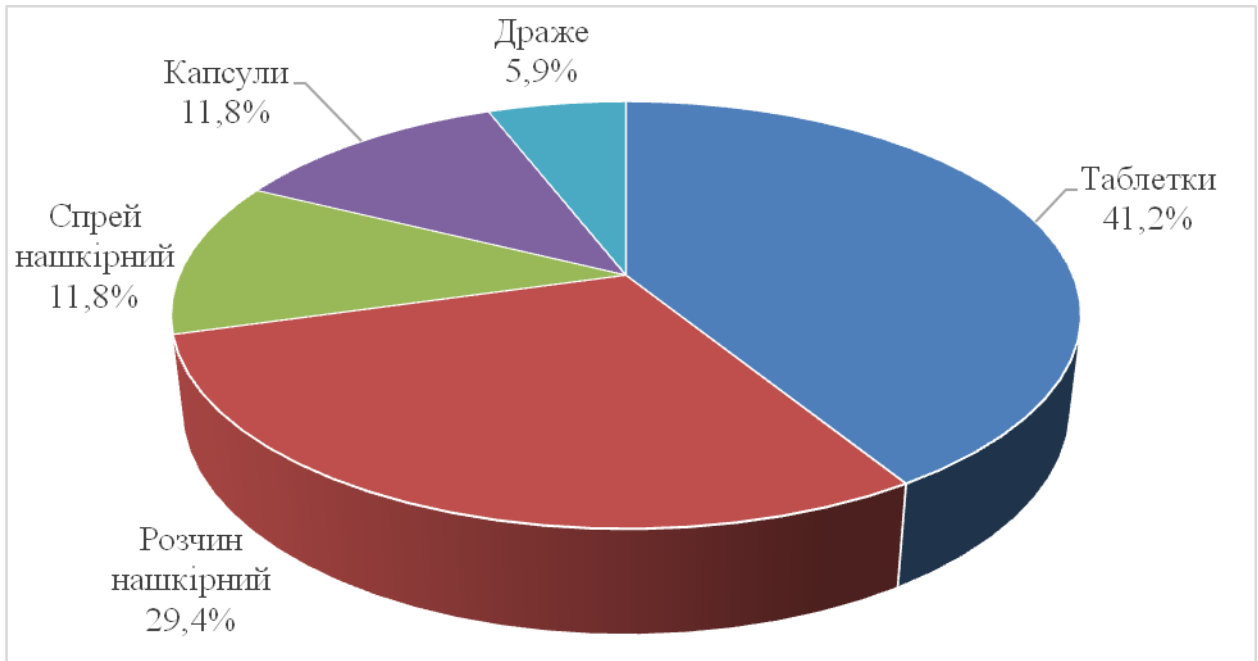


Рис. 3.3. Розподіл ЛПІ для профілактики і лікування АА за ЛФ



Ліки у формі таблеток складала найбільшу частку (7 ЛП / 41,2 %). Серед цієї категорії всі ЛП вміщували по одній АФІ (біотин чи гомеопатичний силіцій), а саме:

– «Медобіотин» таблетки по 2,5 мг біотину (Антон Хюбнер ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина); «Натубіотин» таблетки по 5 мг / 10 мг біотину (Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина); «Деакур» таблетки по 2,5 мг / 5 мг біотину (Мібе ГмбХ Арцнайміттель, Німеччина); «Волвіт» таблетки вкриті оболонкою по 5 мг біотину (Кусум Хелтхкер ПВТЛТД, Індія);

– «Сіліція сіль доктора Шюсслера № 11» таблетки по 250 мг із Silicea D12 (Дойче Хомеопаті-Уніон ДХУ-Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина) [60].

ЛФ «розчин нашкірний» зустрічалась у 5 ЛП (29,4 %). У формі спрею нашкірного і капсул виготовлялось по 2 ЛП (по 11,8 %). У ЛФ «драже» була тільки 1 позиція ЛП (5,9 %) – «Спеціальне драже Мерц» (Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КГаА, Німеччина).

Таким чином, зареєстровані ЛП для зовнішнього застосування у разі АА представлено ЛФ тільки з рідким дисперсійним середовищем (нашкірний розчин і нашкірний спрей). До того ж не зустрічались нашкірні емульсії і суспензії, повністю відсутні позиції м'яких ЛФ (гелі, креми, мазі, емульгелі), а також специфічні КФ, такі як шампуні, лосьйони і маски.

За винятком вітчизняного розчину нашкірного «Капсиол» (ПрАТ, «Фітофарм»), що вміщує поєднання АФІ природного (настоянка перцю стручкового) і синтетичного (кислота саліцилова) походження, решта позицій ліків для зовнішнього застосування представлено розчином міноксидилу – синтетичного периферичного судинорозширювального АФІ.

Отже, враховуючи результати проведених досліджень, на вітчизняному ФР повністю не заповнена ніша, яка стосується комбінованих ЛП проти АА для нашкірного застосування у ЛФ із пружно-пластичним дисперсійним

середовищем з АФІ природного походження, які б забезпечували одночасно фолікулостимулювальну і венотонічну дію.

3.2 Аналіз асортименту дерматокосметичних засобів і дієтичних добавок для відновлення і стимулювання росту волосся у разі андрогенної алопеції

АА є дерматокосметичною патологією, оскільки, разом із патофізіологічними змінами у шкірі і ВФ, облисіння впливає на зовнішню привабливість людини. Відповідно для відновлення, підтримки, покращення стану волосся, і навіть лікування алопеції ФР і КР наповнений КЗ у різних КФ (лосьйони, шампуні, бальзами, маски, гелі, креми, крем-гелі та ін.). У складі таких КЗ часто зустрічаються рослинні екстракти, окремі рослинні БАР, а також АФІ рослинного і синтетичного походження. Такі КЗ позиціонуються виробниками і дистриб'юторами як «лікувальна косметика», «аптечна косметика» «лікувально-косметичні засоби», «дерматологічні косметичні засоби», «дерматокосметичні засоби», «космецевтики» тощо. Проте до цього часу статус таких КЗ не є врегульований в Україні, у країнах Європи, США та ін. [1, 65, 73, 193, 204]. Згідно з вимогами нормативно-правових актів України (Накази МОЗ, ДСТУ, ТУ та ін.), США (Food and Drug Administration / FDA) і ЄС (Регламент № 1223/2009 Європейського парламенту від 11.07.2013 р. і Ради ЄС від 30.11.2009 р. на косметичну продукцію; уведено на заміну Косметичної директиви № 76 / 768 ЄС) «косметика» одночасно не може належати до КЗ і ЛП, тому законодавчо відсутня категорія «лікувальна косметика» чи «космецевтики» і КЗ не можуть застосовуватись для лікування дерматологічних захворювань [1, 49 72, 73].

В Україні вимоги щодо якості КЗ і ЛП суттєво відрізняються. Для виробництва і реалізації КЗ передбачено лише обов'язкову гігієнічну оцінку на відповідність вимогам безпеки при нашкірному застосуванні, проте відсутні

необхідність ліцензії, державної реєстрації, сертифікації, проведення клінічних випробувань і контролю якісного і кількісного вмісту АФІ [72, 49, 116].

Не зважаючи на юридичну складову статусу «лікувальної косметики», сучасні реалії світового КР диктують свої правила. Відповідно для стимулювання росту волосся у чоловіків і жінок із проявами АА на КР широко реалізуються КЗ, що вміщують природні і синтетичні АФІ, у тому числі сильнодіючі і у високих дозах. Для позиціонування сегменту КЗ, що мають ознаки ліків (вміщують АФІ; колишні ЛП, термін державної реєстрації яких завершився) ми використали термін «дерматокосметичні засоби» (ДКЗ).

У табл. 3.2 наведено перелік ДКЗ для нашкірного застосування проти АА, а у табл. 3.3 – перелік ДКЗ серії «Фітовал» (КРКА, Словенія), які на сьогодні зняті з ДРЛЗ України, а також перелік ДД для покращення стану шкіри і її додатків [60].

Ми обрали 39 ДКЗ і ДД сумарно, які аналізували за складом БАР / АФІ, країнами / фірмами-виробниками і КФ.

Проведений аналіз показав, що у складі аналізованих ДКЗ / ДД зустрічались різні групи БАР / АФІ, а саме:

- синтетичний периферичний вазодилататор – міноксидил;
- аналог міноксидилу – амінексил;
- синтетичний адреноблокатор – флурідил;
- рослинні екстракти, що вміщують фітостероли (інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази, адреноблокатори) – пальми Сабаль плодів екстракт (ПСПЕ), кропиви дводомної коренів екстракт (КДКЕ);
- рослинні екстракти і БАР з венотонічною дією – ескузан, екстракти рускусу колючого коренів, гінкго білоба листя, кропиви дводомної листя, хвоща польового трави, розмарину лікарського трави, кропиви дводомної листя, морського планктону чи артемії та ін.
- інші БАР – біотин, кислота лауринова (адреноблокатор), кислота азелаїнова (антимікробна, кератолітична, антисеборейна дія) і багато інших [60].

## Перелік ДКЗ, що призначені для відновлення і стимулювання росту волосся при АА

Торгова назва ДКЗ	Виробник / Країна	Вміст АФІ	Форма випуску	Призначення
1	2	3	4	5
Регейн Універсальний	Фармація Н.В. / С.А (Бельгія)	5% міноксидилу	Розчин на шкірний у флаконі по 60 мл № 3	АА у чоловіків
Women's ROGAINE 2 %	Johnson & Johnson (США)	2% міноксидилу	Розчин на шкірний у флаконі по 60 мл № 1	АА у жінок і чоловіків
Men's ROGAINE 5 %		5% міноксидилу	-//-	АА у чоловіків
Men's ROGAINE (піна) 5 %		5% міноксидилу	Піна на шкірну з 5% АФІ	АА у жінок і чоловіків
Міноксидил Кіркланд 5% (Minoxidil Kirkland 5%)	Kirkland (США)	5% міноксидилу	Розчин на шкірний 5 % у флаконі по 60 мл № 1	АА у чоловіків
Folixidil 2% (Фоліксидил 2%)	Folixidil (Італія)	Міноксидил (2, 5, 15 %) + азелаїнова кислота, гама-ліноленова кислота, ретинол	Розчин на шкірний у флаконі по 50 мл № 1	АА у жінок і чоловіків
Folixidil 5% (Фоліксидил 5%)			-//-	АА у чоловіків
Folixidil 15% (Фоліксидил 15%)			-//-	-//-
MinoX 2	ТОВ «Мінокс Технолоджи Трейдинг» (Україна)	Міноксидил (2, 5, 10 %) + екстракт кропиви коренів	Лосьйон-спрею флаконі по 50 мл № 1	АА у жінок і чоловіків
MinoX 5			-//-	АА у чоловіків
MinoX 10			-//-	-//-

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5		
Міно Макс 2	Міно Мах (Німеччина)	Міноксидил (2, 5, 10, 15 %) + азелаїнова кислота, біотин, кофеїн, ретинол, екстракти кропиви коренів, лопуха коренів, карликової пальми (Сабаль) плодів	Лосьйон у флаконі по 60 мл №1	АА у жінок і чоловіків		
Міно Макс 5			-//-	АА у чоловіків		
Міно Макс 10			-//-	-//-		
Міно Макс 15			-//-	-//-		
Міно Макс шампунь	-//-	Карликової пальми (Сабаль) плодів екстракт, кетоконазол, біотин, кофеїн	Шампунь у флаконі по 250 мл № 1	Догляд з метою відновлення росту волосся		
Шампунь «Minoksil» для росту волосся	ТОВ «Еліксир» (Україна)	Міноксидил + азелаїнова кислота, екстракти гінкгобілоба листя, дуба кори, гібіскусу квітів	Шампунь у флаконі по 150 мл № 1	Профілактика і догляд за волоссям при АА.		
Шампунь «Minoksil Light» для укріплення волосся					-//-	-//-
Крем-бальзам «Minoksil»					Міноксидил + гінкгобілоба екстракт олійний, екстракти кропиви коренів, дуба кори	Крем-бальзам у тубі по 75 мл № 1
Полярис НР-08	Polaris Research Lab (США)	Міноксидил сульфат 7%, азелаїнова й олеїнова кислоти, яблучний поліфенол, карликової пальми (Сабаль) плодів екстракт, біотин і ретинол, GHK-Cu мідь вмісний трипептид, GHK-Cu	Лосьйон у флаконі по 60 мл № 1, з насадкою-розпилювачем, аплікатор-піпеткою	АА у чоловіків		

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5
Serie Expert Aminexil Advanced	L'Oreal Professionnel (Франція)	Амінексил (діамінопірамідин оксид), піридоксину гідрохлорид, ніацин амід	Лосьйон в ампулах по 6 мл № 10 або № 42	Профілактика АА у чоловіків і жінок
Vishy Dercos Aminexil Clinical 5 для жінок	Vishy (Франція)	Амінексил + аргінін, ніацинамід, піридоксид гідрохлорид	Лосьйон в ампулах по 6 мл № 21	Проти випадіння волосся комплекс-ної дії для жінок
Vishy Dercos Aminexil Clinical 5 для чоловіків		//-	-//-	Проти випадіння волосся комплекс-ної дії для чоловіків
Vichy Dercos Energising Stimulating Shampoo		-//-	Шампунь у флаконі по 200 мл / 400 мл	Профілактика і догляд за волоссям при АА та ін. видах алопеції
Vichy Dercos Densi-Solutions Thickening Shampoo		-//-	Шампунь у флаконі по 250 мл / 400 мл	Профілактика і догляд за волоссям при АА
Eucapil (Евкапіл)	Interpharma Praha (Чехія)	Флурідил	Рідина в ампулах по 2 мл № 30	При АА у чоловіків і жінок
Ducray Anastim Лосьйон від випадіння волосся	Laboratoires Dermatologique Ducray (Франція)	Очищений неорусцин, екстракт морського планктону чи артемії (Artemia Extract), токоферолу нікотинат. GP4G (запатентований комплекс), біотин	Лосьйон в ампулах по 7.5 мл № 8	Профілактика АА та ін. видів облісіння і догляд за волоссям

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5
Лосьйон Ducray Neoptide (Дюкре Неоптид)	Laboratoires Dermatologique Ducray (Франція)	Ацетил-тетрапептид, екстракт рускусу колючого (RuscusaculeatusL.) коренів, екстракт артемії, нікотинамід	Лосьйон у флаконах по 30 мл № 3	Профілактика АА та ін. видів облисіння і догляд за волоссям
Шампунь Ducray Anaphase (Дюкро Анафаз) стимулювальний	Laboratoires Dermatologique Ducray (Франція)	Екстракт рускусу колючого коренів, токоферолу нікотинат, біотин, цинк піритіон	Шампунь у флаконі по 200 мл	Профілактика АА та ін. видів облисіння і догляд за волоссям
Шампунь Ducray Sabal (Дюкро Сабаль) себорегулювальний		Пальми Сабаль плодів екстракт	Шампунь у флаконі по 125 мл № 1	-//-
Дюкрей Хроностім День / Ніч		<i>День:</i> пальми Сабаль плодів екстракт, лауринова кислота, токоферолу нікотинат. <i>Ніч:</i> екстракти рускусу колючого коренів, артемії екстракт	Лосьйон у флаконах по 50 мл № 2	Інтенсивний догляд і стимулювання росту волосся при різних видах алопеції

## Перелік ДКЗ серії «Фітовал» і ДД, що призначені для відновлення і стимулювання росту волосся при АА

Назва ДКЗ чи ДД /Виробник / Країна	Склад	Призначення
ДКЗ серії «Фітовал»		
1	2	3
Фітовал, шампунь по 100 мл у флаконах (КРКА, д.д., Ново место, Словенія)	100 г шампуню містять: шавлії лікарської екстракт рідкий (0,03:1) 1,0 г; кропиви дводомної листя екстракт рідкий (0,2:1) 1,0 г; пантенол 1,0 г; лецитин 1,0 г; білок пшениці гідролізований 1,0 г	Порушення росту і оновлення волосся, для зміцнення тонкого, ламкого та ослабленого волосся, для відновлення м'якості і блиску волосся.
Фітовал лосьйон проти випадіння волосся, лосьйон по 40 мл у флаконах № 2	100 г містить: ескуліну 1,0 г, ксименінової кислоти 0,5 г, лауринової кислоти 0,2 г	При оборотних формах алопеції; при випаданні волосся внаслідок вікових змін; для зупинки розвитку генетично зумовленого випадання волосся.
Фітовал шампунь проти випадіння волосся, по 100 або 200 мл у флаконах	100 г містить: глікогену 0,2 г, арніки квітів екстракту 0,2 г, розмарину трави екстракту 1,0 г, пептидів пшениці гідролізованих 0,7 г	При надмірному випадінні волосся; при порушенні росту та оновлення волосся; для зміцнення тонкого, ламкого та ослабленого волосся і збільшення об'єму.
Фітовал шампунь для пошкодженого волосся, по 100 або 200 мл у флакона	100 г містить: екстракти рідкі: шавлії листя (0,03:1) 1 г; кропиви листя (0,2:1) 1 г; пантенолу 1 г; лецитину 1 г; гідролізованого білка пшениці 1 г	Надмірне випадання волосся; порушення росту і оновлення волосся; для зміцнення тонкого, ламкого і ослабленого волосся.
Дієтичні добавки		
Одрі ІС, капсули (ТДВ «ІнтерХім», Україна)	1 капсула містить: колаген (І типу) — 300 мг, біотин — 1 мг.	ДД для поліпшення стану шкіри, нігтів, волосся як джерело біотину і кератину.



1	2	3
Фітовал, капсули № 60; (КРКА, д.д., Ново место, Словенія)	1 капсула містить: дріжджі медичні– 200,0 мг, L-цистину– 100,0 мг, кальцію пантотенату - 35,0 мг; тіаміну, рибофлавіну, піридоксину гідрохлориду, ціанокобаламіну– по 2,0 мг, фолієвої кислоти - 0.2 мг, біотину - 0.1 мг, заліза - 10.0 мг, цинку - 5.0 мг, міді - 1.0 мг	Надмірне випадання волосся; порушення росту й оновлення ВФ; для зміцнення тонкого, ламкого і слабого волосся.
Перфектил ориджинал, таблетки № 30 (15x2) (Вітабіотікс Лтд, Великобританія)	1 капсула: вітаміни: D3 - 2,5 мкг, Е - 40 мг, С - 30 мг, В <sub>1</sub> - 10 мг, В <sub>2</sub> - 5 мг, В <sub>3</sub> - 18 мг, В <sub>6</sub> - 20 мг, В <sub>9</sub> - 500 мкг, В <sub>12</sub> - 9 мкг, Н - 45 мкг, В <sub>5</sub> - 40 мг; залізо - 12 мг, магній - 50 мг, цинк - 15 мг, йод - 200 мкг, марганець - 2 мг, міді - 2 мг, кремній - 3 мг, хром - 50 мкг, селен - 100 мкг, цистеїн - 10 мг, β-каротин- 5 мг, ПАБК - 30 мг, екстракти ехінацеї корені - 195 мг, лопуха корені- 80 мг.	Лікування захворювань шкіри, а саме: дерматити, включаючи екзематозні, псоріаз, алопеція.
Перфектил Плюс розкішне волосся, таблетки № 60 Вітабіотікс Лтд, Великобританія	1 таблетка містить: суміш натуральних каротиноїдів - 1 мг, вітаміни: D <sub>3</sub> -10 мкг, Е - 20 мг, В <sub>1</sub> - 4 мг, В <sub>2</sub> - 2 мг, В <sub>6</sub> - 5 мг, В <sub>12</sub> - 10 мкг, фолієва кислота - 200 мкг, біотин - 75 мкг, В <sub>3</sub> - 9 мг, С - 40 мг, пантотенова кислота - 20 мг; залізо - 7 мг, цинк - 7,5 мг, магній - 37,5 мг, марганець - 1 мг, йод - 100 мкг, мідь - 0,5 мг, селен - 82,5 мкг, хром - 20 мкг, L-цистин - 50 мг, L-метіонін - 25 мг, інозитол - 100 мг, морський колаген гідролізований - 100 мг, Коензим Q-10 - 2,5 мг, екстракт кісточок винограду - 5 мг, біофлавоноїди цитрусових - 7,5 мг, екстракт хвоща польового - 100 мг.	Застосовувати в якості ДД для дорослих як додаткове джерело вітамінів, мікроелементів, амінокислот і біофлавоноїдів, що сприяє покращенню насичення волоссяних фолікулів необхідними мікронутрієнтами для нормального росту та живлення волосся.

На рис. 3.4 наведено дані про те, як часто зустрічалися серед ДКЗ і ДД основні БАР / АФІ. Відповідно із проведеними розрахунками встановили, що міноксидил зустрічався у 20 позиціях (51,3 % із всієї вибірки). До того ж концентрація АФІ варіювала від 2 % (ДКЗ для жінок) до 5, 7, 10 і 15 % (ДКЗ для чоловіків); вміст міноксидилу 10 і 15 % значно перевищував дозу цього АФІ у зареєстрованих ЛП (табл. 3.1). Монопрепарати у вигляді розчину міноксидилу становили тільки 5 позицій, решта 15 ДКЗ – це суміші з іншими БАР (вітаміни, азелаїнова кислота, КДКЕ, ПСПЕ, лауринова кислота тощо).

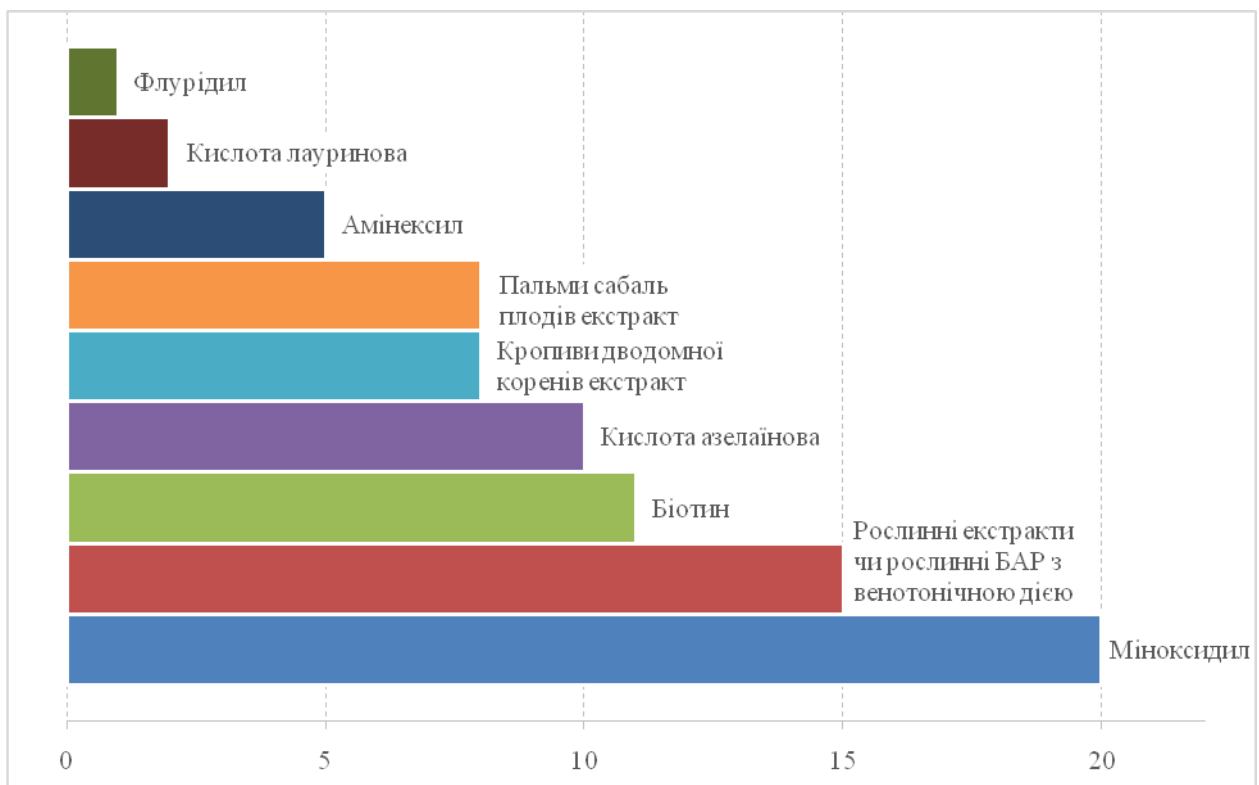


Рис. 3.4. Розподіл БАР / АФІ у складі ДКЗ і ДД для відновлення і стимулювання росту волосся у разі АА

На другому і третьому місці за частотою використання у складі ДКЗ/ДД були біотин і азелаїнова кислота – 11 (28,2 %) і 10 (25,6 %) позицій відповідно. КДКЕ і ПСПЕ займали по 8 позицій (по 20,5 %); вазодилататор амінексил зустрічався у 5 препаратах (12,8 %), а кислота лауринова і флурідил – у двох (5,1 %) і одному (2,55 %) ЛП відповідно.

ПСПЕ містився у всіх ДКЗ виробництва Mino Max (Німеччина), а саме у лосьйонах «Міно Макс 2, 5, 10, 15» (цифра вказує % міноксидилу) і Міно Макс шампуні (табл. 3.2). ДКЗ «Шампунь Ducray Sabal себорегулювальний» (виробництва Laboratoires Dermatologique, Франція) у якості активного інгредієнту містив тільки ПСПЕ. Препарат «Дюкрей Хроностім День / Ніч» цієї ж серії складався з лосьйонів у 2-х флаконах, де для денного застосування засіб містив ПСПЕ і лауринову кислоту (інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази), а для нічного – екстракти рускусу і артемії (венотонічна дія).

ДКЗ серії «Фітовал», а саме «Фітовал шампунь», «Фітовал лосьйон проти випадіння волосся», «Фітовал шампунь проти випадіння волосся», «Фітовал шампунь для пошкодженого волосся» (виробник КРКА, д. д., Ново место, Словенія) були внесені у ДРЛЗ України (зняття з реєстрації у період 2013 р. і 2014 р.), проте на сьогодні відпускаються з аптек як косметична продукція. У склад ДКЗ входять рослинні екстракти (арніки гірської квітів, розмарину лікарського трави, шавлії лікарської листя, кропиви дводомної листя), ескулін, лауринова кислота, гідролізовані протеїни пшениці та ін. БАР цих засобів проявляють венотонічну, капіляропротекторну, протизапальну, антиандрогенну, регенерувальну дії, які важливі для відновлення росту волосся при різних видах алопеції (табл. 3.3).

Співвідношення ДД відносно ДКЗ становило 10,25 % до 89,75 %. Засоби «Фітовал» (КРКА, д. д., Словенія) і «Перфектил ориджинал» (Вітабіотікс Лтд, Великобританія) були зняті з ДРЛЗ України як ЛП у 2012 р. і 2015 р. відповідно, і на даний час вони належать до ДД. У показах до застосування ДД «Перфектил ориджинал» вказано «лікування захворювань шкіри», що юридично порушує вимоги чинних нормативних документів [116]. На сьогоднішній день всі 4 ДД (табл. 3.3) належать до групи «15.3 Дієтичні добавки для поліпшення стану шкіри, нігтів, волосся». ДД уміщують збалансовані комплекси вітамінів, мінералів, протеїнів й інших корисних живильних речовин.

Отже, проведений аналіз показав, що ДКЗ для відновлення і стимулювання росту волосся вміщують різноманітний склад БАР / АФІ, проте всі речовини за терапевтичною дією можна згрупувати на три сегменти, а саме:

- синтетичні і рослинні венотоніки і капіляропротектори – міноксидил, амінексил, ескулін, різні рослинні екстракти;
- синтетичні і природні антиандрогени (адреноблокатори, інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази) – флурідил, лауринова кислота, рослинні екстракти пальми Сабаль, кропиви дводомної коренів та ін.;
- БАР регенерувальної і живильної дії – пантенол, протеїни, біотин, вітамінно-мінеральні комплекси тощо.

Наступний етап маркетингових досліджень стосувався аналізу ДКЗ / ДД за країнами-виробниками (рис. 3.5).

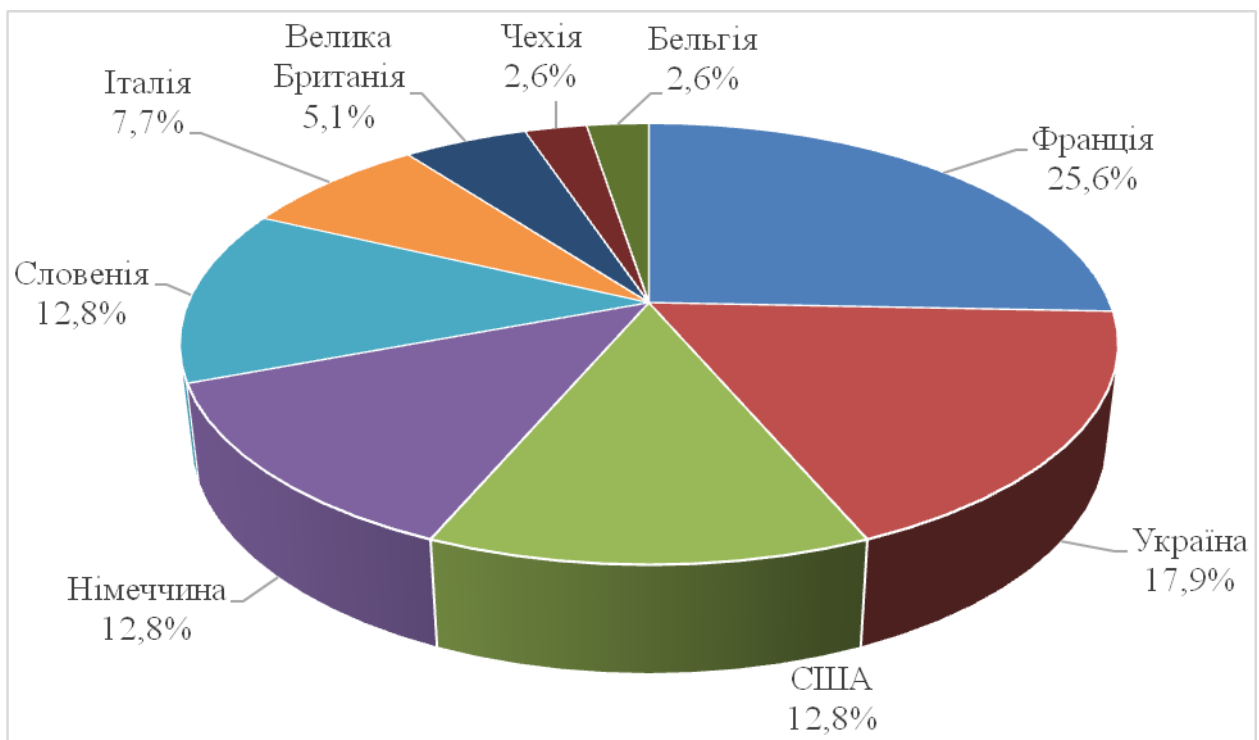


Рис. 3.5. Розподіл ДКЗ / ДД для відновлення і стимулювання росту волосся у разі АА за країнами-виробниками

Із даних рис. 3.5 видно, що частка українських продуцентів була значно нижчою від іноземних і складала 17,9 % (7 позицій) ринку. Кількість

вітчизняних фірм-виробників ДКЗ було тільки дві – ТОВ «Мінокс Технолоджи Трейдинг» і ТОВ «Еліксир» (табл. 3.2), а ДД – одна (ТДВ «ІнтерХім») (табл. 3.3). Лідерство на вітчизняному ФР / КР займала Франція з часткою ДКЗ 25,6 % (10 позицій); продукцію представляли 3 відомі бренди – L’Oreal Professionnel, Vichy і Laboratoires Dermatologiques. Засоби виробництва Німеччини, Словенії і США склали по 12,8 % (по 5 позицій), Італії – 7,7 % (3 позиції), Великої Британії – 5,1 % (2 позиції), Чехії і Бельгії – по 2,5 % (по 1 позиції).

Розподіл обраних ДКЗ / ДД за КФ / ЛФ наведено на рис. 3.6.

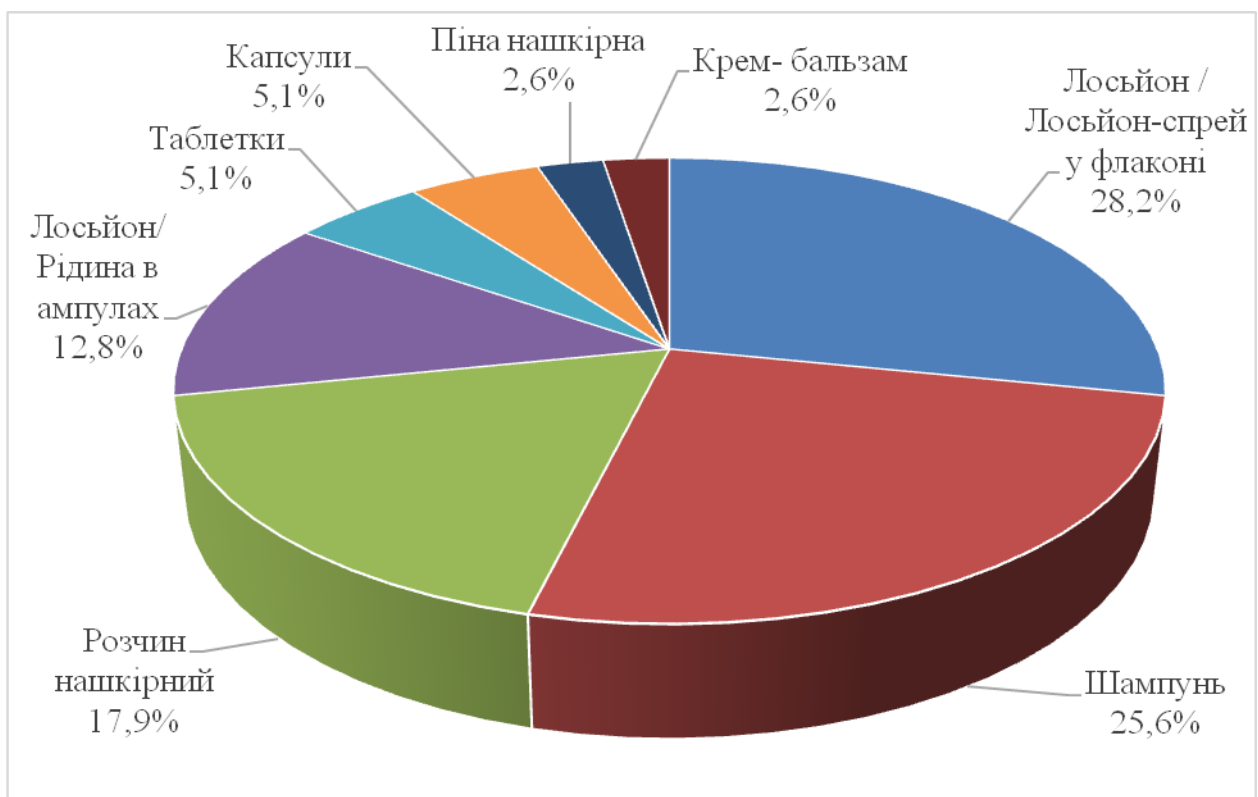


Рис. 3.6. Розподіл ДКЗ / ДД для відновлення і стимулювання росту волосся у разі АА за КФ / ЛФ

На вітчизняному КР аналізовані ДКЗ / ДД було представлено різними формами випуску – як косметичними (лосьйон, лосьйон-спрей, лосьйон / рідина в ампулах, піна нашкірна, шампунь і крем-бальзам), так і лікарськими (розчин нашкірний, таблетки і капсули). Серед ДКЗ левову частку займали лосьйони. При чому ці рідкі КФ відрізнялися первинним пакуванням. Так, лосьйони у

флаконах були оснащені крапельницею або розпилювачем (лосьйон-спрей), номінальний об'єм флакону складав 60 мл № 1, 50 мл № 1, 50 мл № 2 (1 позиція) або 30 мл № 3 (1 позиція). Частка таких КФ була найбільшою і становила 28,2 % (11 позицій). КФ / ЛФ «розчин нашкірний» представлено 17,9 % ДКЗ (7 позицій); об'ємом флакону становив 50 або 60 мл № 1. Специфічною КФ серед обраних ДКЗ були лосьйони в ампулах (по 2, 6 і 7,5 мл) для нашкірного застосування, кількість яких складала 12,8 % (5 позицій). ДКЗ у формі шампунів становили значну частку КР – 25,6 % (10 позицій), які займали друге місце після лосьйонів. По одному ДКЗ відпускались у формі піни чи крем-бальзаму. Таким чином переважна більшість засобів для нашкірного застосування були з рідким дисперсійним середовищем і тільки Крем-бальзам «Minoksil» (ТОВ «Еліксир», Україна) належав до м'якої КФ.

ДД для перорального застосування у разі АА вироблені у формі капсул і таблеток по 2 позиції кожна ЛФ, а саме: Фітовал капсули № 60 (КРКА, д. д., Словенія), Одрі ІС капсули (ТДВ «Інтер Хім», Україна); Перфектил ориджинал таблетки № 30 і Перфектил Плюс розкішне волосся, таблетки № 60 (Вітабіотікс Лтд, Великобританія).

Отже, серед усіх ДКЗ переважають рідкі форми «лосьйони» закордонного виробництва з міноксидилом як основною АФІ або у поєднанні з іншими БАР венотонічної, антиандрогенної, регенерувальної дії. ДКЗ, що уміщують ПСПЕ, значно поступаються засобам із вмістом синтетичних периферичних вазодилаторів, до того ж повністю відсутні вітчизняні препарати з цією АФІ. Тому перспективним напрямком наукових досліджень є розробка нового ЛКЗ у формі емульгелю з використанням ПСЕС і СЯН.

### 3.3 Соціологічні дослідження проблеми андрогенної алопеції у чоловіків

Психодерматологія – це сфера наукових досліджень, яка вивчає зв'язок між шкірними і психіатричними захворюваннями і навпаки. Низка дерматологічних станів чи патологій зумовлює психологічні симптоми й у

складних випадках – психіатричні. Урахування психоемоційного стану при захворюваннях шкіри важливе для кращого розуміння етіопатогенезу і більш ефективного комплексного їх лікування [90, 181, 183, 199].

Трихологічні захворювання, які змінюють густоту і стан волосся, не тільки впливають на зовнішній вигляд людей, але і викликають величезне емоційне навантаження, що супроводжується зниженням самооцінки і якості життя, і навіть психічними проявами [181]. З іншого боку, деякі патології (наприклад, трихотиломанія) класифікують як психосоматичні трихологічні захворювання, які у першу чергу вимагають психіатричної терапії. Таким чином, психотрихологія є частиною психодерматології і ґрунтується на дослідженні психосоматичних аспектів при захворюваннях волосся [169, 199].

АА, як одна із найбільш розповсюджених патологій волосся, має значний вплив на психоемоційне здоров'я людей, проте особливість і інтенсивність сприйняття АА відрізняється у чоловіків і жінок. Отримано низку результатів, які свідчать, що чоловіки переважно розглядають АА як частину природнього процесу старіння; визнають, що АА знижує фізичну привабливість і може зумовити стрес, проте без суттєвого впливу на психічне здоров'я [148]. Ця патологія може зумовити вищий рівень психологічних проблем у деяких чоловіків, наприклад молодих, які не перебувають у романтичних стосунках; які переконані, що зовнішній вигляд є вирішальним для самооцінки або впливає на можливість професійної реалізації (особи творчих професій) та ін. [180, 213]. АА, яка виникає у юному віці (близько 20 років), може мати особливо негативний вплив на самооцінку молодих чоловіків, які стають залежні від патології і витрачають багато часу і коштів на її лікування [148]. Соціологічні дослідження підтвердили, що група молодих чоловіків з нормальним волоссям негативно оцінювала іншу групу чоловіків того ж віку з прогресуючою формою АА, а саме: уважали, що особи з лисиною виглядають старшими, фізично і соціально менше привабливими [200]. АА у чоловіків зумовлює значно менші психологічні ефекти, ніж інші види облісіння (наприклад, осередкова чи гніздова алопеція) [149].

У жінок з АА, не залежно від віку, психологічний стрес часто є набагато сильнішим, ніж у осіб чоловічої статі, оскільки волосся є ключовим фактором жіночої фізичної краси. До того ж, АА часто виявляється більш стресовою у порівнянні з іншими дерматологічними захворюваннями. З іншого боку кожна жінка з АА відчуває стрес у різній мірі, оскільки важкість психологічного стану особливо залежить від прогресування і стадії АА [55, 150, 224].

Зважаючи на вищеописане, очевидним є те, що для жінок АА – це серйозна психотрихологічна проблема. Тому ми провели соціологічні дослідження шляхом анкетування лише осіб чоловічої статі з метою оцінки того, як українські чоловіки психологічно реагують на АА, чи готові сповільнювати патологічний процес шляхом фармакотерапії і дерматокосметичного догляду, і чи можуть бути потенційними споживачами розроблюваного засобу.

Було проведено анкетування 150 чоловіків віком від 17 до 66 років, у яких були видимі прояви АА на різних стадіях. Письмове опитування проводили з відвідувачами аптек в Івано-Франківській і Чернівецькій областях протягом весни – літа 2019 р.

Усіх респондентів було поділено за наступними віковими групами: від 17 до 20 р., від 21 до 30 р., від 31 до 40 р., від 41 до 50 р., від 51 до 60 р., від 61 р. і більше. Розподіл здійснено з метою сегментації цільового ринку і виявлення проблемних питань про АА кожної із цих вікових груп.

Важливо відзначити, що до участі в анкетуванні долучали осіб лише з видимими проявами АА. За даними анкет спостерігали різне співвідношення респондентів за віком (рис. 3.7).

Найменша кількість респондентів була у віці до 20 р. (2,7 %), що є очевидним, оскільки прояви АА інтенсивно зростають із віком. Проте наступні 3 групи від 21 р. і до 50 р. включали приблизно однакову кількість учасників – у межах по 25–28 %. У віковій групі від 51–60 р. кількість респондентів зменшилась у двічі у порівнянні з попередніми сегментами і становила 13,3 %, тільки 4 % респондентів були у віці 61 р. і вище.



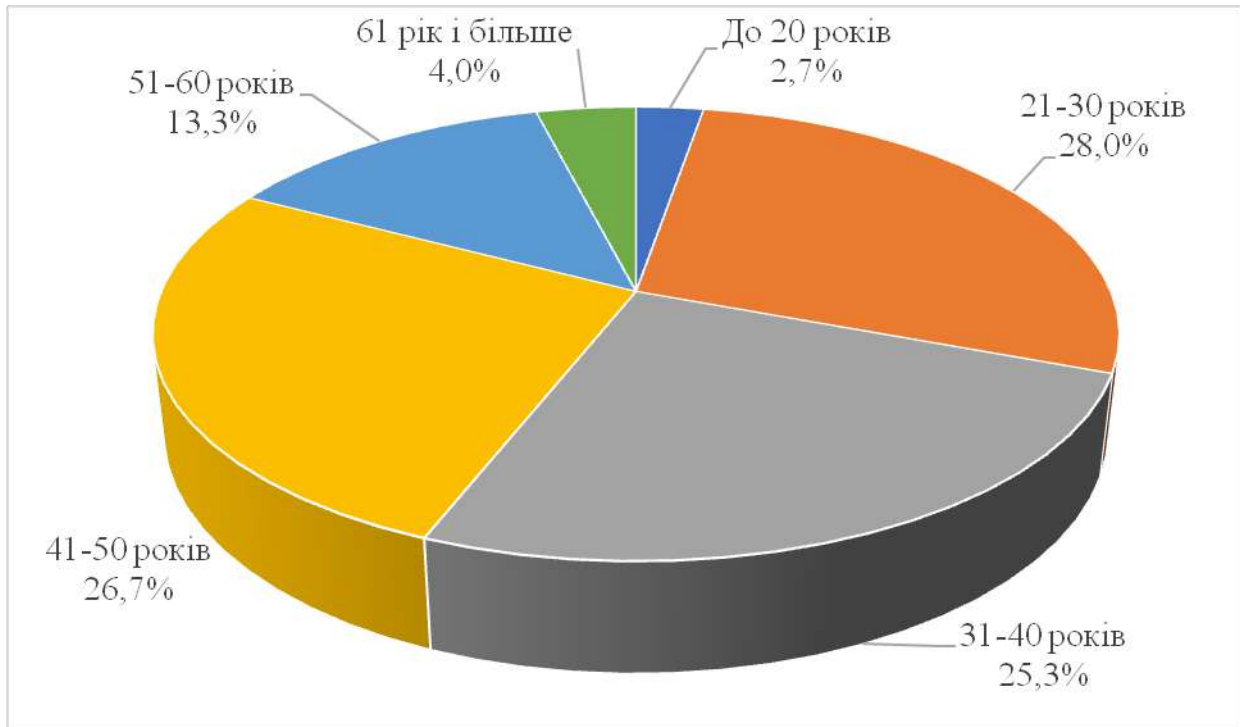


Рис. 3.7. Розподіл респондентів за віковими групами

У процесі анкетування ми зіткнулися з проблемою комунікації, оскільки в загальному чоловіки неохоче долучались до соціологічного опитування. Також додатково, ще до підрахунку даних було підмічено, що зі зростанням віку значна кількість чоловіків негативно реагувала і відмовлялась брати участь в опитуванні. Після опрацювання даних анкет, було підтверджено цю тенденцію, оскільки кількість учасників після 50 років різко знизилась, хоча зростання АА є вікозалежним. Відповідно, можна зробити висновок, що АА має вплив на психоемоційний стан осіб чоловічої статті, а також про те, що молоді чоловіки більш відкриті до обговорення цієї проблеми.

На рис. 3.8 показано розподіл, що стосується віку, у якому виникли видимі прояви АА. У 16 і 16,7 % респондентів АА розпочалась у віці до 20 і 21–25 років відповідно. Найбільший відсоток початку захворювання, а саме 23,3 %, був у віці від 26 до 30 років, значний (19,3 %) – від 30 до 35 років. Отримані дані корелюють із даними літератури про вікову тенденцію щодо проявів АА у чоловіків [57, 83, 84].

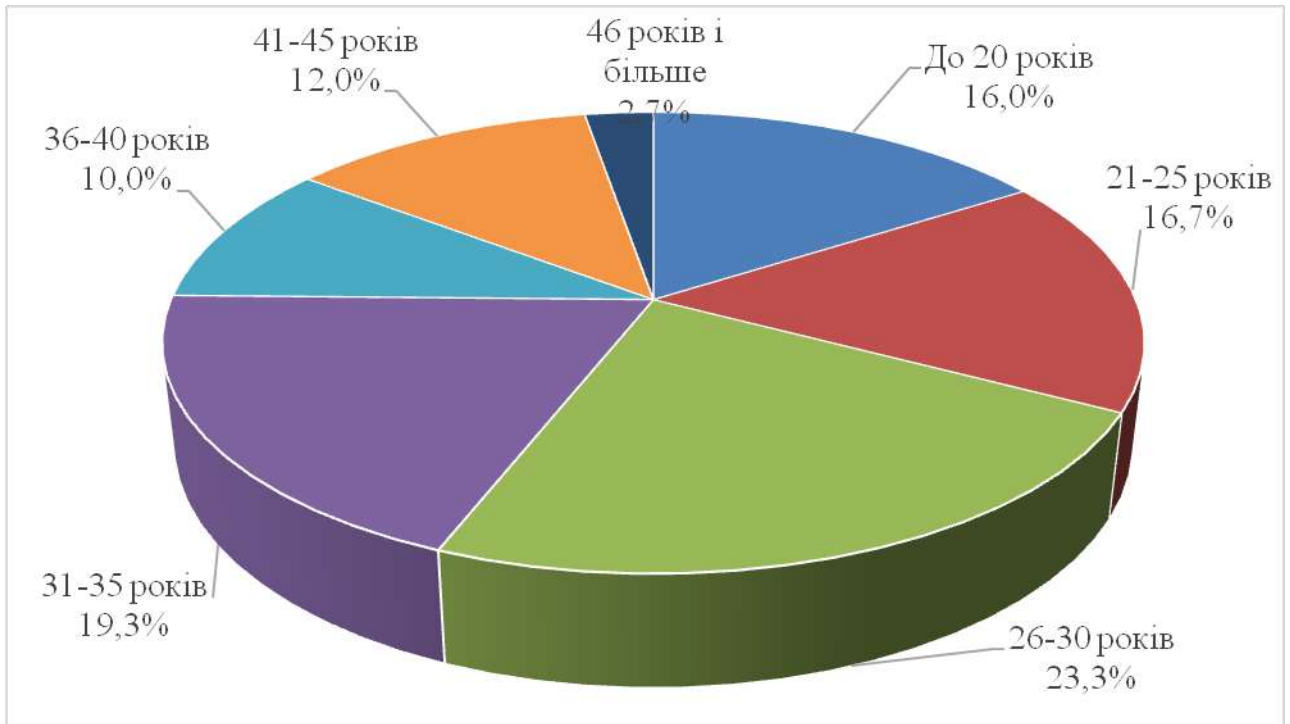


Рис. 3.8. Розподіл респондентів за віком, у період якого виникли видимі прояви АА

Наступне запитання стосувалось стадії АА на цей момент життя, яка проявлялась візуально, а саме:

- А – наявність тільки М-подібних залисин на лобі;
- Б – прогресування облісіння на лобі, тім'ї / маківці;
- В – формування злитого осередку облісіння на лобі і тім'ї;
- Г – симетричне облісіння лобно-тім'яної зони, вузька смуга волосся залишається лише на скронях і потилиці.

Серед усіх опитаних респондентів найчастіше зустрічалась стадія Б (44 %), у значної кількості чоловіків (26,7 %) була прогресуюча третя стадія АА; найменше чоловіків (8 %) мали суцільне облісіння лобно-тім'яної зони (рис. 3.9).

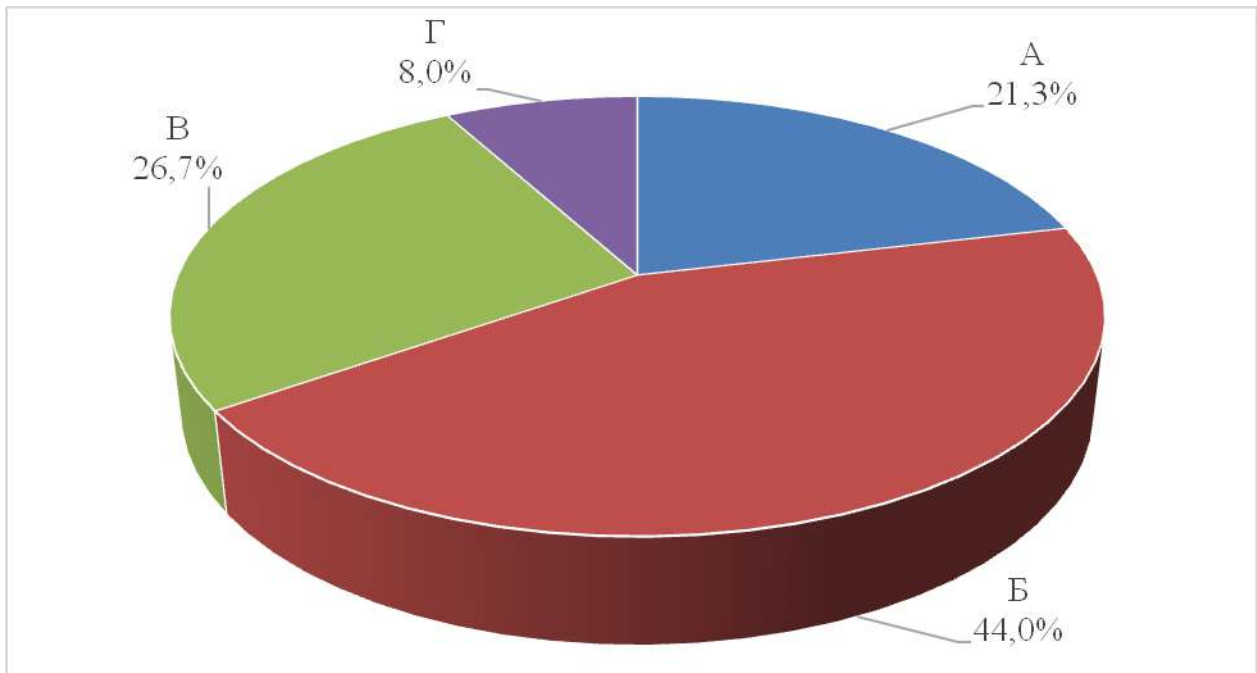


Рис. 3.9. Розподіл респондентів залежно від стадії АА

Четверте питання анкети стосувалось важливості вирішення проблеми АА (рис. 3.10).

Соціологічне дослідження показало, що тільки 8 % респондентів відповіли «Мені байдуже» і вони спокійно реагують на наявність у них облісіння. 43,3 % опитаних чоловіків зазначили, що можуть миритися з АА. 33,4 і 15,3 % респондентів обрали відповіді, що для них важливо або вкрай важливо вирішення проблеми АА відповідно. Таким чином майже половина опитаних (48,7 %) уважали АА проблемою, яка їх емоційно турбує, тому бажали її позбутися шляхом професійного втручання.

Наступне запитання анкети було про те, чи застосовували респонденти ЛП і/або КЗ для профілактики і лікування АА. Якщо відповідь була позитивною, необхідно було вказати назву засобу/засобів. Тільки 27,3 % опитаних чоловіків застосовували препарати, серед яких зустрічався ЛП «Капсиол» наскірний розчин, ДКЗ серії «Фітовал», препарати плаценти, косметичні шампуні і бальзами з ПСПЕ та ін.

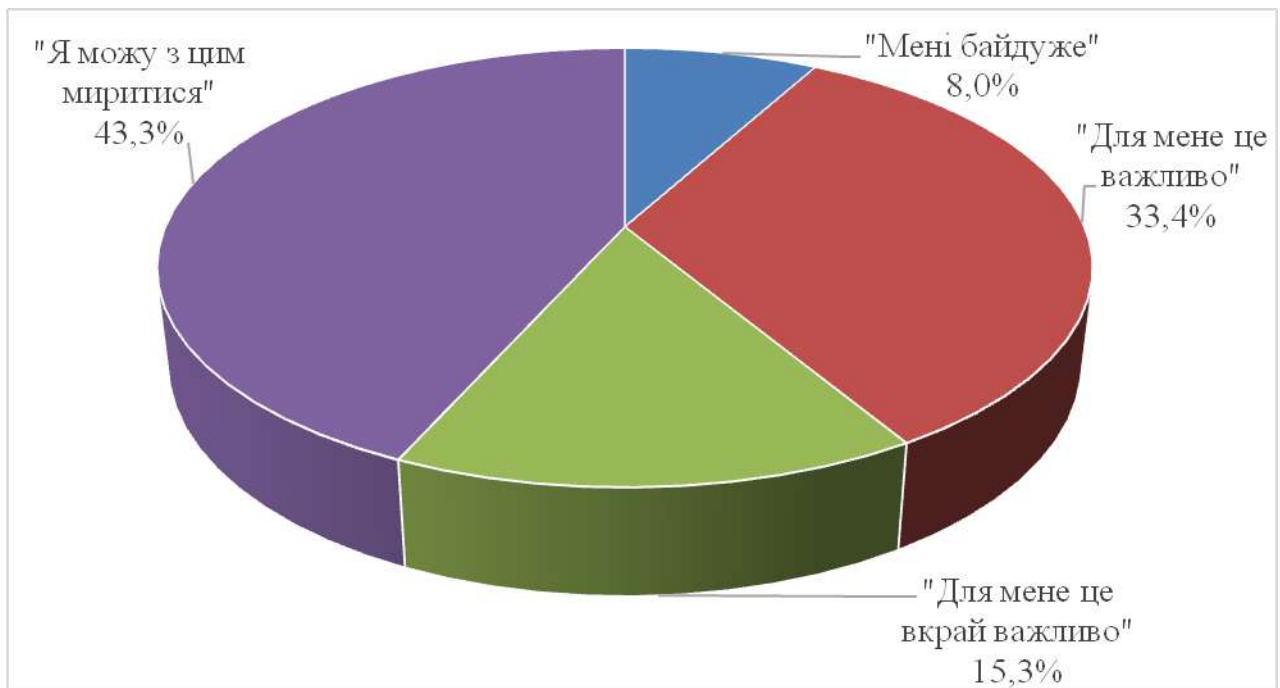


Рис. 3.10. Розподіл відповідей респондентів на запитання «На скільки важливим для Вас є вирішення проблеми облісіння?»

На шосте питання анкети «Чи потрібні на фармацевтичному ринку ефективні лікарські засоби від облісіння?» більша половина респондентів (52,7 %) відповіли: «Так, оскільки облісіння потребує професійного лікування» (відповідь А); 36,7 % опитаних обрали відповідь «Так потрібні, особливо вітчизняні ЛЗ, тому що це економічно вигідно» (відповідь Б) (рис. 3.11).

Тільки 10,6 % чоловіків обрали відповідь «Ні, не потрібні, тому що немає ефективного лікування, облісіння – це не захворювання» (відповідь В). Таким чином лівова частка опитаних (89,4 %) уважали, що наявність ефективних препаратів для лікування АА є важливим, у тому числі вітчизняних як економічно вигідної альтернативи. Було відмічено, що значна частина респондентів з тих, які «можуть миритися з облісінням», а також деякі особи з групи «байдужих», уважали важливим і необхідним наявність на вітчизняному ФР ефективних ліків при АА.

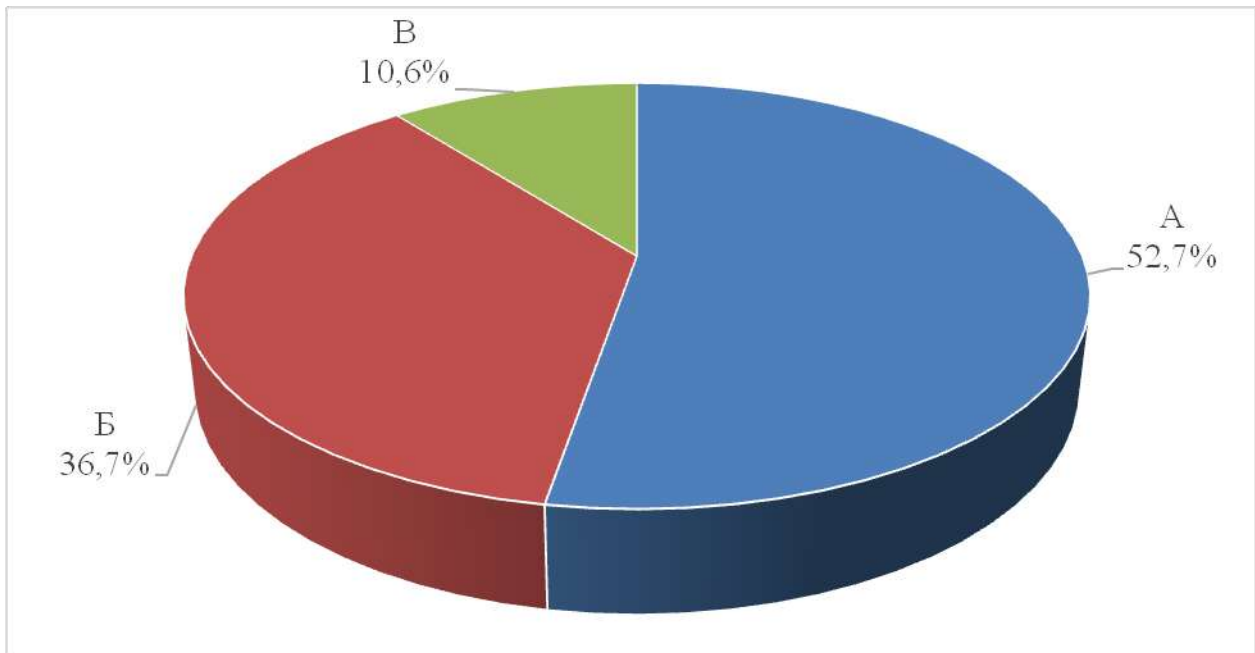


Рис. 3.11. Розподіл відповідей респондентів на запитання «Чи потрібні на фармацевтичному ринку ефективні лікарські засоби від облісіння?»

Під час вивчення проблеми АА, важливою була оцінка і розподіл опитаних чоловіків за платоспроможними групами. Тому останнє питання анкети стосувалась готовності респондентів заплатити відповідну суму грошей за ефективний курс фармакотерапії АА (рис. 3.12).

Як показано на рис. 3.12, найбільша кількість чоловіків (30 %) обрали відповідь «Для мене ціна не важлива. Головне, щоб засіб був дієвим»; тільки 5,3 % опитаних відповіли «Витрачати гроші на лікування АА не доцільно»; 16,7 % респондентів згодні витрачати кошти у межах 200 грн (найнижча цінова категорія) і 27,3 % – 200–500 грн (середня цінова категорія); 15,4 і 11,3 % респондентів обрали вище середньої і високу цінові категорії, а саме 500–800 грн. і 800–1000 грн. відповідно. Таким чином, можна зробити висновок, що переважна більшість чоловіків готові витрачати кошти на лікування АА. На препарати дуже низької вартості потенційно буде не високий попит через сформовані цінові стереотипи про КЗ взагалі. Проте засоби середньої цінової категорії можуть зацікавити більше споживачів, які шукають можливості ефективної терапії АА.

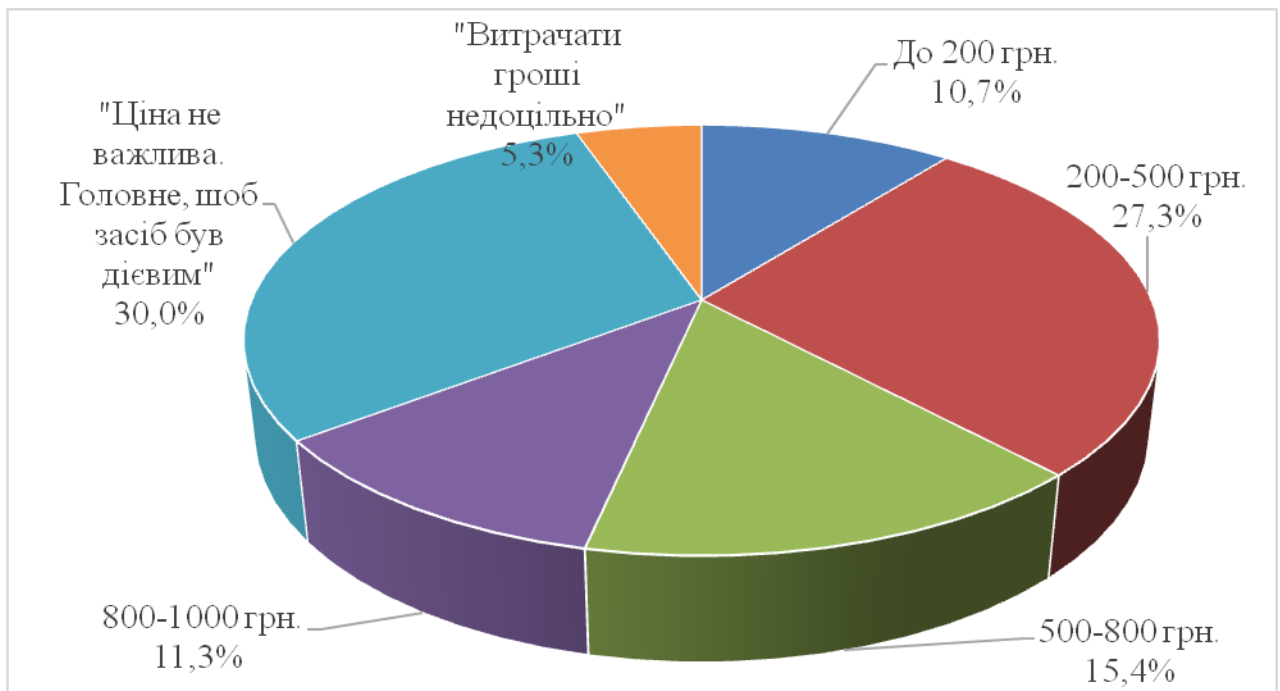


Рис. 3.12. Розподіл відповідей респондентів на запитання «Скільки коштів Ви готові витратити на курс ефективної терапії лікарським засобом від облісіння?»

Отже, проведене соціологічне опитування підтвердило, що для близько половини українських чоловіків наявність АА є психоемоційною проблемою, майже 90 % осіб вважають необхідність насичення ФР ефективними препаратами, у тому числі (близько 40 %) вітчизняними засобами в межах середньої цінової категорії.

## ВИСНОВКИ

1. Аналіз вітчизняного ФР зареєстрованих 17 ЛП для лікування і профілактики АА (станом на 01.06.2020 р.) показав, що опрацьовані засоби належали до 4-х груп за АТС-класифікацією. Переважала група «D11AX01 Інші дерматологічні препарати» з 9 позиціями ЛП, серед яких 7 ЛП призначені для наскірнього застосування і 6 із них містили 2 чи 5 % розчини міноксидилу; 2 ЛП з цієї групи, що вміщували вітаміни і/чи мінерали, показані для перорального вживання. Препарати з інших груп, а саме «A11NA05 Інші прості препарати вітамінів» (6 монопрепаратів з біотином), «A11AB Полівітаміні

комплекси без добавок» (1 ЛП) і «А11J С Вітаміни в комбінації з іншими речовинами» (1 ЛП), уміщували вітаміни і/чи мікроелементи, рослинні екстракти, протеїни і призначені для внутрішнього вживання при різних видах алопеції.

2. Встановлено, що левову частку, а саме 94,1 %, складала ЛП закордонного виробництва. Тільки 1 ЛП «Капсиол розчин нашкірний» (виробник ПрАТ «Фітофарм», склад АФІ – настойка перцю стручкового і саліцилова кислота), виготовлено в Україні, що становило 5,9 % ФР. Серед іноземних виробників лідерські позиції на вітчизняному ФР займала Німеччина з часткою ЛП 47,1 %.

3. Дослідження ЛП для профілактики і лікування АА за формою випуску показали, що на ФР присутні рідкі ЛФ, такі як розчин нашкірний (29,4 %) і спрей нашкірний (11,8 %), а також тверді ЛФ – таблетки (41,2 %), капсули (11,8 %) і драже (5,9 %). Підтверджено, що повністю відсутні ЛП у ЛФ з пружно-пластичним чи м'яким дисперсійним середовищем, а саме мазі, гелі, креми й емульгелі.

4. Маркетинговими дослідженнями ФР і КР ДКЗ / ДД для відновлення і стимулювання росту волосся у разі АА в кількості 39 позицій встановили, що номенклатура БАР / АФІ включала значно ширший асортимент активних субстанцій порівняно з ЛП, серед яких, поряд з міноксидилом, зустрічались природні і синтетичні венотоніки (амінексил, ескузан, екстракти мускусу колючого коренів, кропиви дводомної листя, морського планктону тощо), антиандрогени (флурідил, кислота лауринова, ПСПЕ, КДКЕ та ін.) і БАР регенерувальної дії (пантенол, протеїни та ін.). Лідерські позиції займав міноксидил, який входив у склад 20 ДКЗ (51,3 %) у концентрації 2, 5, 7, 10 і 15 % як моносубстанція (5 ДКЗ) чи у суміші з іншими БАР. ПСПЕ зустрічався у складі 8 ДКЗ (20,5 %) переважно у суміші з іншими БАР (7 препаратів).

5. Підтверджено, що кількість ДКЗ / ДД вітчизняного виробництва була значно нижчою від іноземних і складала 7 препаратів (17,9 % ринку) та була представлена такими виробниками як ТОВ «Мінокс Технолоджи Трейдинг» (3 ДКЗ серії «MinoX»), ТОВ «Еліксир» (3 ДКЗ серії «Minoksil») і ТДВ «Інтер Хім» (1 ДД «Одрі ІС»). Провідні позиції на вітчизняному ФР / КР займала Франція з

кількістю ДКЗ 25,6 % (10 позицій ДКЗ) від 3 відомих брендів, а саме: L'Oreal Professionnel, Vichy (серія Dercos) і Laboratoires Dermatologiques (серія Ducray).

6. Дослідження ДКЗ / ДД для відновлення і стимулювання росту волосся у разі АА за формою випуску показали, що на ФР / КР були присутні як КФ (лосьйон, лосьйон/рідина в ампулах, піна нашірна, шампунь і крем-бальзам), так і ЛФ (розчин нашірний, таблетки, капсули). Найбільшу кількість склали лосьйони/лосьйони-спреї для нашірного застосування (28,2 %) і шампуні (25,6 %). Тільки один засіб, а саме Крем-бальзам «Minoksil» (ТОВ «Еліксир», Україна), належав до м'якої форми випуску.

7. Проведені соціологічні дослідження шляхом анкетування 150 чоловіків з АА у віці від 17 до 66 років підтвердили, що для 48,7 % опитаних було важливим вирішення проблеми АА, і тільки 8 % респондентів не переймалися наявним у них облісінням. Переважна більшість, а саме 89,4 % учасників анкетування уважали, що на ФР потрібні ефективні ЛП для лікування АА, а серед них – 36,7 % надали перевагу в необхідності саме вітчизняних засобів як більш економічно доступної альтернативи.

8. Для визначення цільового ринку щодо готовності респондентів витратити певну суму коштів на фармакотерапію АА було встановлено, що майже для третини чоловіків (30 %) ефективність ЛП є важливішим за його ціну. 25,7 % респондентів обрали вище середньої чи високу (500–800 грн. і 800–1000 грн. відповідно), а 40 % – низьку чи середню (до 200 грн. і 200–500 грн. відповідно) цінову категорію за курс дієвої фармакотерапії АА.

9. Отримані результати маркетингових досліджень підтверджують перспективу розробки ефективного ЛКЗ для профілактики й лікування АА у м'якій ЛФ, а саме емульгелю з ПСЕС і СЯН фолікулостимулювальної і венотонічної дії.

За матеріалами розділу опубліковано роботи: [34, 120, 134].



## РОЗДІЛ 4

### РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІЇ

#### 4.1 Опрацювання рецептури емульгелю

4.1.1 Експериментальні дослідження з вибору основи-носія ЛКЗ для лікування андрогенної алопеції. Правильно підібраний склад і співвідношення компонентів основи дає змогу отримати ефективні ЛФ з відмінними споживчими властивостями і високим ступенем безпеки. Основа-носієм повинна бути хімічно індиферентною, не чинити подразнювальної дії на шкіру, забезпечувати належні споживчі властивості (зручне нанесення і легке змивання водою), сприяти повному вивільненню АФІ у шкіру, бути стабільною під час зберігання і транспортування [3, 8, 30, 35, 129]. Зважаючи на практичний досвід і дані літературних джерел, а також урахування особливості застосування розроблюваного ЛКЗ (щоденне використання на волосистій частині голови), як носій було обрано емульгелеві основи. Вони являють собою стійкі гетерогенні системи, в яких гідрофільна фаза представлена розчином ВМС, що додатково виконує функцію стабілізатора шляхом підвищення в'язкості дисперсійного середовища [129, 130, 151].

На першому етапі дослідження було розроблено і опрацьовано 17 рецептур емульгелевих основ (табл. 4.1). Як емульгатори в експериментальних зразках застосовували речовини, які часто містяться у складі КЗ для волосся й шкіри, є доступними за ціною і виявляють належні емульгувальні властивості, а саме: полісорбат 20 (ПС 20), ПАР з олії солодкого мигдалю (мигдаль амфоацетат натрію) (І-го роду), ланолін еркалан (ПЕГ-75), цетиловий спирт (ІІ-го роду). Традиційно в класичних емульсіях першого роду використовують суміш емульгаторів І і ІІ роду в кількості від 8 до 15 %. У емульгелі доречно зменшити концентрацію емульгаторів, за рахунок подвійного механізму стабілізації дисперсної системи. З одного боку, емульгатори утворюють дифільну оболонку на поверхні розділу фаз, що і утворює емульсію, а з іншого – використання ВМС забезпечує підвищення в'язкості дисперсійної фази, що і зумовлює посилення стабілізації дисперсної системи. Тому було обрано концентрацію 6 % суми емульгаторів І і ІІ роду.

## Досліджувані склади емульгелевих основ

Назва компонента	Модельні зразки емульгелевих основ																
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 8.1	№ 9	№ 10	№ 11	№ 12	№ 13	№ 14	№ 15	№ 16
Олія гарбуза	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Натрію альгінат	1,0	-	-	-	1,0	-	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-	-	-
Карбопол Ultrez 10	-	1,0	-	-	-	0,5	-	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-	-
Карбоксиметил-целюлоза	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-
Ксантанова камедь	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0	0,5	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0
Полісорбат 20	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-
ПАР з олії солодж. мигдалю	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Ланолін еркалан (ПЕГ-75)	3,0	3,0	3,0	3,0	-	-	-	-	-	3,0	3,0	3,0	3,0	-	-	-	-
Цетиловий спирт	-	-	-	-	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	-	-	-	-	3,0	3,0	3,0	3,0
Вода очищена	до 100,0																

Як гідрофільну фазу в складі досліджуваних зразків застосовували 0,5–1 %-ві водні розчини ВМС – натрію альгінату, ксантанової камеді (рослинного і біотехнологічного походження), карбоксиметилцелюлози і карбополу Ultrez 10 (напівсинтетичного і синтетичного походження) [35, 61, 130].

Основним компонентом масляної фази розроблюваних емульгелевих основ було обрано олію насіння гарбуза у кількості 5 %, оскільки вона, крім формоутворювальних властивостей, забезпечує мембранопротекторну і фолікулостимулювальну дію за рахунок вмісту поліненасичених жирних кислот, фітостеролів, вітамінів і мікроелементів [157, 208]. Концентрацію олії у складі емульгелю обґрунтовували, керуючись власними експериментальними дослідженнями і даними наукових публікацій. Розроблюваний емульгель призначено для щоденного нанесення на шкіру волосистої частини голови, тому застосування більшої концентрації масляної фази може вплинути на структурну в'язкість і споживчі характеристики ЛКЗ, а також потребує збільшення кількості емульгаторів, які у разі частого й тривалого застосування виявляють негативний вплив на шкірно-епідермальний бар'єр.

Приготування досліджуваних зразків здійснювали методом оберненого емульгування (додавання зовнішньої фази до внутрішньої). З метою прискорення розчинення природних гідроколоїдів (ксантанової камеді, натрію альгінату) речовини диспергували гліцерином; основи з карбополом Ultrez 10 на стадії гомогенізації нейтралізували триетаноламіном [110, 130].

Розроблювані основи оцінювали за органолептичними показниками, визначали рН, колоїдну і термостабільність [130]. Результати визначення вказаних параметрів наведено у табл. 4.2.

Відповідно до отриманих даних усі свіжовиготовлені зразки були однорідними за зовнішнім виглядом і мали рН у межах фізіологічного рівня шкіри. Основи № 3 і 5 були стабільними, однак володіли не задовільними споживчими властивостями (погано наносилися на шкіру, викликали відчуття стягнутості після нанесення); зразки № 2, 10, 14 мали задовільні технологічні властивості, проте після нанесення на шкіру створювали відчуття липкості і важко розподілялися по її поверхні. У результаті визначення колоїдної і

термостабільності основи № 1, 7, 9, 11, 13, 15 розшарувалися. Тому для наступного етапу досліджень ми обрали 6 основ (№ 4, 6, 8, 8.1, 12, 16), які були однорідними, стабільними, мали належні споживчі властивості [130].

Таблиця 4.2

**Показники якості модельних зразків емульгелевих основ**  
(n = 9, P = 95 %)

№ основи	Показники якості			
	Однорідність	pH	Колоїдна стабільність	Термо-стабільність
1	Однорідна	5,56 ± 0,09	Н/С; кремаж 0,253 ± 0,01	Н/С; кремаж 0,153 ± 0,007
2	-//-	4,76 ± 0,09	Стабільна	Стабільна
3	-//-	5,41 ± 0,10	Стабільна	Стабільна
4	-//-	5,29 ± 0,07	Стабільна	Стабільна
5	-//-	5,71 ± 0,07	Стабільна	Стабільна
6	-//-	4,78 ± 0,10	Стабільна	Стабільна
7	-//-	5,44 ± 0,12	Н/С; кремаж 0,230 ± 0,01	Н/С; кремаж 0,161 ± 0,007
8	-//-	5,30 ± 0,08	Стабільна	Стабільна
8.1	-//-	5,33 ± 0,09	Стабільна	Стабільна
9	-//-	5,66 ± 0,08	Н/С; кремаж 0,214 ± 0,01	Н/С; кремаж 0,138 ± 0,006
10	-//-	4,74 ± 0,08	Стабільна	Стабільна
11	-//-	5,49 ± 0,10	Н/С; кремаж 0,284 ± 0,01	Н/С; кремаж 0,158 ± 0,008
12	-//-	5,23 ± 0,05	Стабільна	Стабільна
13	-//-	5,60 ± 0,07	Н/С; кремаж 0,299 ± 0,01	Н/С; кремаж 0,149 ± 0,007
14	-//-	4,81 ± 0,07	Стабільна	Стабільна
15	-//-	5,51 ± 0,09	Н/С; кремаж 0,240 ± 0,01	Н/С; кремаж 0,124 ± 0,005
16	-//-	5,31 ± 0,07	Стабільна	Стабільна

Примітка. Н/С – не стабільна

Стабільність гетерогенних систем значною мірою залежить від розміру часток дисперсної фази. Однорідність і високий ступінь дисперсності впливає на рівномірність розподілу АФІ, швидкість їх вивільнення з основи і, відповідно, на ефективність фармакологічної дії. Визначення ступеня дисперсності і лінійних розмірів часток масляної фази проводили за методикоюДФУ 2.0, використовуючи електронний мікроскоп «Delta Optical Genetic Pro» з вмонтованою камерою (об'єктив 40/0,65 160/0.17; окуляр WF 10×/18) [41]. На рис. 4.1 наведено результати мікроскопії, які свідчать про те, що зразки № 4, 8.1 і 12 були неоднорідними за дисперсністю, оскільки значний відсоток становили великі фракції. Середні розміри часток дисперсної фази становили від 6,2 до 8,1 мкм. Основи № 8 і 16 були більш однорідними з середнім розміром часток 4,1 і 3,1 мкм відповідно. Найменший середній розмір (1,2 мкм) і однорідність часток дисперсної фази мала основа № 6 з карбополом Ultrez 10 як гелеутворювачем [130].

У виборі типу основи важливою характеристикою є її здатність забезпечувати легке проникнення і вивільнення АФІ / БАР у структурах шкіри. Від інтенсивності вивільнення АФІ / БАР залежить не лише час настання, але й тривалість лікувального ефекту. Тому правильно підібраний склад основи-носія дає можливість досягнути терапевтичної ефективності за меншої концентрації АФІ і, відповідно, знизити ризик виникнення побічних реакцій в організмі [30, 35].

Дослідження впливу складу обраних емульгелевих основ на швидкість вивільнення БАР здійснювали біофармацевтичним методом «агарових пластинок» *in vitro*, який описано у розд. 2. Враховуючи те, що до складу розроблюваного емульгелю входить СЯН, у експериментальні зразки основ вводили по 10 % настойки.

Фенольні сполуки СЯН, що вивільнялися з основ, дифундували в агаровий шар, утворюючи під час взаємодії із заліза (III) хлоридом забарвлені в чорно-зелений колір зони. Збільшення діаметру забарвлених зон кожного

досліджуваного модельного зразка свідчило про швидкість та інтенсивність вивільнення БАР із основи-носія [5, 78, 95, 119].

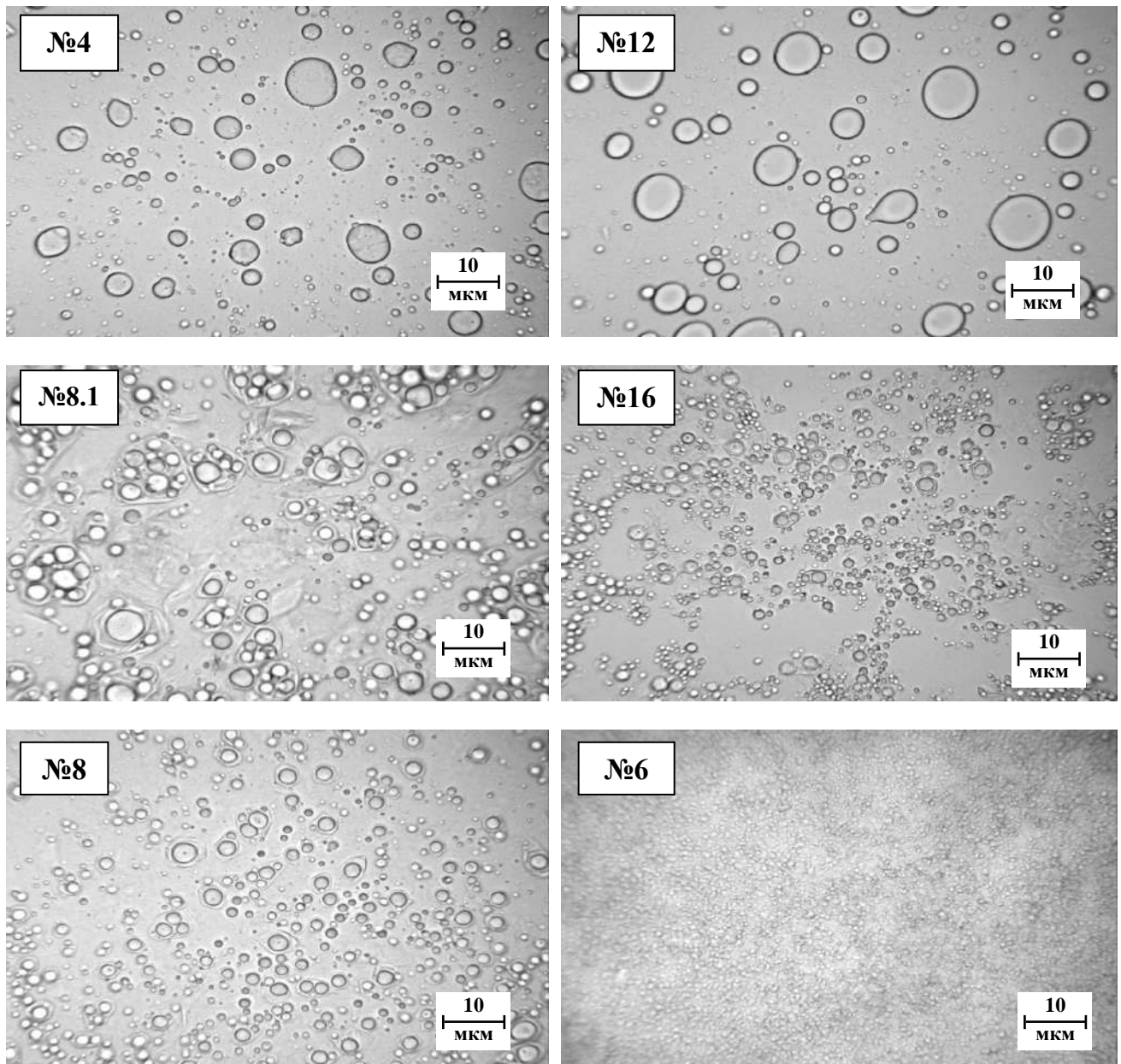


Рис. 4.1. Дисперсність часток масляної фази у досліджуваних емульгелевих основах. Зб. у 400 разів

Біофармацевтичні дослідження показали (рис. 4.2), що всі основи активно вивільняли БАР в агаровий гель, проте найкраще дифузія БАР фенольної природи відбувалася із основи № 6, в якій діаметр забарвлених зон протягом 24 год збільшився до 25 мм [130].

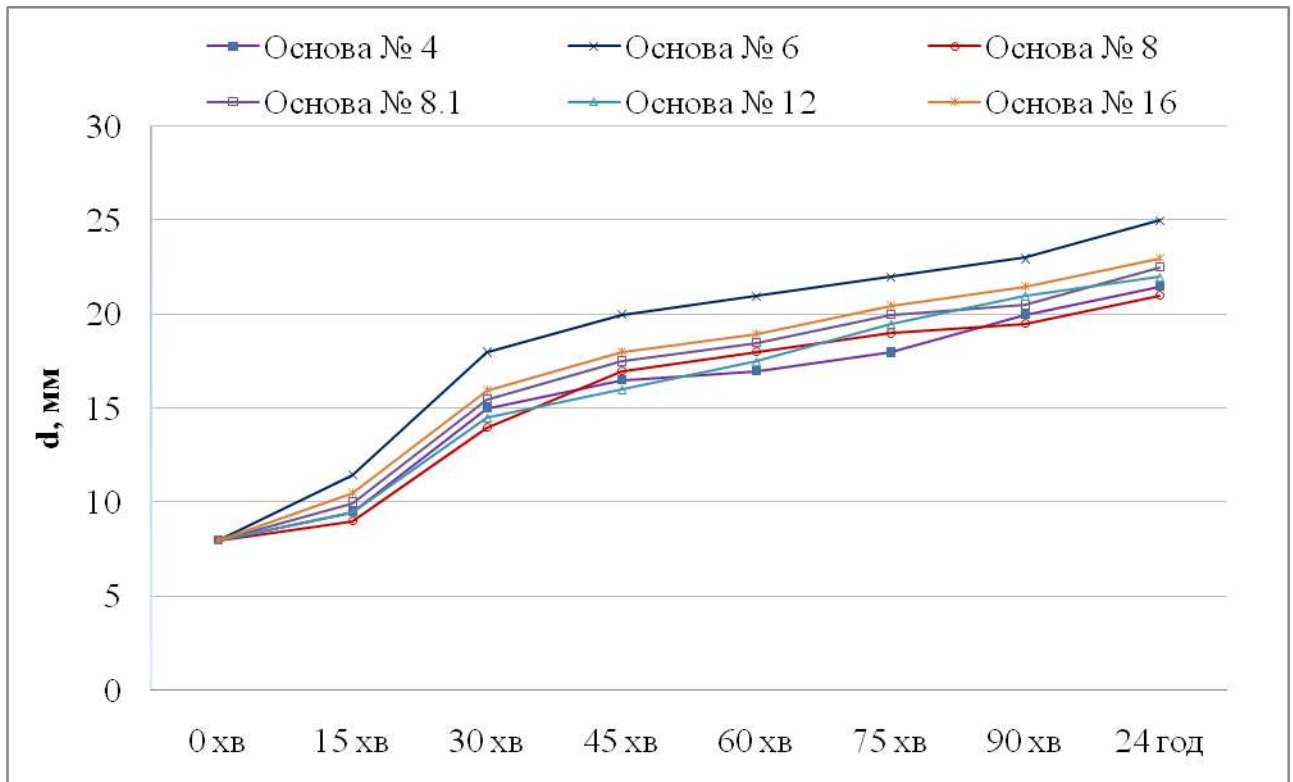


Рис. 4.2. Швидкість вивільнення БАР фенольної природи з модельних зразків основ-носіїв

За результатами проведеного експерименту було встановлено, що найвищий ступінь дисперсності і найкращу пенетрувальну здатність виявляла основа № 6, до складу якої входить 0,5 %-ий гель карбополу Ultrez 10, емульгатори – полісорбат 20 і цетиловий спирт [130].

4.1.2 Вивчення реологічних властивостей емульгелевих основ і вибір оптимальної концентрації карбополу Ultrez 10. Оскільки розроблюваний ЛКЗ передбачено застосовувати на волосистій частині голови, він повинен мати належні споживчі властивості: легко наноситись, змиватись водою і, до того ж, не обтяжувати волосся. Як показали попередні дослідження, основа № 6 володіла оптимальними фармакотехнологічними параметрами, проте мала надто високу в'язкість, що не відповідає призначенню розроблюваного ЛКЗ [130]. Тому подальші дослідження полягали у виявленні оптимальної концентрації карбополу Ultrez 10 у складі розроблюваного носія.

На попередньому етапі до основ із карбополом Ultrez 10 для нейтралізації слабокислого середовища і загущення гелю додавали триетаноламін. Проте, у процесі приготування ЛКЗ після додавання консерванту калію сорбату до водної дисперсії карбополу Ultrez 10 спостерігали загущення гідрофільної фази [162]. Калію сорбат – це сполука, що утворена сильною основою і слабкою кислотою, тому під час розчинення у воді сіль піддається гідролізу з утворенням лужного середовища. Одночасно у розчині карбополу Ultrez 10 відбувається нейтралізація вільних карбоксильних груп, внаслідок чого утворюється гель вищої в'язкості. Ураховуючи цю властивість калію сорбату, готували зразки емульгелевих основ, у яких за однакового співвідношення емульгаторів (полісорбату 20 і цетилового спирту – по 3 %), змінювали концентрацію карбополу Ultrez 10 (0,3; 0,4; 0,5; 0,6 %), триетаноламіну і калію сорбату (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

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

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

Критеріями вибору концентрації компонентів карбополового гелю в основі були реологічні властивості (структурна в'язкість, ступінь



тиксотропності, механічна стабільність), рН, колоїдна і термостабільність [223]. Вивчення реологічних параметрів проводили за температури 20 °С і швидкості 20 об/хв на віскозиметрі типу Брукфільда MYR VR 300, модель V2R, виробник Viscotech Hispania; рН визначали потенціометрично на рН-метрі рН 150 МИ за методикою ДФУ 2.0, п. 2.2.3 [41]. Результати експерименту наведено у табл. 4.4.

Таблиця 4.4

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

№ основи	рН	Структурна в'язкість ( $\eta$ , МПа·с, Dr $18,6 \text{ c}^{-1}$ , 20°C	Механічна стабільність	Колоїдна стабільність	Термо- стабільність
1	4,93 ± 0,11	1560 ± 13,90	1,09	Стабільна	Стабільна
2	5,01 ± 0,13	3560 ± 19,66	1,10	Стабільна	Стабільна
3	4,90 ± 0,12	3908 ± 29,68	1,11	Стабільна	Стабільна
4	5,10 ± 0,13	5500 ± 12,53	1,29	Стабільна	Стабільна
5	4,82 ± 0,13	5120 ± 13,59	1,09	Стабільна	Стабільна
6	5,12 ± 0,13	7600 ± 10,25	1,15	Стабільна	Стабільна
7	4,77 ± 0,16	5376 ± 25,78	1,08	Стабільна	Стабільна
8	5,10 ± 0,16	7801 ± 19,85	1,25	Стабільна	Стабільна

Дані, які наведено у табл. 4.4, свідчать про пряму кореляцію між збільшенням структурної в'язкості і концентрацією карбополу, триетаноламіну і калію сорбату, оскільки зразки № 1, 3, 5 і 7 (без 0,2 % триетаноламіну) мали меншу структурну в'язкість, ніж зразки № 2, 4, 6 і 8 із комбінацією обох нейтралізаторів карбополу (сорбату калію і триетаноламіну) [223].

У нормі рН шкіри людини слабокисле і становить від 4 до 6, що забезпечує підтримання гомеостазу епідермального бар'єру і життєздатності

резидентної мікрофлори [226]. Результати дослідження продемонстрували, що всі експериментальні зразки мали значення рН у фізіологічних межах, однак підвищення цього показника спостерігалось у основах із триетаноламіном [223].

Механічна стабільність (МС) характеризує здатність емульгелю протистояти механічним навантаженням у процесі змішування і гомогенізації, а також дозволяє передбачати стабільність у разі тривалого зберігання. Оптимальний діапазон значень МС для м'яких ЛФ складає від 1 до 2 [48, 54, 74, 162]. Розрахунок МС експериментальних зразків проводили за формулою:

$$МС = \tau_1 / \tau_2, \text{ де}$$

$\tau_1$  – величина межі міцності структури до руйнування;

$\tau_2$  – величина межі міцності структури після руйнування.

Отримані результати вказують на те, що основи № 1–3, 5 і 7 мали значення МС близькі до одиниці; зразки № 4, 6 і 8 із більш високою концентрацією карбополу Ultrez 10 і вищою структурною в'язкістю мали значення МС від 1,15 до 1,29 [223].

У результаті визначення колоїдної і термічної стабільності було встановлено, що склад і концентрація допоміжних речовин у рецептурі експериментальних зразків не впливали на зазначені показники. Усі досліджувані основи були стабільними.

Дослідження кореляції «швидкість зсуву – напруження зсуву» (рис. 4.3) показало, що всі зразки характеризувалися псевдопластичним типом течії і мали тиксотропні властивості через наявні петлі гістерезису висхідних і низхідних кривих. Чим більша площа петлі гістерезису, тим легше м'яка ЛФ наноситься на шкіру і піддається екструзії з ємності [54, 74]. На рис. 4.3 видно, що лише у двох зразках (№ 1 і 2) висхідні і низхідні криві не перетиналися, а петлі гістерезису мали суцільну площу. Однак петля гістерезису, що

характеризувала основу № 1, була меншою за площею, порівняно з петлею гістерезису основи № 2 [223].

За даними вітчизняних і закордонних літературних джерел, м'які ЛФ, структурна в'язкість яких перебуває в діапазоні (2000–10000) МПа·с за швидкості 20 об/хв мають оптимальні реологічні параметри. Однак, розроблюваний емульгель призначено для щоденного нанесення на шкіру волосистої частини голови, тому його текстура не повинна бути густою, щоб засіб легко наносився, змивався водою і одночасно не обтяжував волосся. Практичний досвід свідчить про те, що оптимальне значення в'язкості має бути в межах (3000–5000) МПа·с [162, 164, 223].

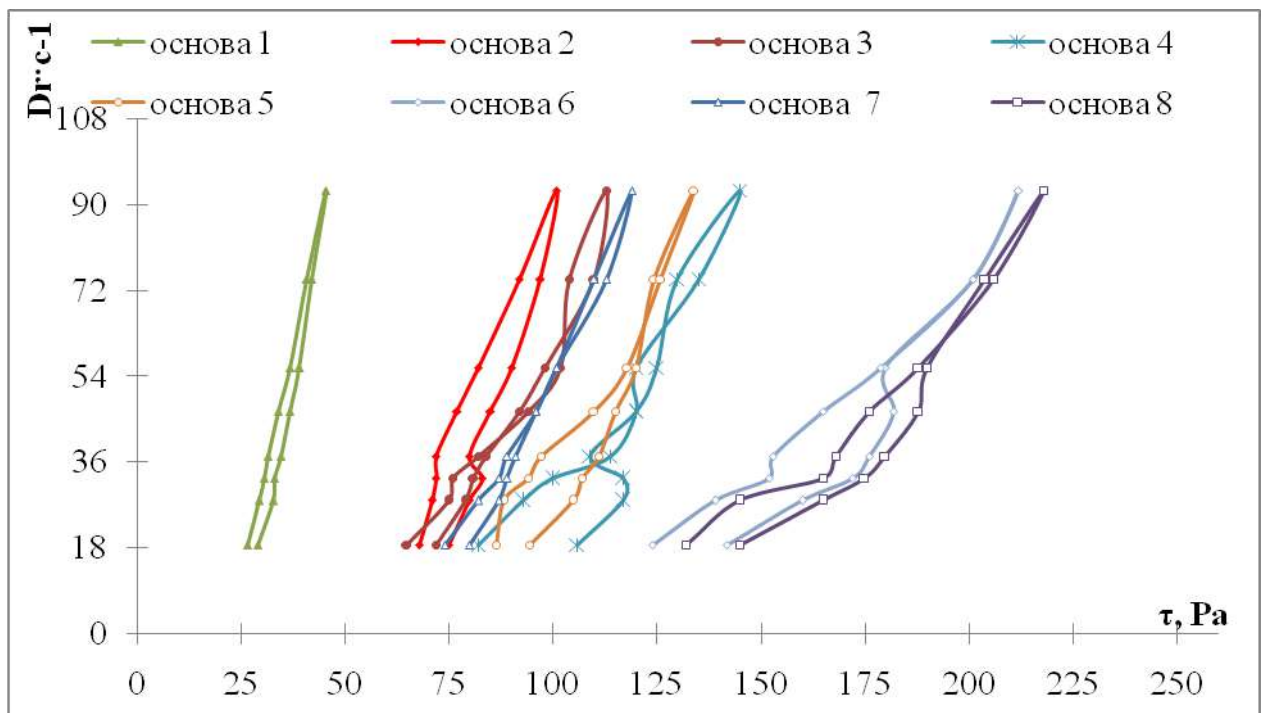


Рис. 4.3. Реограми плинучих досліджуваних емульгелевих основ

Таким чином, враховуючи всі досліджувані параметри, ми обрали основу № 2, в якій концентрація карбополу становить 0,3 %, а як регулятори рН використовується суміш калію сорбату і триетаноламіну (0,1 і 0,2 % відповідно). Основа має псевдопластичний тип течії і високий рівень тиксотропії, володіє оптимальними реологічними параметрами, зокрема:

структурна в'язкість за швидкості 20 об / хв становить  $(3560 \pm 19,66)$  мПа·с; МС – 1,1. Значення рН перебуває у межах фізіологічного діапазону шкіри [223].

4.1.3 Дослідження з вибору концентрації АФІ / ЛЗРП. Важливим етапом розробки нових ЛКЗ є вибір АФІ / ЛЗРП і визначення їх оптимальної концентрації у складі готового препарату. Зважаючи на особливості етіопатогенезу АА, а також спираючись на дані літературних джерел, як ЛЗРП до складу розроблюваного емульгелю вводили ПСЕС і СЯН. БАР ПСЕС (фітостероли, насичені і ненасичені вільні жирні кислоти) у разі нашкірного застосування виявляють антиандрогенну дію, гальмують процеси редукції ВФ і, таким чином, перешкоджають випадінню волосся. Флавоноїди, зокрема вітамін Р, якими багата СЯН, покращують шкірний кровообіг, стимулюють живлення ВФ, підсилюючи дію фітостеролів. Комплексна дія БАР ПСЕС і СЯН спрямована на зменшення зв'язування андрогенів з АР, пригнічення механізмів пероксидного окислення ліпідів і активацію проліферативних процесів у ВФ [19, 106, 116, 205, 216].

Для обґрунтування концентрації ЛЗРП у складі емульгелю застосовували біофармацевтичні дослідження дифузії БАР в агаровий гель за методикою, описаною у розд. 2. З огляду на те, що одними з основних БАР ПСЕС є жирні кислоти, як реактив було використано спирто-гліцериновий розчин Судану-III, який додавали до агару в кількості 25 % [161]. Для експерименту готували 6 зразків емульгелю з концентрацією ПСЕС від 1 % до 6 %. До складу досліджуваних зразків ПСЕС вводили у вигляді тонкодисперсної суспензії з олією насіння гарбуза. БАР екстракту дифундували в агаровий гель і утворювали з реактивом забарвлені в яскраво-оранжевий колір зони. Результати дослідження продемонстрували, що зі збільшенням концентрації ПСЕС від 1 % до 3 % інтенсивно зростала швидкість дифузії БАР в агаровий гель, а саме для зразка з 1 % ПСЕС кольорова зона збільшилася від 8 мм до 16 мм, для 2 % ПСЕС – до 19,5 мм, для 3 % ПСЕС – до 22,5 мм (рис. 4.4). Подальше збільшення концентрації ПСЕС з 4 % до 6 % не суттєво впливало на рівень вивільнення БАР, оскільки діаметри забарвлених зон у кінці

експерименту в зазначених зразках становили 23,5 мм, 24 мм і 25 мм відповідно. Ураховуючи інтенсивність вивільнення БАР, а також зважаючи на те, що більш високий уміст ПСЕС із дещо кращими показниками дифузії може суттєво вплинути на реологічні властивості емульгелю і збільшити виробничі витрати, було обрано оптимальну концентрація ПСЕС у розроблюваному ЛКЗ – 3 % [223].

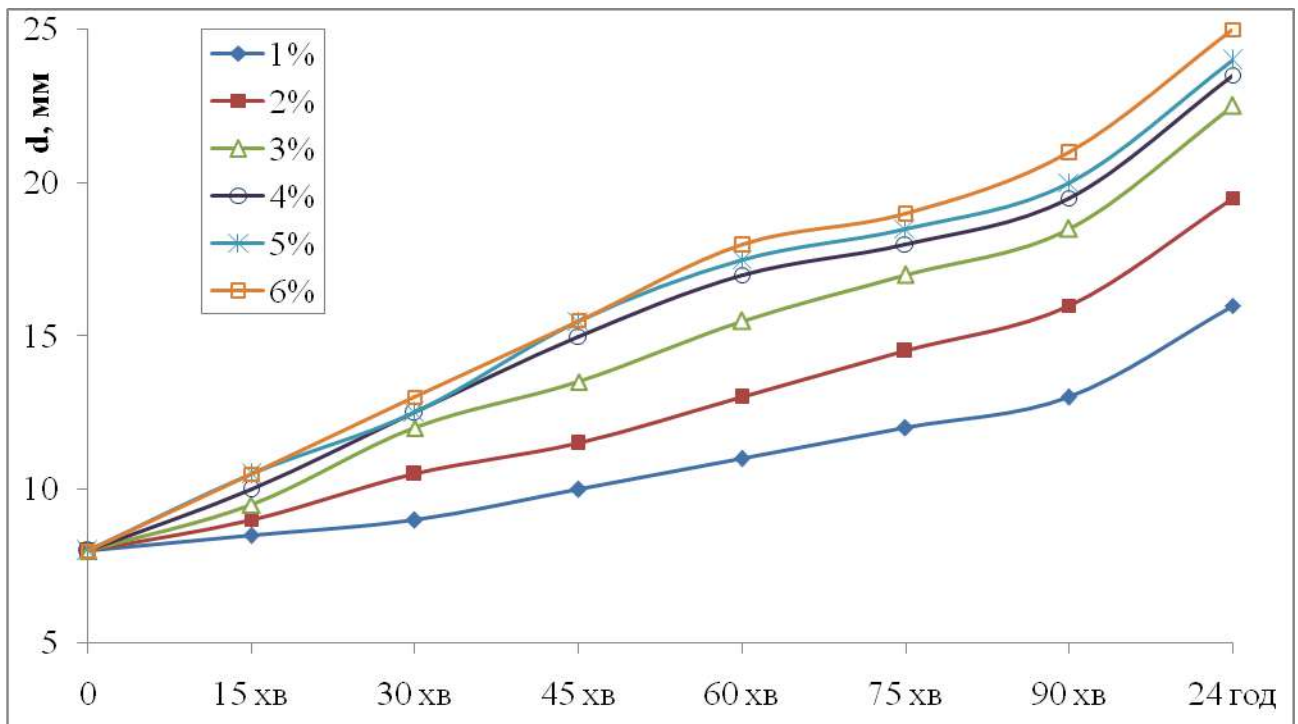


Рис. 4.4. Діаграма вивільнення БАР ПСЕС в агаровий гель

Для визначення вмісту СЯН виготовляли 5 зразків із різною концентрацією в складі емульгелевої основи, а саме: № 1 – 3 %, № 2 – 5 %, № 3 – 7 %, № 4 – 10 %, № 5 – 12 %. Критерієм оцінки була величина діаметру забарвлених зон продуктами реакції фенольних сполук із ферум (III) хлоридом. Діаметр забарвлених зон вимірювали через кожні 15 хв і через 24 год (рис. 4.5).

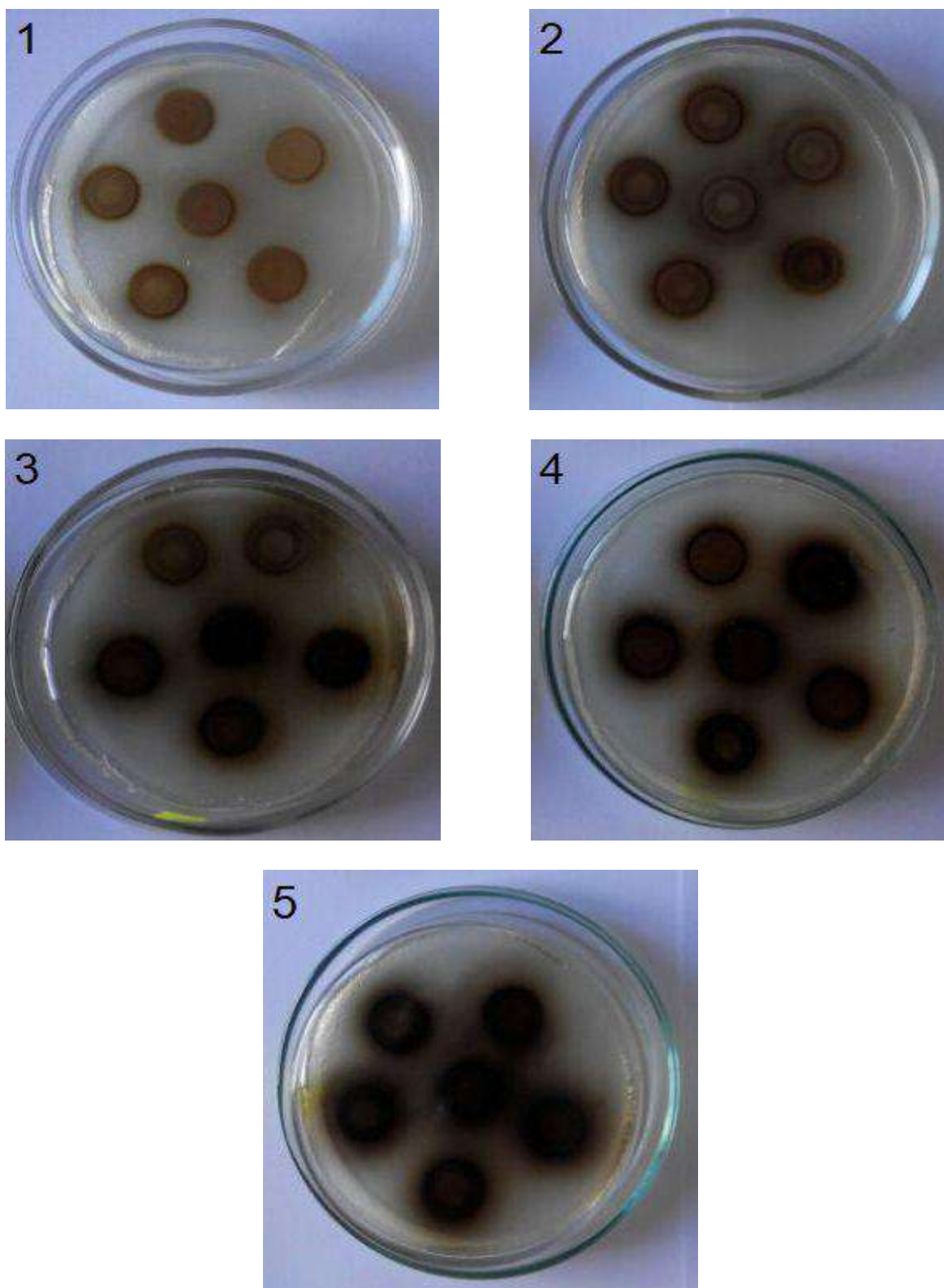


Рис. 4.5. Ступінь вивільнення фенольних БАР в агаровий гель зі зразків із різними концентраціями СЯН: 1 – 3%, 2 – 5%, 3 – 7%, 4 – 10%, 5 – 12%

Результати експерименту вказують на те, що зі зростанням концентрації СЯН від 3 % до 7 % швидкість дифузії фенольних сполук інтенсивно зростала,

а саме для зразка із 3 % СЯН діаметр забарвленої зони змінився від 8 мм до 9,5 мм, для 5 % СЯН – до 17 мм, для 7 % СЯН – до 21 мм (рис. 4.6). Подальше збільшення концентрації не суттєво підвищувало рівень вивільнення БАР, оскільки діаметри кольорових зон експериментальних зразків із 10 % і 12 % СЯН становили 22,5 мм і 23 мм відповідно [223].

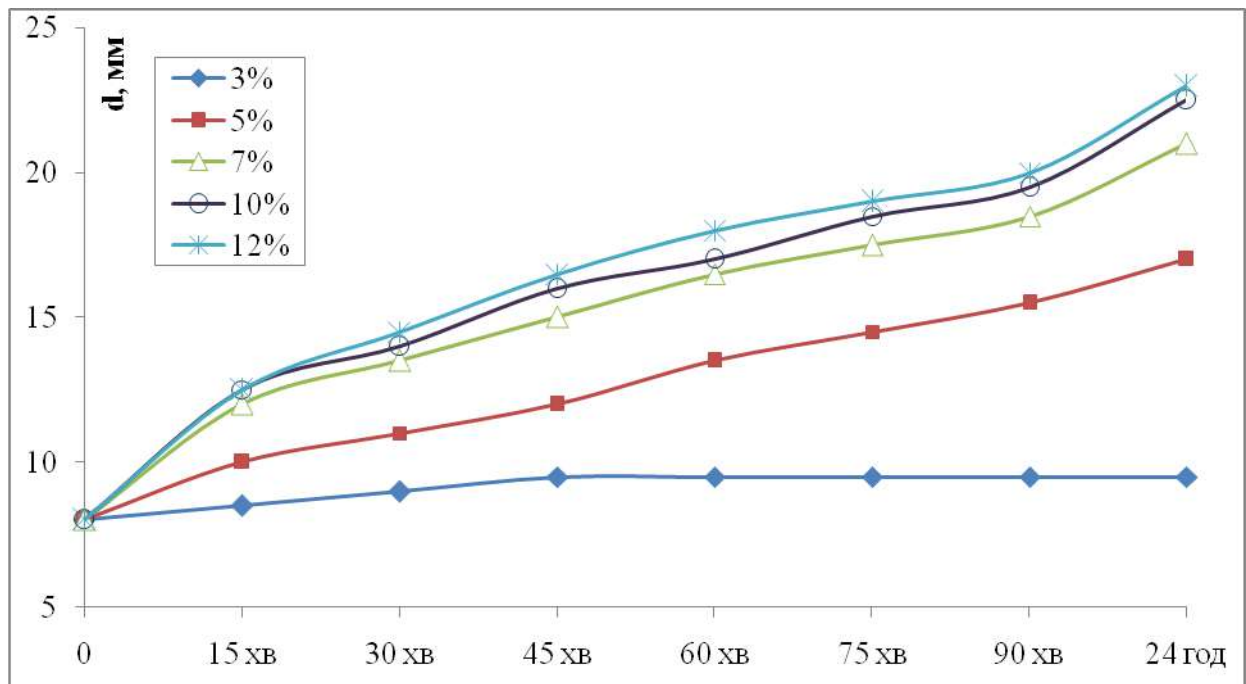


Рис. 4.6. Діаграма вивільнення БАР СЯН в агаровий гелі

Ураховуючи отримані результати, було визначено, що оптимальна концентрація СЯН у складі розроблюваного ЛКЗ повинна становити 7 %. Обрана кількість настійки забезпечує високий ступінь вивільнення БАР в агаровий гелі і не змінює структурні властивості емульгелю.

Оскільки одним з основних механізмів розвитку АА є посилення оксидативних процесів у ВФ, тому важливо оцінити вплив концентрації ПСЕС і СЯН на мембранопротекторні властивості розроблюваного емульгелю. Дослідження проводили на біологічній моделі *Paramecium caudatum* відповідно до методики, описаної у розд. 2. Критерієм оцінки була тривалість життя парамецій у середовищі клітинних токсикантів із додаванням досліджуваних зразків. Як токсиканти застосовували 1 % розчин пероксиду водню і 14 %

розчин етилового спирту [14, 36].

Для експерименту готували 6 тест-зразків емульгелю з концентрацією ПСЕС від 1 до 6 % і 5 тест-зразків з різним вмістом СЯН: 3, 5, 7, 10, 12 %. На предметне скло наносили 2 краплі середовища: одна крапля – культуральне (інтактні мікроорганізми), до другої краплі додавали суміш токсиканту і приготовленого 1 % розчину тест-зразка. У контрольній групі до другої краплі додавали лише краплю з розчином токсиканту відповідного об'єму. Під мікроскопом оцінювали тривалість рухової активності парамецій до повної зупинки мікроорганізмів. За результатами дослідження будували діаграми впливу концентрації ПСЕС і СЯН на тривалість фізіологічної активності інфузорій (рис. 4.7, 4.8).

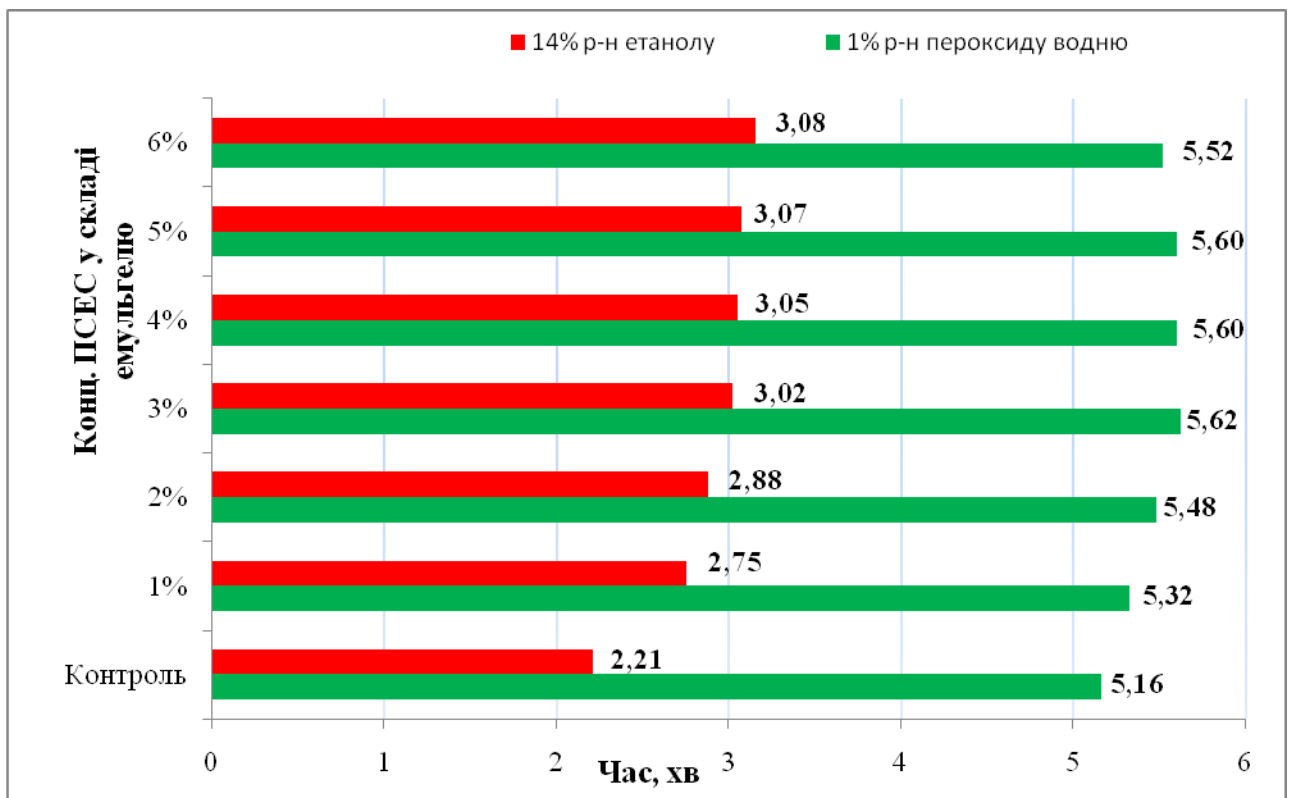


Рис. 4.7. Вплив концентрації ПСЕС у складі емульгелю на тривалість фізіологічної активності парамецій у середовищі токсичних речовин (n = 5, P = 95 %)



Аналіз даних із рис. 4.7 показав, що зі збільшенням концентрації ПСЕС з 1 % до 3 % тривалість рухової активності парамецій у середовищі з додаванням 14 % етанолу зросла з  $(2,75 \pm 0,03)$  хв до  $(3,02 \pm 0,07)$  хв. Збільшення концентрації ПСЕС понад 4 % суттєво не впливало на час рухової активності мікроорганізмів, і за концентрації ПСЕС 6 % цей показник становив  $(3,08 \pm 0,04)$  хв. У контрольному зразку результат дорівнював  $(2,21 \pm 0,05)$  хв.

У середовищі з 1 % розчином пероксиду водню інтенсивне зростання часу активності парамецій з  $(5,32 \pm 0,09)$  хв до  $(5,62 \pm 0,05)$  хв спостерігалось у разі збільшення концентрації ПСЕС з 1 % до 3 %. Підвищення концентрації ПСЕС понад 3 % викликало зменшення тривалості рухової активності мікроорганізмів до  $(5,60 \pm 0,04)$  хв, а у зразках з 6 % ПСЕС – до  $(5,52 \pm 0,05)$  хв. Для порівняння, цей показник у контрольному зразку становив  $(5,16 \pm 0,08)$  хв.

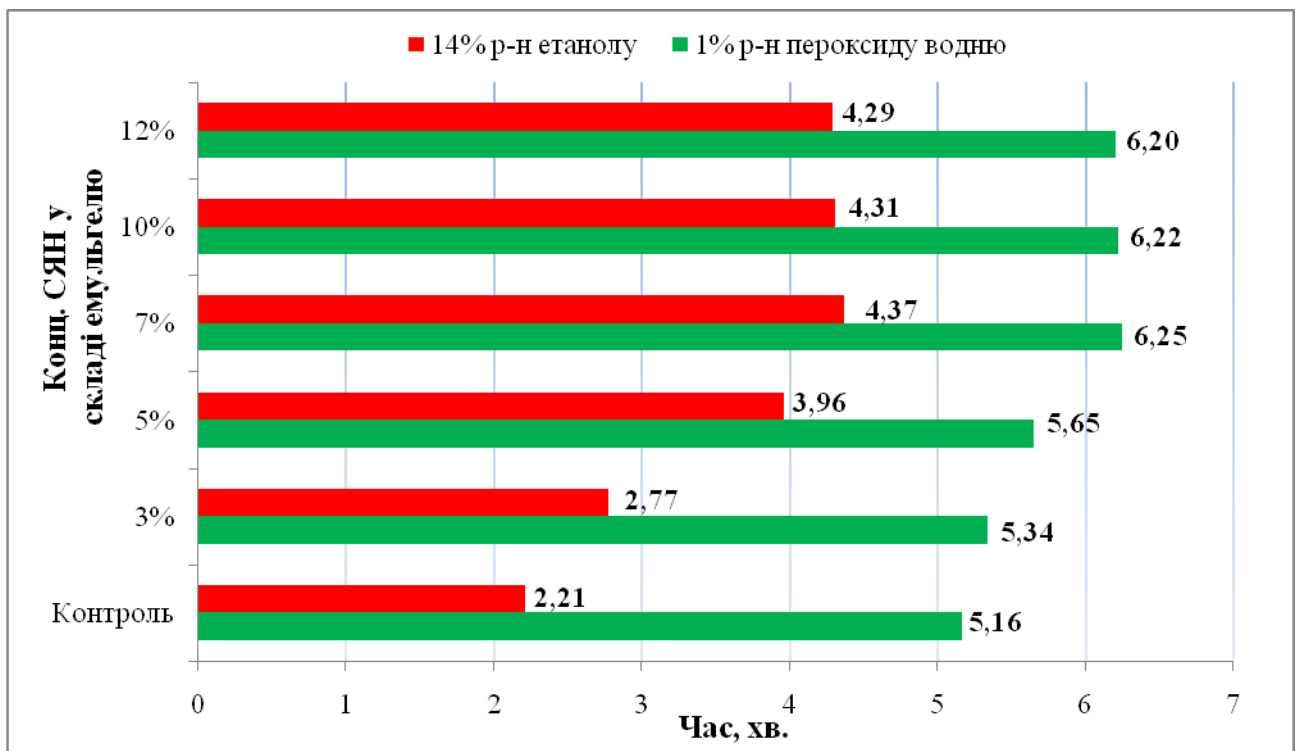


Рис. 4.8. Вплив концентрації СЯН у складі емульгелю на тривалість фізіологічної активності парамецій у середовищі токсичних речовин ( $n = 5$ ,  $P = 95\%$ )

Відповідно до отриманих даних (рис. 4.8), зростання часу активності інфузорій у середовищі з 1 % розчином пероксиду водню і 14 % розчином етанолу, на пряму корелювало зі збільшенням концентрації СЯН до 7 %. При цьому, тривалість рухової активності парамецій зростає з  $(5,34 \pm 0,05)$  до  $(6,25 \pm 0,06)$  хв у 1 % розчині пероксиду і з  $(2,77 \pm 0,05)$  до  $(4,37 \pm 0,05)$  хв у 14 % етанолі. Зі збільшенням концентрації настійки понад 7% спостерігалось зменшення часу активності мікроорганізмів, і за концентрації 12 % цей показник становив  $(6,20 \pm 0,05)$  хв у 1 % розчині пероксиду і  $(4,29 \pm 0,08)$  хв у 14 % розчині етанолу.

Таким чином, проведені біофармацевтичні і біологічні дослідження показали, що оптимальною з точки зору біодоступності і виявлення мембранопротекторних властивостей емульгелю, є концентрація ПСЕС – 3 % і СЯН – 7 %.

4.1.4 Обґрунтування вибору антиоксиданта й ароматизатора у складі емульгелю. У ЛКЗ, до складу яких входять легкоокислювані компоненти, з метою подовження терміну придатності і покращення органолептичних властивостей доцільно вводити АО. За механізмом дії всі АО поділяють на прямі (бутилгідроксианізол, бутилгідрокситолуол, токофероли тощо) і непрямі (натрію ЕДТА, багатоосновні кислоти) [223].

Розроблюваний емульгель містить у складі ПСЕС і олію насіння гарбуза, які піддаються окисненню в процесі зберігання. Тому забезпечення стабільності є важливим етапом опрацювання рецептури ЛКЗ. Серед усіх вищезазначених АО ми обрали БГТ, оскільки він додатково виявляє антимікробну активність, стійкий за різких коливань температур, володіє належними органолептичними властивостями [223, 227].

Для встановлення антиоксидантної активності БГТ у складі емульгелю розраховували кислотне число (КЧ). Цей показник характеризує якість і стабільність ЛКЗ у процесі зберігання і вказує на кількість КОН (мг), необхідну для нейтралізації вільних жирних кислот, які містяться в 1 г ЛКЗ [41]. З метою вибору концентрації БГТ ми провели експериментальні дослідження, результати яких наведено у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Результати дослідження впливу БГТ на стабільність  
емульгелю в процесі зберігання**

№ зразка емульгелю	Концентрація БГТ в емульгелю, %	Кислотне число, мг КОН/г
<b>Свіжовиготовлені зразки</b>		
1	0	1,78 ± 0,04
2	0,01	1,78 ± 0,06
3	0,02	1,79 ± 0,05
4	0,03	1,79 ± 0,03
<b>Зразки після 3 місяців зберігання</b>		
1	0	2,12 ± 0,04
2	0,01	1,88 ± 0,03
3	0,02	1,81 ± 0,02
4	0,03	1,81 ± 0,05
<b>Зразки після 6 місяців зберігання</b>		
1	0	2,42 ± 0,04
2	0,01	1,94 ± 0,03
3	0,02	1,85 ± 0,03
4	0,03	1,84 ± 0,02
<b>Зразки після 9 місяців зберігання</b>		
1	0	2,87 ± 0,03
2	0,01	2,03 ± 0,05
3	0,02	1,90 ± 0,03
4	0,03	1,88 ± 0,04
<b>Зразки після 12 місяців зберігання</b>		
1	0	3,25 ± 0,04
2	0,01	2,11 ± 0,03
3	0,02	1,92 ± 0,03
4	0,03	1,91 ± 0,04

Дані, які наведено у табл. 4.6 показали, що в зразках емульгелю без АО протягом досліджуваного періоду зберігання КЧ інтенсивно зростало. Уведення до складу емульгелю БГТ сприяло сповільненню процесів окислення. Однак різниця в показниках КЧ зразків емульгелю з концентрацією БГТ 0,02 % і 0,03 % була незначною порівняно з 0,01 % умістом АО. Тому, зважаючи на стійкість емульгелю в процесі зберігання і його безпечність у разі дерматологічного застосування, було обрано концентрацію БГТ 0,02 % [223].

Для покращення органолептичних і споживчих характеристик до складу емульгелю вводили 0,2 % ефірної олії лаванди. Обраний ароматизатор, поряд із приємним квітково-деревним ароматом, виявляє антисептичні властивості і застосовується в ЛКЗ проти лупи [110]. Рекомендована концентрація ароматизатора в ЛКЗ для догляду за волоссям становить (0,2–0,5) %. Однак, зважаючи на потенційні ризики, пов'язані з розвитком реакцій гіперчутливості, було обрано нижню межу дозволеної концентрації ароматизатора в складі емульгелю.

4.1.5 Вибір і дослідження ефективності антимікробних консервантів. Важливою вимогою щодо якості і стабільності ЛКЗ є його МБЧ, від якої залежать споживчі властивості продукту, його ефективність і безпека. Відомо, що найбільш сприятливими для розвитку мікроорганізмів є м'які ЛФ з високим умістом водної фази (гелі, емульсійні системи олія/вода), а також засоби, що вміщують у своєму складі фітосубстанції [18]. Для запобігання мікробній контамінації, ЛЗ місцевої дії виготовляють із дотриманням санітарно-гігієнічних вимог і вводять до їх складу антимікробні консерванти. Основними критеріями під час вибору консервантів є їх активність щодо широкого спектру бактерій і патогенних грибів, відсутність токсичної і подразнювальної дії на організм, сумісність з іншими компонентами рецептури і паковальним матеріалом, розчинність, безпечність для навколишнього середовища, а також стабільність у широкому діапазоні температур і рН [18, 56, 62, 136]. Зазначеним вимогам відповідають

консерванти калію сорбат і саліцилова кислота. Калію сорбат – консервант широкого спектру антимікробної дії природного походження, добре розчинний у воді [45]. Окрім консервувальних властивостей, виступає нейтралізатором у гелях із карбополем Ultrez 10, підвищуючи їх в'язкість. Саліцилова кислота поряд із вираженою антимікробною дією, проявляє кератолітичні властивості у засобах для дерматологічного застосування, тобто сприяє зменшенню проявів лупи, яка є частим симптомом у осіб із АА [139].

Вивчення ефективності антимікробних консервантів здійснювали методом «*in vitro*», керуючись вимогами ДФУ 2.0 [41]. З цією метою в дослідні зразки вводили культури мікроорганізмів і визначали їх кількість через певні проміжки часу. Попередньо, з метою отримання об'єктивних результатів, було встановлено, що емульгель у розведенні 1:10 не виявляє антимікробних властивостей.

У експерименті було використано такі тест-штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* «Тераков», *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

На початку дослідження виготовляли по три серії зразків емульгелю: в першу серію додавали 0,2 % калію сорбату, в другу – суміш калію сорбату і саліцилової кислоти (1:1) 0,2 %, третя – контрольна серія зразків без консерванту. З кожної серії розважували п'ять зразків по 10 г у стерильні пеніцилінові флакони і проводили контамінацію монокультурами вищезазначених мікроорганізмів ( $10^6 \cdot \text{КУО/г}$ ) і грибів ( $10^5 \cdot \text{КУО/г}$ ). Герметично закриті флакони зберігали у темному місці за температури (20–25) °С протягом 28 діб [41, 136].

Підрахунок кількості життєздатних клітин тест-культур мікроорганізмів здійснювали у посівах через 2, 7, 14 і 28 діб після контамінації методом, описаним у розд. 2.

Показником ефективності консерванта в ЛЗ є зниження числа життєздатних клітин тест-мікроорганізмів за встановлений проміжок часу. Згідно з вимогами ДФУ 2.0, для препаратів місцевої дії існують 2 критерії оцінки ефективності антимікробних консервантів: критерій А і критерій В. Відповідно до критерію А у ЛЗ через 2 доби логарифм зниження числа життєздатних клітин бактерій повинен складати не менше 2, через 7 діб – не менше 3; через 28 діб число мікроорганізмів не повинно зростати. Для грибів логарифм зниження життєздатних клітин через 14 діб повинен становити не менше 2, а через 28 діб їх число не повинно збільшуватися. Критерій А відповідає рекомендованій ефективності [41].

Якщо доведено, що критерій А не можна задовольнити, наприклад, із причин підвищеного ризику несприятливих впливів на пацієнта, чи загрози хімічній стабільності препарату при підвищеній концентрації консерванту, то застосовують вимоги критерію В. Відповідно до критерію В логарифм зниження числа життєздатних клітин бактерій через 14 діб повинен становити не менше 3, в подальшому кількість мікроорганізмів не має збільшуватися; логарифм зниження числа життєздатних клітин грибів через 14 діб має становити не менше 1, в подальшому їх кількість не повинна зростати [41].

Результати вивчення ефективності консервантів у експериментальних зразках емульгелю наведено у табл. 4.5.

У зразках без консерванту через 2 доби після інокуляції культур спостерігалось зменшення числа життєздатних мікроорганізмів, порівняно з початковим мікробним навантаженням. Проте надалі їх кількість зберігалася приблизно на однаковому рівні в усі терміни спостереження. Для *A. brasiliensis* зареєстровано тенденцію до збільшення МЧ впродовж зберігання препаратів. Отримані результати продемонстрували, що ЛЗРП у складі емульгелю не володіють протимікробною активністю і навіть на мінімальному рівні підтримують їх життєдіяльність.

Таблиця 4.5

## Ефективність антимікробних консервантів у складі емульгелю

Серія зразків	Термін експозиції	Вимоги ДФУ 2.0 (критерій А)		Число мікроорганізмів, lg КУО/г; * lg зменшення				
		Число бактерій, * lg зменшення	Число грибів, * lg зменшення	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>
Початкове навантаження (0,9% р-н NaCl)	Відразу після контамінації	6	5	6,72	7,72	7,50	6,34	7,00
Зразки ЛКЗ без консерванту (контроль)	2 доби	$\frac{4}{*2}$	-	$\frac{3,17}{*3,55}$	$\frac{5,36}{*2,36}$	$\frac{4,50}{*3,00}$	2,30	5,41
	7 діб	$\frac{3}{*3}$	-	$\frac{3,44}{*3,28}$	$\frac{4,90}{*2,82}$	$\frac{3,94}{*3,56}$	5,00	5,80
	14 діб	-	$\frac{3}{*2}$	3,30	3,93	3,00	$\frac{4,31}{*2,03}$	$\frac{5,15}{*1,85}$
	28 діб	0	0	3,00	3,00	3,04	4,76	5,70
Зразки ЛКЗ із калію сорбатом	2 доби			$\frac{4,31}{*2,41}$	$\frac{5,56}{*2,16}$	$\frac{3,63}{*3,87}$	3,00	3,10
	7 діб			$\frac{2,00}{*4,72}$	$\frac{2,00}{5,72}$	$\frac{2,00}{*5,50}$	2,00	0
	14 діб			3,00	0	2,00	$\frac{0}{*6,34}$	$\frac{0}{*7,00}$
	28 діб			2,00	0	2,00	0	0
Зразки ЛКЗ із калію сорбатом і саліциловою к-тою	2 доби			$\frac{4,24}{*2,48}$	$\frac{4,39}{*3,33}$	$\frac{3,43}{*4,07}$	4,30	2,30
	7 діб			$\frac{0}{*6,72}$	$\frac{0}{*7,72}$	$\frac{0}{*7,50}$	0	0
	14 діб			0	0	0	$\frac{0}{*6,34}$	$\frac{0}{*7,00}$
	28 діб			0	0	0	0	0

У досліджуваних зразках з калію сорбатом кількість мікроорганізмів після 7 діб зберігання була значно меншою, порівняно з контролем і надалі

продовжувала знижуватися впродовж періоду спостереження. Через 2 доби логарифм зменшення МЧ для бактерій становив  $> 2$ , через 7 діб –  $> 4$ .

Після 28 діб зберігання препарату логарифм зменшення МЧ для золотистого стафілокока й синьогнійної палички становив  $> 4$ , а інокульованої кишкової палички не було виявлено взагалі. Для грибів логарифм зменшення МЧ після 14 й 28 діб зберігання становив  $> 6$ , у ці терміни в препараті вони не виявлялися взагалі. Отримані результати свідчать про те, що дія калію сорбату як консерванту відповідає вимогам критерію А, зазначеного в ДФУ 2.0. Консервант володіє вираженими антифунгальними, і в дещо меншій мірі – антибактерійними властивостями відносно *S. aureus* і *P. aeruginosa*.

Результати наведені в табл. 4.5 показали, що застосування як консерванту комбінації калію сорбату і саліцилової кислоти дозволило досягнути більш вираженого антибактерійного й антифунгального ефекту. Через 2 доби після інокуляції культур логарифм зменшення МЧ для золотистого стафілокока становив 2,5, а для ешерихій і псевдомонад –  $> 3$ . Після 7 діб зберігання у жодному з експериментальних зразків контамінованого ЛКЗ присутності бактерій і грибів не було виявлено (логарифм зменшення мікробного числа  $> 6$ ). Отже, досліджувана композиція також відповідає вимогам критерію А за ДФУ 2.0 і забезпечує належну мікробіологічну стабільність.

Отже, проведені мікробіологічні дослідження показали, що сорбат калію у концентрації 0,2 % загалом забезпечує необхідну консервувальну активність у розроблюваному ЛКЗ. Однак, ефективнішою як із мікробіологічної точки зору, так і з огляду на додаткові фармакологічні властивості, є стабілізація емульгелю комбінованим консервантом: сорбату калію і саліцилової кислоти (1:1) – 0,2 % [136].

4.1.6 Опрацювання кінцевого складу емульгелю. Завершальним етапом розробки рецептури емульгелю було вивчення впливу ЛЗРП і ДР (консерванта, АО, ароматизатора) на реологічні й фізико-хімічні властивості ЛКЗ (табл. 4.6). Для дослідження готували три експериментальні зразки: 1 – основа № 2 (0,3 % карбополовий гель + 0,1 % калію сорбату + 0,2 %



триетаноламіну); 2 – основа № 2 з 0,1 % консерванту (саліцилова кислота) і 0,02 % БГТ; 3 – готовий емульгель (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

### Вплив ЛЗРП і ДР на властивості емульгелю

Показник	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3
Структурна в'язкість $\eta$ , мПа·с (20 об/хв $\eta$ , D <sub>r</sub> 18,6 с <sup>-1</sup> , 20 °С)	3560 ± 19,66	3780 ± 19,65	3980 ± 16,28
Колоїдна стабільність	Стабільна	Стабільна	Стабільна
Термостабільність	Стабільна	Стабільна	Стабільна
pH	5,01 ± 0,13	5,11 ± 0,12	5,30 ± 0,13

З табл. 4.7 видно, що введення до складу основи саліцилової кислоти, ефірної олії лаванди, а також ПСЕС і СЯН не мало суттєвого впливу на реологічні й фізико-хімічні властивості ЛКЗ.

Ураховуючи результати комплексних експериментальних фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних та інших досліджень, розроблено остаточний склад емульгелю, призначеного для дерматологічного застосування проти АА (табл. 4.8).

Отриманий емульгель – це однорідна маса кремової консистенції, жовто-зеленого кольору з характерним ароматом ефірної олії лаванди. Склад і кількісне співвідношення компонентів ЛКЗ було обрано, враховуючи спосіб і частоту використання емульгелю, а також різнобічні показники якості і стабільність під час застосування та зберігання.

Таблиця 4.8

## Склад емульгелю для місцевого застосування проти АА

Назва інгредієнту	Маса, г
Пальми Сабаль екстракт сухий	3,0
Софори японської настойка	7,0
Олія насіння гарбуза	5,0
Полісорбат 20	3,0
Цетиловий спирт	3,0
Карбопол Ultrez 10	0,3
Триетаноламін	0,2
Калію сорбат	0,1
Кислота саліцилова	0,1
Бутилгідрокситолуол	0,02
Ефірна олія лаванди	0,2
Вода очищена	до 100,0

## 4.2 Розроблення технології емульгелю

Під час розробки нових ЛЗ важливо враховувати особливості технологічного процесу, щоб забезпечити максимальну терапевтичну ефективність і належну якість новоствореного ЛЗ. Вибір раціональної технології впливає на однорідність, реологічні параметри, фізико-хімічні властивості, біодоступність і стабільність ЛЗ [25, 29, 32, 33, 94].

4.2.1 Експериментальне обґрунтування способу введення ЛЗРП до складу основи-носія. Важливим етапом розробки технології ЛКЗ із пружно-пластичним дисперсійним середовищем є спосіб введення АФІ до складу основи-носія. До того ж, необхідно враховувати розчинність чи ступінь дисперсності АФІ у рідких компонентах основи, оскільки зазначені параметри

впливають не лише на стабільність, але і на терапевтичну активність ЛКЗ [16, 93, 112].

До складу розроблюваного емульгелю входить ПСЕС – дрібнодисперсний порошок практично нерозчинний у воді, гліцерині, частково розчинний у водно-спиртових розчинах і жирних оліях. Тому експериментальні дослідження було спрямовано на визначення дисперсності ПСЕС після змішування з різними рідинами, вибір яких здійснювали, ураховуючи наступні чинники:

- олія насіння гарбуза є компонентом емульгелевої основи й розчинником для ліофільних БАР ПСЕС – фітостеролів і жирних кислот;
- 48% етанол – екстрагент у СЯН, що входить до складу розроблюваного ЛКЗ;
- вода і гідрофільні неводні розчинники (ГНР), до яких належать гліцерин і пропіленгліколь, є компонентами дисперсійного середовища емульсійних носіїв I-го роду;
- спирто-водно-гліцеринову суміш (1:6:3) рекомендовано застосовувати як рідину для диспергування сухих рослинних екстрактів при введенні їх до складу м'яких ЛФ.

Під час досліджень керувались методиками ДФУ 2.0 [41]. Ступінь дисперсності і лінійні розміри частинок визначали за допомогою мікроскопа «Delta Optical Genetic Pro» із вбудованою камерою (об'єтив 40 / 0,65 160 / 0.17; окуляр WF 10 × / 18) і мікрометричною лінійкою. Результати визначення ступеню дисперсності залежно від обраного розчинника наведено в табл. 4.9. Зважаючи на отримані результати, слід відзначити, що жодна рідина не розчиняла ПСЕС. Ступінь дисперсності екстракту залежав від природи диспергувальної рідини (рис. 4.9).

Найвищий ступінь дисперсності, наблизений до гомогенного стану спостерігався у разі змішування ПСЕС з олією гарбуза і 48 % етиловим спиртом. Розмір часток дисперсної фази становив (0,005–0,05) і (0,005–0,07) мм відповідно (рис. 4.9 А, Б).

Таблиця 4.9

**Результати мікроскопічного визначення ступеню дисперсності ПСЕС  
у різних рідинах**

Рідина	Розмір частинок, мм
Олія насіння гарбуза	0,005 – 0,05
48 % спирт етиловий	0,005 – 0,07
Вода очищена	0,2 – 1,5
Гліцерин	0,1 – 0,3
Пропіленгліколь	0,1 – 0,5
Спирто-водно-гліцеринова суміш	0,2 – 0,8

У воді і спирто-водно-гліцериновій суміші екстракт важкорозчинний і утворював частки з розміром (0,2–1,5) мм і (0,2–0,8) мм відповідно (рис. 4.9 В, Е). Гліцерин і пропіленгліколь також не розчиняли ПСЕС, проте краще змочували його, ніж спирто-водно-гліцеринова суміш, утворюючи суспензії з розмірами частинок (0,1–0,3) мм і (0,1–0,5) мм відповідно (рис. 4.9 Г, Д) [161].

Отже, результати дослідження підтвердили найвищий ступінь дисперсності з частковою розчинністю екстракту в олії і 48 % етанолі [135].

Від ступеню дисперсності АФІ залежить швидкість і ступінь вивільнення його з основи-носія ЛКЗ. Тому наступним етапом експерименту було вивчення впливу ступеня дисперсності ПСЕС і особливостей його введення до складу ЛКЗ на швидкість вивільнення БАР з емульгелевої основи. Дослідження біодоступності проводили методом агарових пластинок «*in vitro*». Для цього готували чотири зразки, в які різними способами вводили по 3 % ПСЕС: зразок № 1 – екстракт змішували з олією насіння гарбуза й вводили до складу ЛКЗ на початку технології; зразок № 2 – суміш ПСЕС з 48 % етанолом вводили до готової основи в кінці технологічного процесу; зразки № 3 і 4 – екстракт у вигляді тонкодисперсної суспензії з гліцерином і спирто-водно-гліцериновою сумішшю відповідно додавали до готової основи.

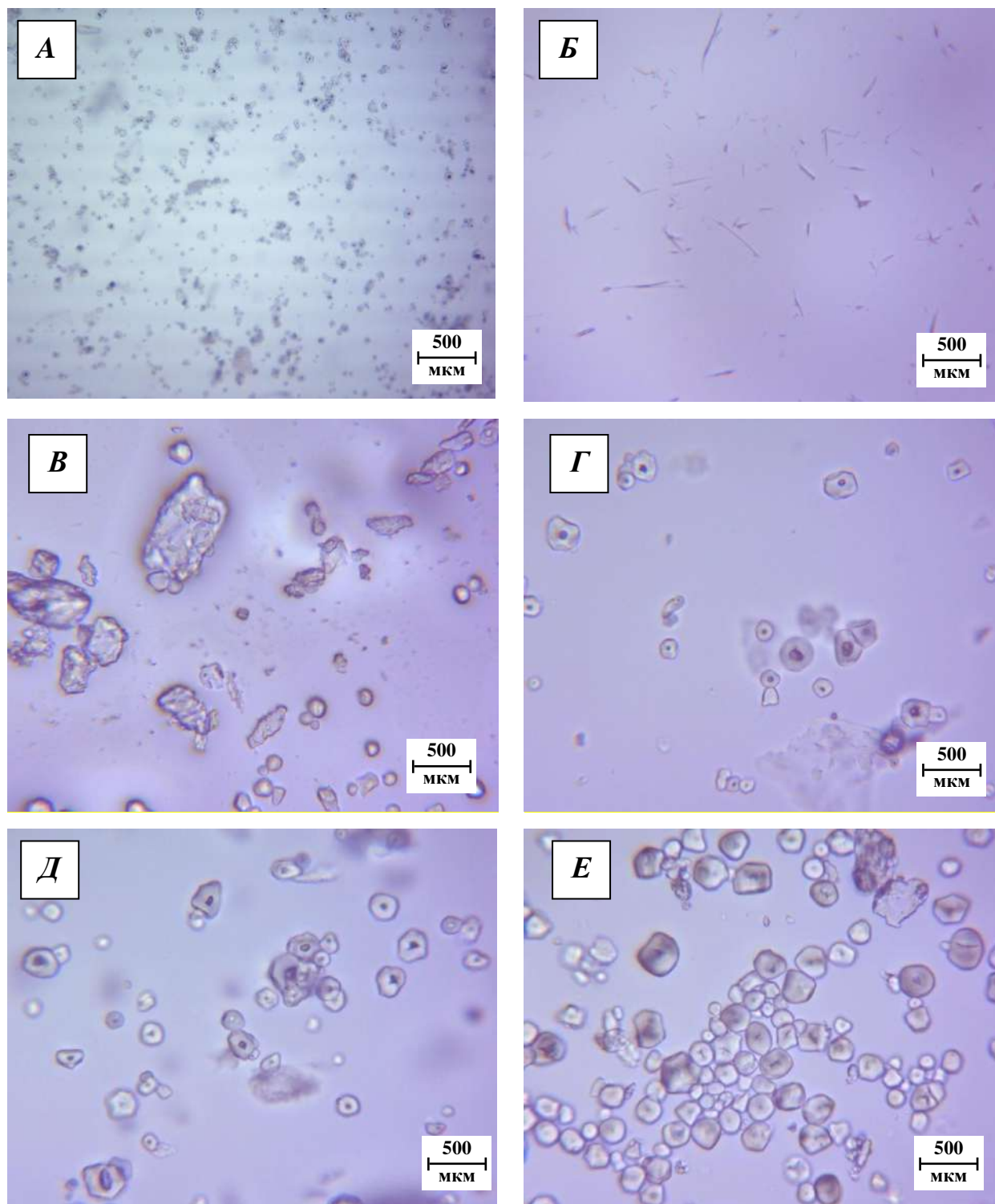


Рис. 4.9. Дисперсність ПСЕС у досліджуваних рідинах: А – в олії насіння гарбуза, Б – в 48 % етанолі, В – у воді, Г – в гліцерині, Д – в пропіленгліколі, Е – в спирто-водно-гліцериновій суміші (1:6:3). Зб. у 200 разів

Біофармацевтичні дослідження проводили за методикою, описаною вище (див. п. 4.1.3) [5, 78, 95]. Діаметр забарвлених зон вимірювали щогодини протягом 6 год; останнє вимірювання проводили через 24 год (рис. 4.10).

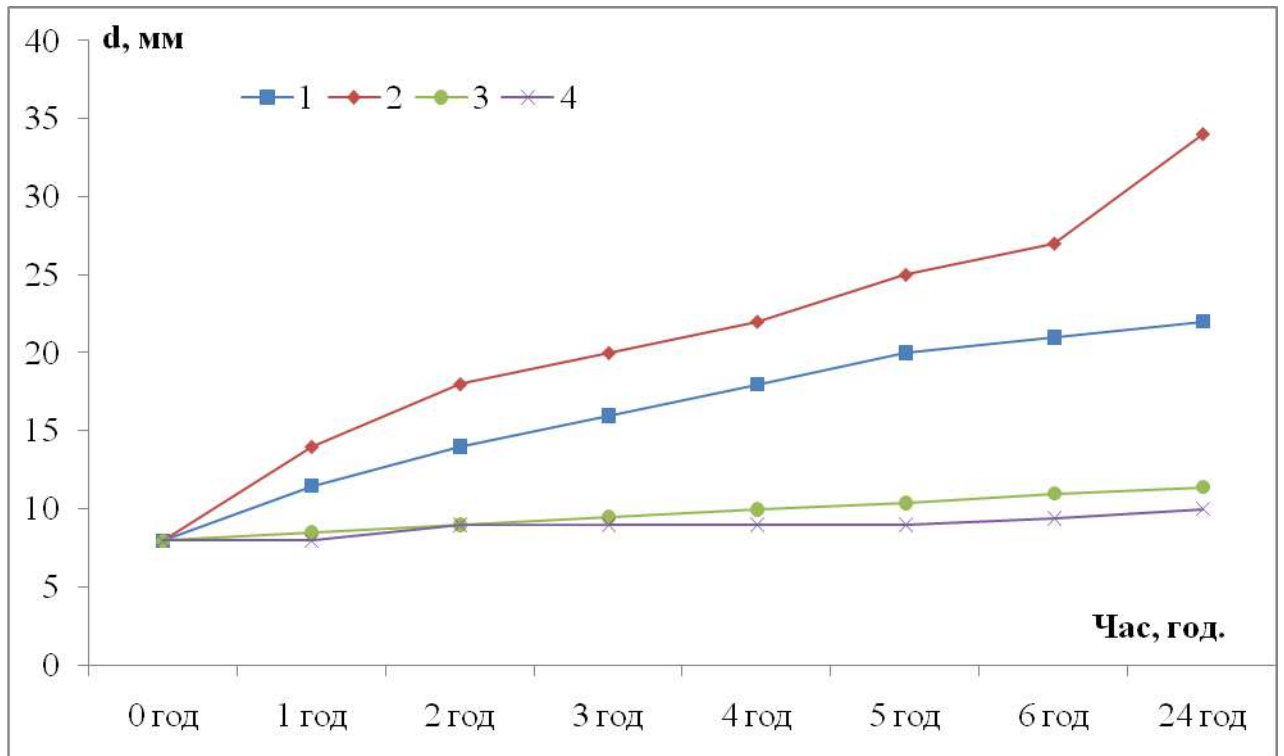


Рис. 4.10. Діаграма швидкості вивільнення ліпофільних БАР ПСЕС із емульгелевої основи залежно від технології

У результаті проведених досліджень встановили, що найкраще вивільнення БАР з емульгелевої основи спостерігалось у зразка № 2, в якому ПСЕС додавали під час завершення виготовлення у формі суміші з 48 % етиловим спиртом. Діаметр забарвлених зон через 6 год становив 27 мм, через 24 год – 34 мм. Дифузія БАР із зразка № 1, в якому екстракт змішували з олією насіння гарбуза й вводили в олійну фазу на початку технологічного процесу, відбувалось дещо повільніше й через 6 год середній діаметр забарвлених зон становив 21 мм, а через 24 год – 22 мм. Зразки, до складу яких екстракт вводили у вигляді тонкодисперсної суспензії з відповідним ГНР, продемонстрували низький ступінь penetрації в агаровий гель, про що свідчать значно менші діаметри забарвлених зон (близько 12,0 мм протягом 24 год).

Таким чином, було підтверджено, що ПСЕС оптимально вводити до складу основи емульгелю в кінці технологічного процесу як тонкодисперсну суспензію в 48 % етиловому спирті, а саме в настійці софори японської [135, 161].

4.2.2 Вивчення параметрів емульгування розроблюваного ЛКЗ. Носієм ЛЗРП в опрацьованому ЛКЗ було обрано емульгелеву основу, до складу якої входить олія гарбуза як гідрофобна фаза, 0,3 %-й розчин карбополу марки Ultrez 10 – гідрофільне дисперсійне середовище і комплекс емульгаторів I і II роду (полісорбат 20 і цетиловий спирт). Важливими технологічними параметрами, які впливають на якість і стабільність емульсійних систем I-го роду є порядок змішування фаз, температурний режим приготування, швидкість і тривалість емульгування, а також особливості введення допоміжних речовин [132].

Під час виготовлення емульсійних ЛФ важливим прийомом технологічного процесу є порядок змішування масляної і водної фаз. Найбільш розповсюдженими у фармацевтичній технології є методи прямого (додавання внутрішньої фази до зовнішньої), зворотного (додавання зовнішньої фази до внутрішньої) і змішаного емульгування. Метод прямого емульгування характеризується поступовим уведенням гідрофобної фази до водного дисперсійного середовища і застосовується переважно під час виготовлення емульсій I-го роду (олія/вода). Метод зворотного емульгування (метод інверсії фаз) застосовують з метою отримання тонкодисперсної емульсії уже в процесі змішування фаз. Почергове додавання водної і масляної фаз до сплаву емульгаторів дозволяє отримувати дрібні однорідні емульсії на стадії змішування і за відносно однакових кількостей обидвох фаз [137].

Для вибору раціонального методу емульгування було виготовлено зразки емульгелю, в яких застосовували різні способи змішування фаз, а саме: I зразок – пряме емульгування, II зразок – зворотне емульгування, III зразок – почергове додавання обидвох фаз до суміші емульгаторів. У виготовлених зразках визначали ступінь дисперсності – методом мікроскопії за допомогою мікроскопа «Delta Optical Genetic Pro» (Польща) з вмонтованою камерою

(об'єктив 40/0,65 160/0.17; окуляр WF 10×/18); структурну в'язкість – ротаційним віскозиметром типу Брукфільда (VR-3000, Мур VISKOTECH, Іспанія) за температури 20 °С, зі швидкістю 20 об/хв за стандартною методикою ДФУ 2.0, п. 2.2.8 [41].

У результаті проведених досліджень було встановлено, що кількість часток масляної фази з розміром до 4 мкм у зразку емульгелю, виготовленому поперемінним додаванням обидвох фаз до суміші емульгаторів, дорівнювала 82,3 %. Аналогічні фракції у зразках, виготовлених прямим і зворотним емульгуванням становили 81,6 % і 11,5 % відповідно (рис. 4.11). Під час додавання гідрофобної фази до гідрофільного дисперсійного середовища утворювалася значна кількість часток із розміром понад 8 мкм (15,9 %), що суттєво знижувало стабільність гетерогенної системи [132].

При визначенні впливу способу емульгування на структурні параметри було встановлено, що зразок, виготовлений поперемінним додавання обидвох фаз до суміші емульгаторів, мав в'язкість близьку до в'язкості емульгелевої основи, тобто  $(3900 \pm 30)$  МПа·с. У зразках, виготовлених прямим і зворотним емульгуванням, структурна в'язкість становила  $(2900 \pm 26)$  МПа·с і  $(2550 \pm 24)$  МПа·с відповідно [132].

Вибір оптимального температурного режиму виготовлення ЛКЗ здійснювали, враховуючи властивості ЛЗРП і ДР, а також температуру плавлення найбільш тугоплавкого компоненту – емульгатора цетилового спирту. Оскільки температура плавлення цетилового спирту становить 52 °С, приготування емульгелю раціонально здійснювати за 60 °С. Застосовувати вищу температуру не доцільно, тому що це може зумовити руйнування колоїдно-міцелярної системи розчину карбополу Ultrez 10.



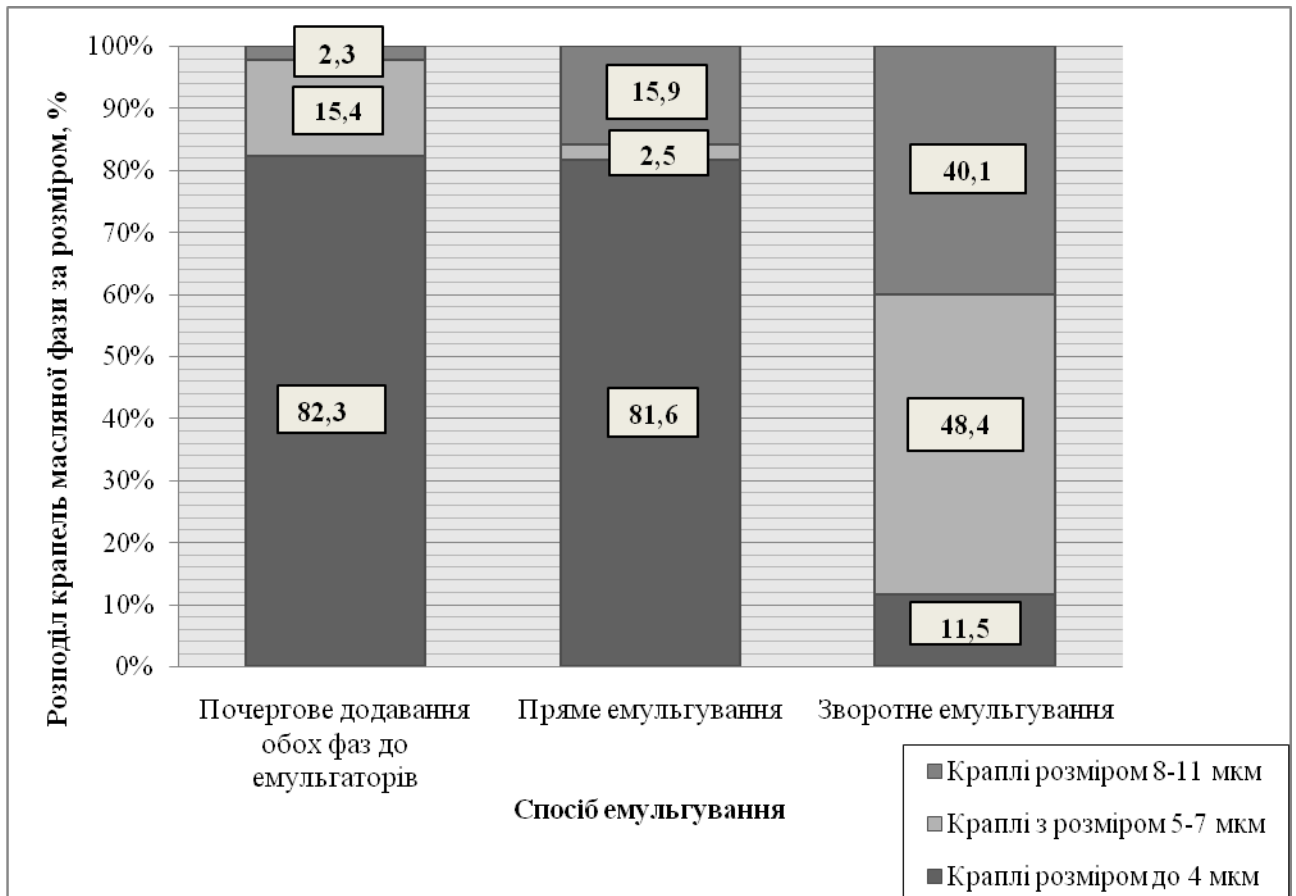


Рис. 4.11. Вплив методу емульгування на розподіл крапель масляної фази

Подальші дослідження було спрямовано на визначення оптимальної швидкості і тривалості емульгування, а також впливу зазначених параметрів на розміри часток масляної фази емульгелевої системи. Диспергування здійснювали на гомогенізаторі Polytron PT 3100 D «Kinematica AG» (Швейцарія) протягом 10 хв з різною швидкістю (500, 1000, 1500, 2000, 3000, 5000 об/хв).

Результати визначення швидкості перемішування показали, що зі збільшенням цього показника зростала дисперсність і однорідність емульгелевої системи (рис. 4.12) [132].

У зразках, виготовлених зі швидкістю 500 об/хв, середній діаметр часток дисперсної фази становив 8,5 мкм, а у зразках, гомогенізованих зі швидкістю 2000 об/хв, цей показник зменшився до 2,5 мкм. Однак, збільшення швидкості

емульгування до 5000 об/хв не мало суттєвого впливу на дисперсність часток, тому що середні розміри становили 2,1 мкм.

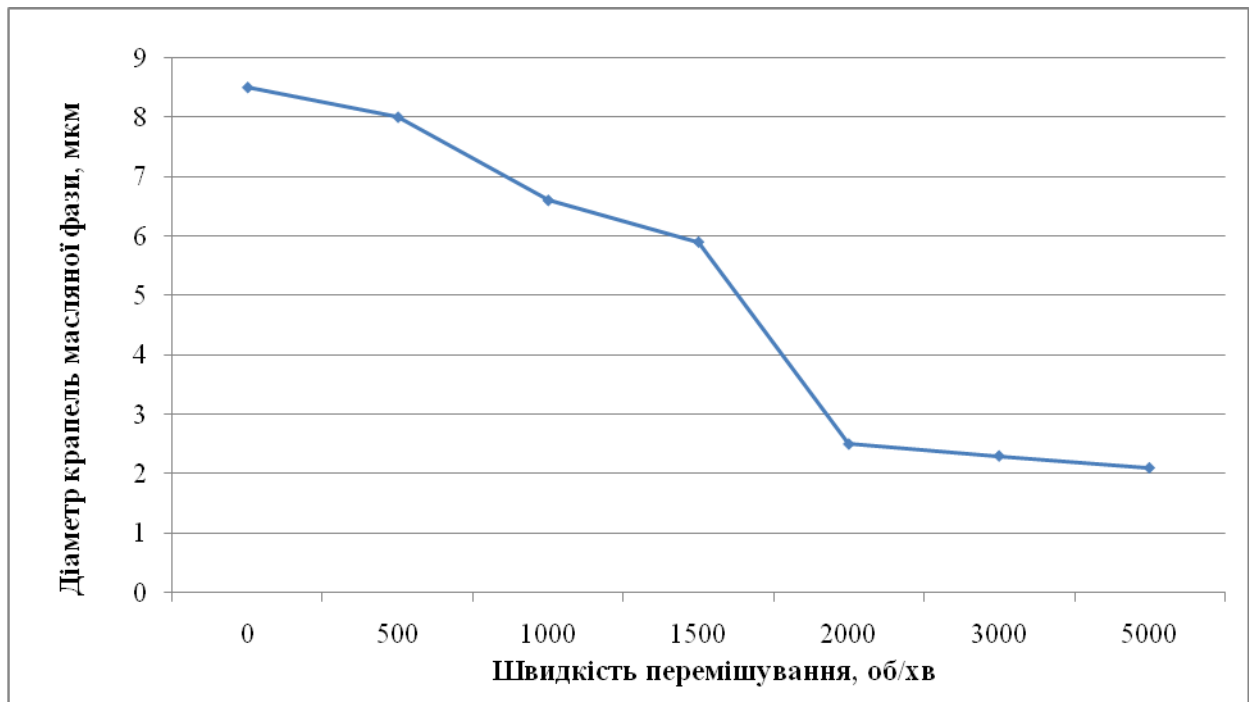


Рис. 4.12. Вплив швидкості перемішування на ступінь дисперсності масляної фази

Інтенсивність перемішування впливала не лише на ступінь дисперсності, а і на органолептичні і реологічні властивості. Зі збільшенням швидкості емульгування знижувалася структурна в'язкість зразків і, відповідно, зростала ймовірність втрати стійкості гетерогенної системи. З підвищенням швидкості до 2000 об/хв структурна в'язкість зразків була в межах (3200–3400) мПа·с, за швидкості понад 2000 об/хв цей показник знизився до 2400 мПа·с (рис. 4.13).

При 5000 об/хв процес перемішування супроводжувався утворенням значної кількості пухирців повітря, що може зумовити зниження стабільності у процесі зберігання і застосування. Тому оптимальною, з урахуванням зазначених параметрів, є швидкість перемішування 2000 об/хв, що забезпечує високий ступінь дисперсності і належні реологічні властивості емульгелю.

Вплив тривалості гомогенізації на ступінь дисперсності встановлювали шляхом перемішування зразків при обраній швидкості – 2000 об/хв протягом 10, 20, 30, 40, 50, 60 хв [132].

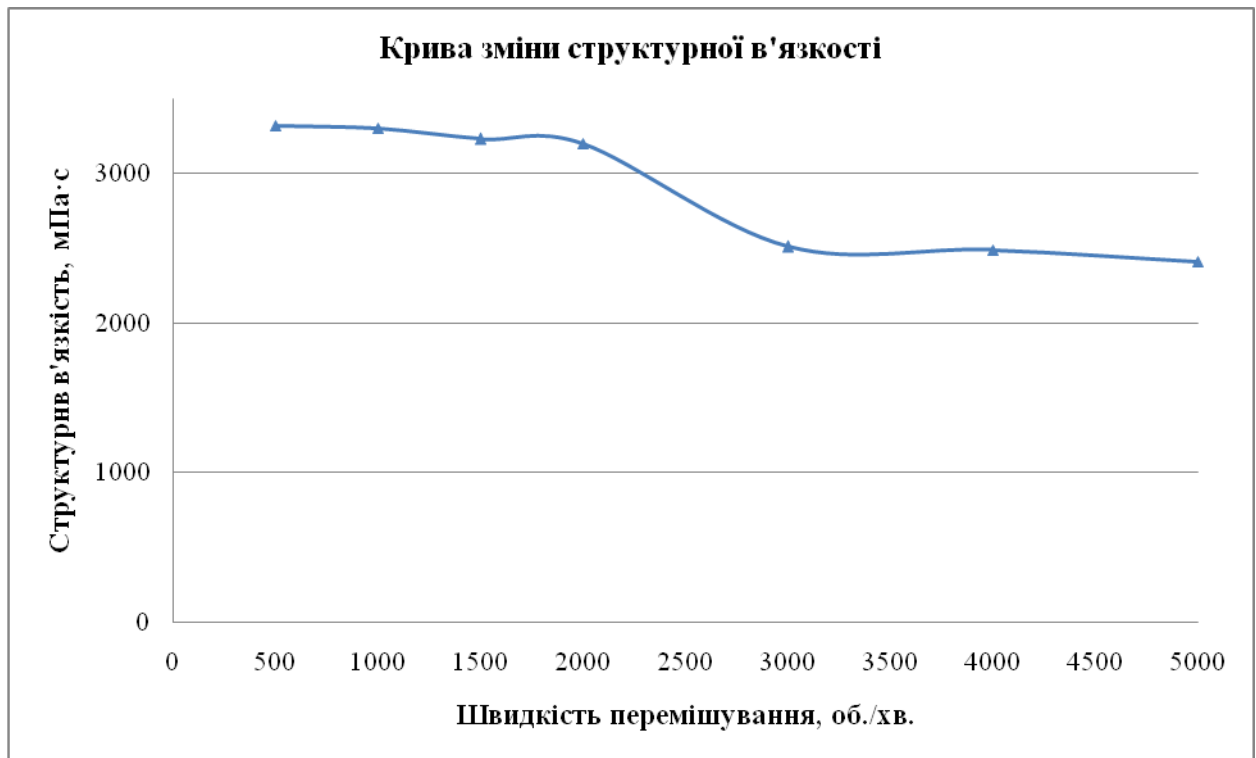


Рис. 4.13. Вплив швидкості перемішування на структурну в'язкість емульгелю

Під час визначення тривалості перемішування досліджуваного емульгелю було встановлено, що середні розміри часток дисперсної фази інтенсивно зменшувалися (з 8,1 мкм до 2,1 мкм) протягом перших 30 хв гомогенізації (рис. 4.14). Перемішування емульгелю понад 30 хв суттєво не впливало на ступінь дисперсності. Тому, зважаючи на технологічні й економічні аспекти, ми зупинили свій вибір на тривалості перемішування 30 хв.

Таким чином, враховуючи результати експериментальних досліджень, було визначено технологічні параметри виготовлення емульгелю. Зокрема, оптимальним методом емульгування обрано поперемінне додавання водної і масляної фаз до суміші емульгаторів за температури 60 °С, а необхідний

ступінь дисперсності досягається шляхом гомогенізації за швидкості 2000 об/хв протягом 30 хв [132].

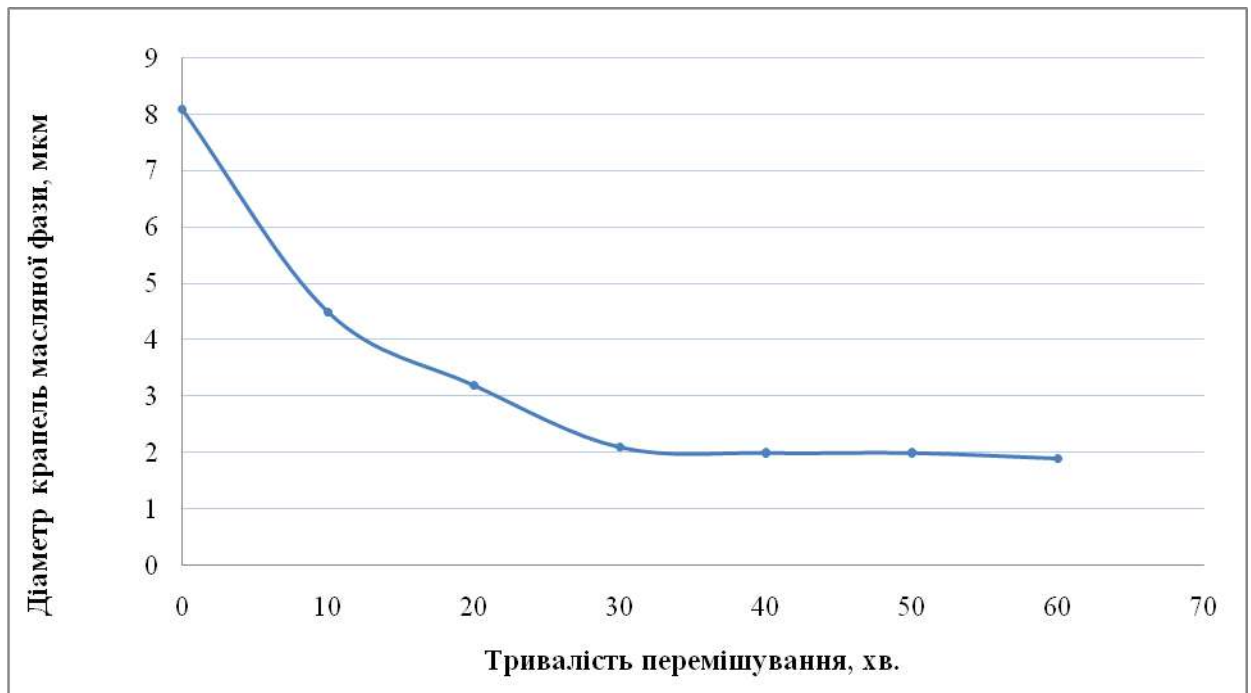


Рис. 4.14. Вплив тривалості перемішування на розмір часток масляної фази емульгелю

4.2.3 Розроблення оптимальної технології емульгелю в умовах аптеки. Технологію емульгелю в умовах аптеки опрацьовували, враховуючи фізико-хімічні властивості ЛЗРП і ДР. За результатами проведених досліджень було встановлено, що найвищий ступінь дисперсності і найкращу біодоступність ПСЕС мав при уведенні його у вигляді тонкодисперсної суспензії з СЯН в кінці технологічного процесу [135]. Консервант калію сорбат додатково виконує функцію регулятора рН і загущувача карбополового гелю, тому його доцільно додавати разом з триетаноламіном до розчину ВМС. Леткий ароматизатор (ефірна олія лаванди) слід уводити за температури не вище 45 °С до готового емульгелю. БГТ доцільно попередньо розчинити в олії насіння гарбуза, а саліцилову кислоту – вводити до готового ЛКЗ, розчинивши в невеликій кількості СЯН [132].

Технологія розробленого емульгелю в умовах аптеки включає наступні стадії: підготовчі роботи, приготування основи (приготування водної і масляної фаз, додавання їх до сплаву емульгаторів), приготування суспензії ЛЗРП, уведення ЛЗРП і ароматизатора в емульгелеву основу, контроль якості, фасування і оформлення до відпуску (рис. 4.15) [133].

*Підготовчі роботи.* Поверхню робочого столу й ваги протирають і дезінфікують, застосовуючи для цього хлорамін, 3 %-ий розчин пероксиду водню чи спирто-ефірну суміш (1:1). Сухі компоненти, в'язкі рідини і СЯН зважують на лабораторних електронних вагах (Axis, модель VTU 210). Воду очищену відмірюють мірним циліндром; речовини, які дозують краплями, зокрема БГТ, триетаноламін, ефірну олію, відміряють за допомогою каліброваного краплеміру чи відважують на електронних вагах.

*Приготування основи.* У підставку наливають відміряну кількість теплої (45 °С) води очищеної, на поверхню якої тонким шаром насипають попередньо відважений карбопол Ultrez 10 і перемішують зі швидкістю (60–100) об / хв протягом (5–10) хв електричною мішалкою (МИ-2). До однорідної дисперсії ВМС додають калію сорбат і триетаноламін та перемішують до утворення прозорого гелю необхідної в'язкості.

У фарфоровій чашці на водяній бані за температури 60 °С сплавляють емульгатори – цетиловий спирт і полісорбат 20. Паралельно у нагрітій олії насіння гарбуза розчиняють антиоксидант БГТ. Масляну і водну фази невеликими порціями в 3-4 прийоми по чергово вводять у сплав емульгаторів під час перемішування електричною мішалкою до отримання однорідної маси.

*Приготування суспензії ЛЗРП і саліцилової кислоти.* У фарфорову ступку поміщають ПСЕС і розтирають. Більше половини подрібненого екстракту переносять на паперову капсулу, а до залишку додають саліцилову кислоту і продовжують розтирати. Потім частинами вводять залишок ПСЕС і змішують порошки до однорідності. Суміш порошоків змочують невеликою кількістю СЯН (за правилом Дерягіна) і розтирають, щоб утворилась первинна суспензія. Вливають решту рідини і перемішують до однорідності.

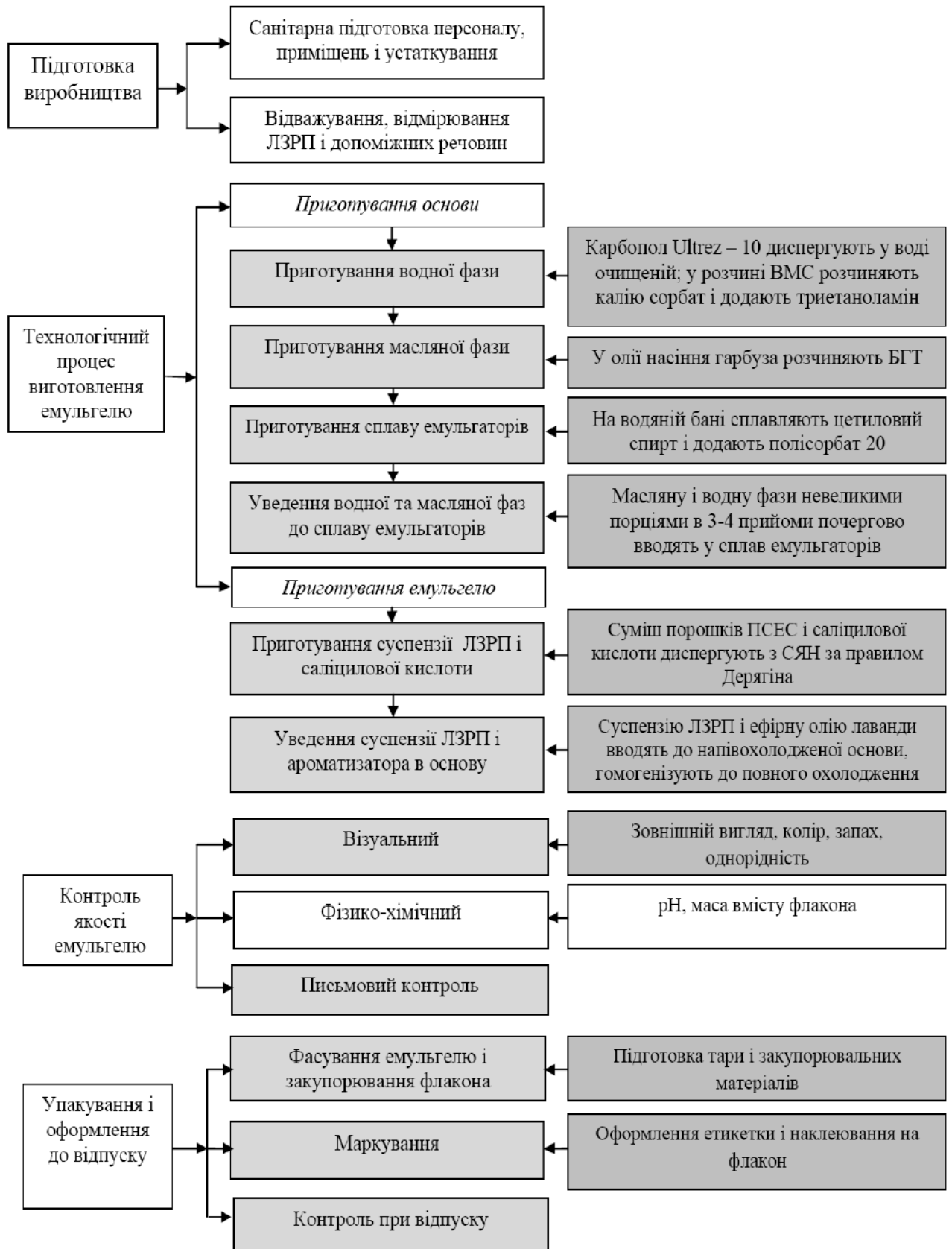


Рис. 4.15. Технологічна схема виготовлення емульгелю в умовах аптеки

*Уведення суспензії ЛЗРП і ароматизатора в основу.* Отриману тонкодисперсну суспензію при перемішуванні вводять в основу за температури не вище 45 °С. У кінці краплями додають ароматизатор – ефірну олію лаванди, і гомогенізують зі швидкістю 2000 об / хв за допомогою електричного змішувача протягом (30 ± 4) хв до однорідної консистенції.

*Контроль якості емульгелю.* Отриманий емульгель – жовто-зелена маса кремоподібної консистенції, без видимих включень, з характерним запахом ефірної олії лаванди. За показниками якості має відповідати вимогам ДФУ 2.0, Том 1, стаття «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування» (ст. 1098–1110) [41].

Контроль якості проводять за органолептичними (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність) і фізико-хімічними (структурна в'язкість, рН, колоїдна стабільність, механічна стабільність, термостабільність, кількісний вміст БАР) показниками: рН (10 % водний витяг) – у межах 5,0–6,5, структурна в'язкість (за 20 об / хв) – у межах (3800–4200) мПа·с, механічна стабільність – близько 1,00; кількісний вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин становить (0,736–1,104) мг/г емульгелю, кількісний вміст суми стероїдних сполук у перерахунку на β-амірин становить (1,728–2,592) мг/г препарату [41, 82].

*Упакування і оформлення до відпуску.* Після отримання позитивних результатів емульгель переносять у пластмасовий контейнер з кришкою, що нагвинчується. На етикетці вказують назву препарату українською мовою, масу, дату виготовлення, термін придатності й умови зберігання [32, 133].

Результати проведених досліджень викладено в інформаційному листі «Технологія виготовлення комбінованого рослинного препарату «Флавоesterol-емульгель» для місцевого лікування андрогенної алопеції в умовах аптек» (дод. Б) [133]. Технологія виготовлення емульгелю пройшла апробацію в аптеках з екстемпоральним виготовленням ЛЗ (дод. В.1-В.2).

4.2.4 Розробка технологічної схеми виробництва емульгелю в промислових умовах. Промислове виробництво ЛЗ відрізняється від

аптечного, в першу чергу, масштабністю і серійністю. Процес промислового виготовлення ЛФ з пружно-пластичним дисперсійним середовищем потребує залучення спеціалізованої апаратури (реактори-змішувачі з паровою оболонкою, оснащені різними мішалками, колоїдні млини і роторно-пульсаційні апарати для гомогенізації, дозувальні машини для фасування готової продукції тощо). Виготовлення ЛЗ у промислових умовах включає стадії підготовчих робіт, основного технологічного процесу, фасування і упакування. Під час виробництва емульсійних м'яких ЛФ необхідно дотримуватись послідовності виконання операцій, зокрема:

- 1) приготування водної фази;
- 2) приготування масляної фази;
- 3) уведення АФІ / ЛЗРП і змішування обидвох фаз;
- 4) гомогенізація.

Для того, щоб контролювати кожен етап технологічного процесу промислового виробництва ЛЗ, необхідно систематизувати виробничий процес за допомогою критичних параметрів. Визначення критичних точок технологічного процесу дає змогу встановити чіткі межі виробничих параметрів і дотримуватись їх з метою отримання якісної фармацевтичної продукції [94, 116].

Основними критичними точками контролю під час виготовлення м'яких ЛФ є температурний режим, метод емульгування, тривалість і швидкість змішування, рН; на етапі фасування, упакування і маркування готового ЛЗ контролюють якість і герметичність пакування, правильність маркування тощо [29, 33]. У табл. 4.10 наведено критичні параметри контролю технологічного процесу промислового виробництва емульгелю з ПСЕС і СЯН.

Таким чином, зважаючи на результати фармакотехнологічних досліджень, і після опрацювання лабораторної технології ЛКЗ, було обґрунтовано технологічний процес емульгелю у промислових умовах (рис. 4.16).



Обов'язковим етапом будь-якого технологічного процесу є підготовчі роботи, що включають підготовку приміщень, устаткування, персоналу, АФІ / ЛЗРП і ДР (відважування, відмірювання, диспергування), тари і закупорювальних матеріалів, наявність необхідної НТД.

*Стадія 1. Підготовка компонентів.*

ЛЗРП (ПСЕС, СЯН) і ДР (вода очищена, олія насіння гарбуза, карбопол Ultrez 10, емульгатори цетиловий спирт, полісорбат 20, калію сорбат, саліцилова кислота, триетаноламін, БГТ, ефірна олія лаванди), що пройшли вхідний контроль, доставляють у виробниче приміщення за допомогою транспортувальних візків і зважують на вагах або відмірюють мірником.

*Стадія 2. Приготування водної фази.*

У реактор з паровою оболонкою № 1 і рамною мішалкою заливають відміряну кількість води очищеної. На поверхню води крізь сито з розміром отворів (1,0–2,0) мм повільно висипають необхідну кількість карбополу Ultrez 10. Для отримання однорідної набухлої дисперсії ВМС, суспензію в реакторі перемішують зі швидкістю (50–100) об / хв за допомогою мішалки протягом  $(20 \pm 5)$  хв. До утвореної суміші додають калію сорбат і триетаноламін і, за постійного перемішування із підключенням вакууму (близько 0,5 кПа), нагрівають до температури  $(60 \pm 2)$  °С.

*Стадія 3. Приготування суспензії ЛЗРП.*

У реактор № 2 вносять необхідну кількість ПСЕС і саліцилової кислоти. Суміш порошків заливають відміряною кількістю СЯН і диспергують до утворення тонкодисперсної суспензії (контролюють візуально).

*Стадія 4. Приготування емульгелю.*

У реактор з паровою оболонкою № 3 завантажують попередньо відважені емульгатори – цетиловий спирт і полісорбат 20 та сплавляють за температури  $(60 \pm 2)$  °С. До сплаву емульгаторів поступово вносять нагріті до  $(60 \pm 2)$  °С масляну (олія гарбуза з БГТ) і водну фази, продовжують перемішувати протягом  $(30 \pm 5)$  хв до утворення однорідної емульсійної системи (контролюють візуально). Після цього температуру в реакторі знижують до

( $45 \pm 5$ ) °C. До напівохолодженої основи ( $45 \pm 5$ ) °C повільно під тиском із реактора № 2 вносять суспензію ПСЕС і саліцилової кислоти у СЯН. До утвореної суміші зі збірника додають відважену ефірну олію лаванди і продовжують перемішувати з підключенням вакууму (близько 0,5 кПа) протягом ( $10 \pm 5$ ) хв до отримання однорідної маси. Контролюють однорідність і показник рН.

*Стадія 5. Гомогенізація.*

Гомогенізацію емульгелю здійснюють за допомогою гомогенізатора-диспергатора, підключеного у єдиний магістральний контур із реактором № 3. Процес гомогенізації проводять зі швидкістю 2000 об / хв протягом ( $30 \pm 5$ ) хв із підключенням вакууму (близько 0,5 кПа). Контролюють дисперсність емульгелю.

*Стадія 6. Фасування емульгелю.*

Після проведення контролю якості і отримання позитивних результатів, емульгель перекачують із реактора № 3 у збірник за допомогою стиснутого повітря. Зі збірника масу подають у бункер тубонаповнювального автомата (або шнекової машини для фасування) і фасують емульгель по 100,0 г у туби з бушонами за ТУ У 25463020-01-98 з внутрішнім лаковим покриттям (або полімерні непрозорі флакони з кришками, що нагвинчуються, по 100 г). Контролюють масу емульгелю, продуктивність автомата і правильність маркування (номер серії і термін придатності).

*Стадія 7. Пакування туб / полімерних флаконів у пачки.*

Пакування туб / флаконів у пачки здійснюють на пакувальному автоматі. Контролюють комплектність пакування (туба і бушон або полімерний флакон, інструкція до медичного застосування).

*Стадія 8. Пакування пачок у ящики.*

Пакування пачок у ящики здійснюють вручну.

Із одного завантаження реактора-гомогенізатора розраховують кількість пачок готової продукції в одній серії. Наявність у препарата вторинного і

третинного пакування залежить від матеріально-технічного забезпечення окремого підприємства і жодним чином не впливає на якість ЛКЗ.

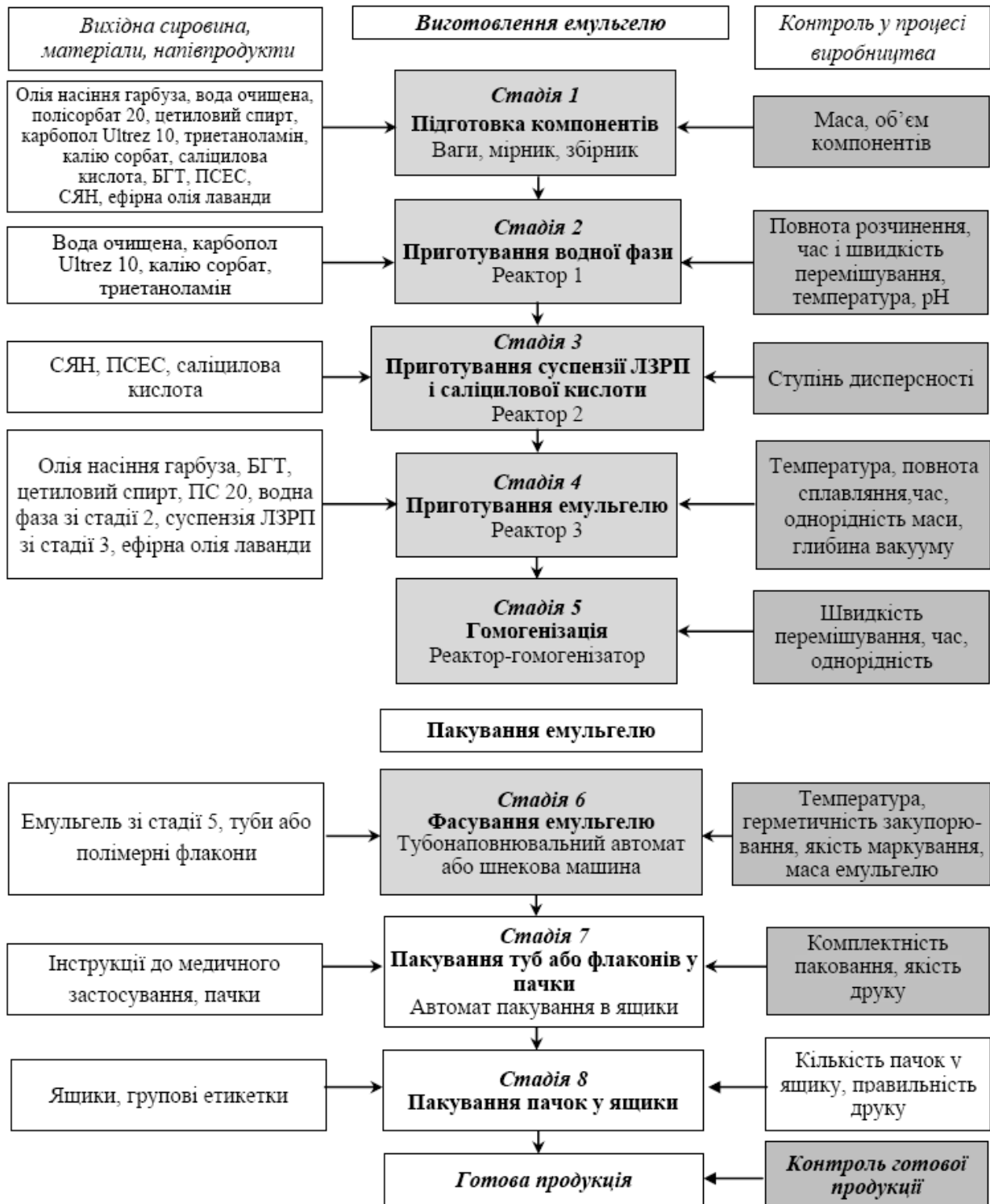


Рис. 4.16. Блок-схема виготовлення емульгелю в промислових умовах

Таблиця 4.10

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

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

4.3 Визначення показників якості емульгелю і дослідження його стабільності в процесі зберігання

Обов'язковим етапом розробки нових ЛЗ є стандартизація готового продукту. Якість ЛФ із пружно-пластичним дисперсійним середовищем

залежить від багатьох чинників, а саме: властивостей вихідної сировини, технологічних параметрів виготовлення, температурного режиму, особливостей устаткування, санітарно-гігієнічних умов тощо [4, 97, 124]. Зазначені чинники впливають на органолептичні, фізико-хімічні властивості і мікробіологічну чистоту ЛКЗ. Відповідно до вимог ДФУ 2.0 та іншої НД, у м'яких ЛФ для дерматологічного використання проводять дослідження органолептичних (колір, запах, однорідність), фізико-хімічних (ідентифікація і кількісне визначення БАР, реологічні параметри, колоїдна- і термостабільність, рН) і мікробіологічних показників (МБЧ) [41, 97]. Якість розробленого емульгелю контролювали за такими показниками: опис, однорідність, ідентифікація і кількісне визначення БАР, рН, колоїдна і термостабільність, МБЧ, маса вмісту флакона [41, 64].

4.3.1 Визначення органолептичних і фармакотехнологічних параметрів якості емульгелю.

*Опис.* Емульгель жовто-зеленого кольору, кремоподібної консистенції, без видимих включень, із характерним запахом ефірної олії лаванди. Органолептичний контроль здійснювали неозброєним оком шляхом візуальної оцінки зовнішнього вигляду і запаху ЛКЗ. У розроблених серіях емульгелю аптечного і промислового виготовлення не спостерігали проявів фізичної нестабільності, наявності механічних включень та сторонніх запахів.

*Однорідність.* Емульгель має бути однорідним. Однорідність ЛКЗ визначали, керуючись методикою ДФУ 2.0, Том 3, ст. 715. Усі зразки емульгелю були однорідними [43].

*Колоїдну і термічну стабільність* розробленого емульгелю визначали, керуючись стандартними методиками ДСТУ, описаними у розд. 2. Було встановлено, що всі досліджувані зразки емульгелю відповідали вимогам колоїдної і термостабільності [50].

*рН* (від 5,0 до 6,5) 10 %-го водного витягу емульгелю визначали потенціометрично за методикою ДФУ 2.0 (2.2.3) на рН-метрі рН 150 МИ [41].

Методика описана у розд. 2. Водневий показник у м'яких ЛФ для зовнішнього застосування є важливою характеристикою, що вказує на наявність або відсутність подразнювальної дії при нашкірному застосуванні, а також впливає на реологічні характеристики і стабільність у процесі зберігання. За результатами потенціометричного визначення було встановлено, що рН усіх серій емульгелю не виходило за допустимі межі.

*Структурну в'язкість* емульгелю визначали за допомогою віскозиметра типу Брукфільда (Viscotech Hispania, SL) за температури 20 °С зі швидкістю обертання шпинделя 20 об / хв відповідно до методики ДФУ 2.0, 2.2.10 [41]. Структурна в'язкість свіжовиготовленого ЛКЗ за швидкості 20 об / хв становила  $(3980 \pm 50)$  мПа·с, що дозволяє застосовувати емульгель «Флавоesterol» у формі нашкірного спрею [64].

4.3.2 Опрацювання методик визначення якісного і кількісного вмісту БАР у складі емульгелю. Основними групами БАР емульгелю є флавоноїди СЯН і фітостероли ПСЕС. Для ідентифікації зазначених БАР проводили кольорові реакції та застосовували метод абсорбційної спектрофотометрії (АСФМ).

Оскільки флавоноїди софори японської належать до поліфенольних сполук, тому дають позитивні реакції з солями трьохвалентного феруму. Загальною реакцією на флавоноїди є реакція утворення халконів із розведеним розчином натрію гідроксиду. Після проведення якісних реакцій із ферум (III) хлоридом спостерігали виникнення чорно-зеленого, а з гідроксидом натрію – інтенсивно жовтого забарвлення, що підтверджує наявність флавоноїдів у складі емульгелю.

Для підвищення специфічності визначення БАР поряд із хімічними реакціями використовували метод АСФМ. Загальний показник світлопоглинання розчину, що вміщує суміш БАР, є інтегральною сумою поглинання кожного її компонента. Речовини з однієї хімічної групи мають подібні хромофори, і, відповідно, схожі спектри поглинання. Зважаючи на це,

спектрофотометрію часто використовують для визначення суми БАР близьких за хімічною будовою.

За даними літератури відомо, що в результаті реакції флаваноїдів із підкисленим спиртовим розчином алюміній хлориду спостерігається жовте забарвлення. Тому вказана реакція зазначена у ДФУ 2.0 і використовується для кількісного визначення суми флаваноїдів у різних видах ЛРС методом АСФМ [26, 43].

Абсорбційний спектр розчину, виготовленого за методикою, описаною у розд. 2 «Методи кількісного визначення основних груп БАР: СЯН – флаваноїди», у діапазоні (390–470) нм має мати максимум за довжини хвилі (425±2) нм (рис. 4.17). Максимум поглинання за 425 нм зумовлений здебільшого поглинанням комплексу похідних кверцетину, зокрема рутину, з алюміній хлоридом [26].

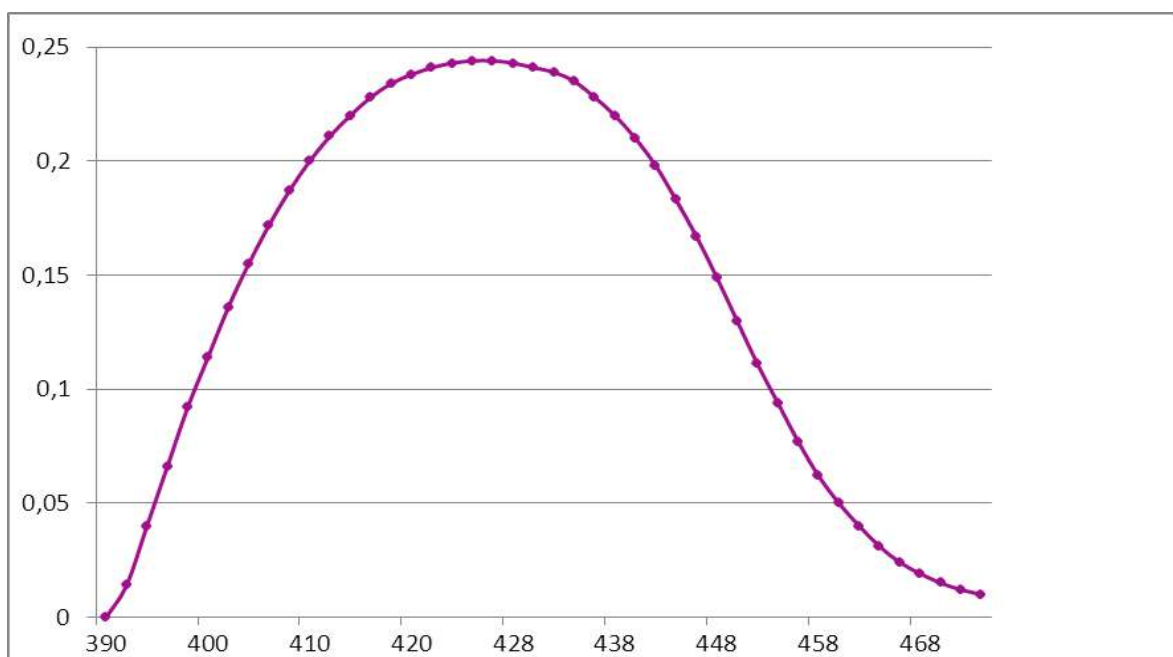


Рис. 4.17. Абсорбційний спектр, отриманий під час визначення суми флаваноїдів у складі аналізованого емульгелю

Визначення суми стероїдних сполук відповідно до методики наведеної в ДФУ 2.0, п. 2.5.7, проводять за реакцією метиленових груп із ваніліном у

присутності концентрованої сульфатної кислоти Р з утворенням забарвлених продуктів конденсації. Згідно з методикою, до спиртового розчину суми неомилюваних речовин додавали кілька кристалів ваніліну і обережно нашаровували сульфатну кислоту Р. У результаті реакції на межі двох шарів з'являлось жовто-зелене кільце, яке з часом переходило у червоно-фіолетове [41].

Абсорбційний спектр розчину, приготованого як описано у розд. 2 «Методи кількісного визначення основних груп БАР: ПСЕС – сума стероїдних сполук» у діапазоні (230–400) нм має мати максимум за довжини хвилі ( $311 \pm 2$ ) нм (рис. 4.18).

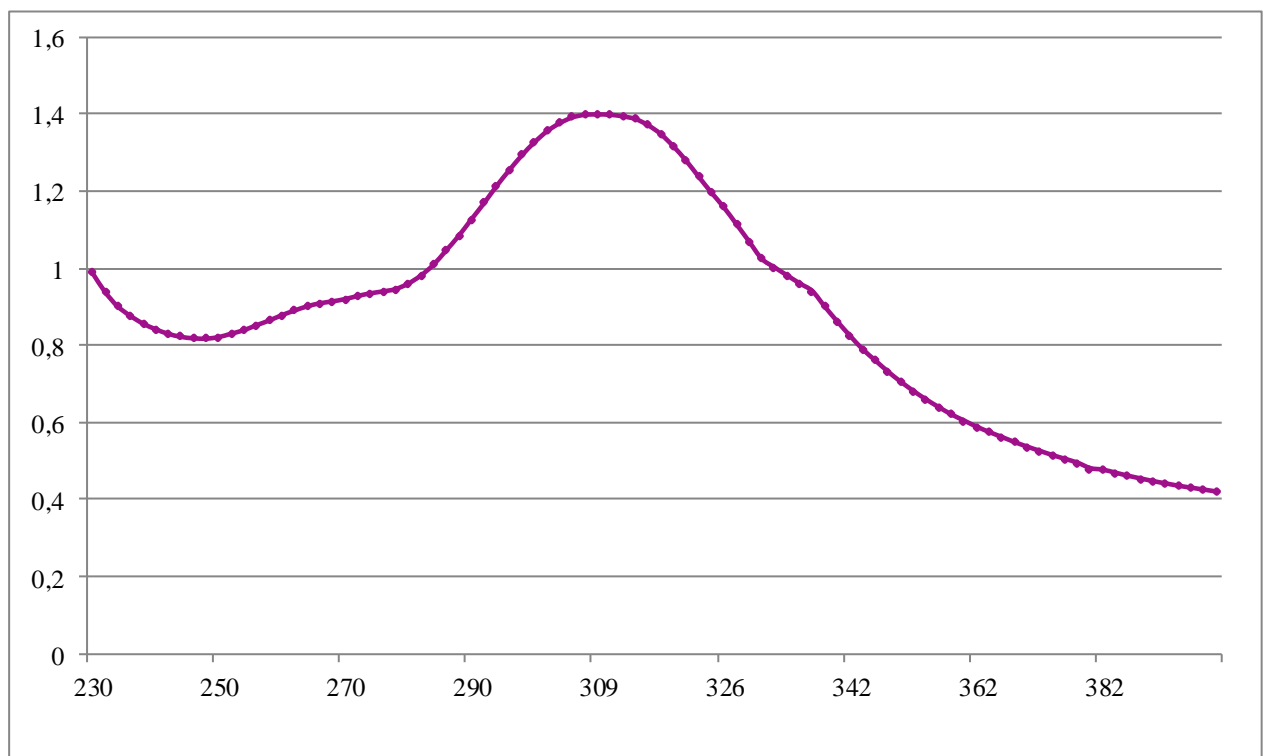


Рис. 4.18. Абсорбційний спектр розчину суми неомилюваних речовин, отриманих при аналізі емульгелю в концентрованій сульфатній кислоті

Кількісний уміст суми флавоноїдів і стероїдних сполук визначали методом АСФМ (розд. 2).



В основі кількісного визначення суми флавоноїдів софори японської лежить реакція з підкисленим спиртовим розчином алюміній хлориду [26, 43]. Дослідження проводили за фармакопейною методикою з попереднім гідролізом суми флавоноїдних глікозидів і екстракцією суми отриманих агліконів етилацетатом. У спектрі поглинання аналізованого розчину (рис. 4.17) виявлена широка інтенсивна смуга поглинання з максимумом при  $(425 \pm 2)$  нм, яка була використана для кількісного визначення суми біофлавоноїдів.

Відповідно до уніфікованої методики, наведеної у Європейській фармакопеї (5 вид.) і деяких монографіях на ЛРС у ДФУ, вміст суми флавоноїдів розраховують, використовуючи питомий показник поглинання гіперозиду. Оскільки, основним компонентом серед флавоноїдів у плодах софори японської, а також в приготовленій з них настоянці, є рутин, у формулу розрахунку було введено коефіцієнт перерахунку гіперозиду на рутин, який дорівнює відношенню молекулярної маси рутину до молекулярної маси гіперозиду [26].

Уміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин у міліграмах на 1 г емульгелю розраховували за формулою, наведеною в розд. 2 «Методи кількісного визначення основних груп БАР: СЯН – флавоноїди». Результати дослідження представлено у табл. 4.11–4.12.

*Таблиця 4.11*

**Результати кількісного визначення флавоноїдів СЯН  
у складі емульгелю**

Шифр зразка	1	2	3	4	5	6
$m_i$	1,0117	0,9835	1,0049	1,0103	0,9992	1,0086
A	0,211	0,192	0,206	0,226	0,216	0,204
$X_{\text{мг/1г}}$	0,921	0,862	0,906	0,987	0,953	0,891

Таблиця 4.12

## Статистична обробка результатів аналізу

m, мг	f	$\bar{x}$	$S^2$	S	$S_x^-$	P, %	t(P, f)	$\Delta x$	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$ , %
0,921	5	0,920	0,002	0,04468	0,01824	95	2,5706	0,0469	0,01914	2,081
0,862										
0,906										
0,987										
0,953										
0,891										

Примітки:

m – обсяг вибірки;

f – число ступенів свободи;

$\bar{x}$  – середнє значення аналізованої вибірки;

$S^2$  – дисперсія;

S,  $S_x^-$  – стандартне відхилення (окремого й середнього визначення);

P – довірна ймовірність;

t(P, f) – табличне значення критерію Ст'юдента;

$\Delta x$ ,  $\Delta x_{\text{сер}}$  – довірчий інтервал (окремого вимірювання та середнього визначення відповідно);

$\bar{\varepsilon}$ , % – відносна похибка середнього визначення, %.

Загальний уміст флавоноїдів у перерахунку на рутин має становити (0,736–1,104) мг/г препарату.

Як зазначалося вище, основними БАР ПСЕС є фітостероли. Однак, літературні дані вказують на те, що в незначній кількості фітостероли містяться і в олії насіння гарбуза, яка є компонентом емульгелевої основи ЛКЗ. Тому результати проведених досліджень (табл. 4.13) відображають сумарну кількість

стероїдних сполук у складі емульгелю [64].

Таблиця 4.13

**Результати кількісного визначення суми стероїдних сполук  
у складі емульгелю**

Шифр зразка	1	2	3	4	5	6
$m_i$	0,1028	0,0986	0,0994	0,1022	0,0977	0,1015
A	0,716	0,667	0,764	0,737	0,744	0,794
$X_{\text{мг/г}}$	2,05	1,99	2,26	2,12	2,24	2,30

Аналіз даних показує, що відносна похибка середнього визначення становить 2,49 % (табл. 4.14). Через низький уміст (2,16 мг) і можливість коливання кількості БАР в екстракті і в олії насіння гарбуза, ми пропонуємо регламентувати вміст суми стероїдних сполук у перерахунку на  $\beta$ -амірин у межах ( $\pm 20$ ) %, що становить (1,728–2,592) мг/г препарату [64].

Таблиця 4.14

**Статистична обробка результатів аналізу**

x, мг	f	$\bar{x}$	$S^2$	S	$S_x^-$	P, %	$t(P, f)$	$\Delta x$	$\Delta x^-$	$\bar{\varepsilon}, \%$
2,05	5	2,16	0,0157	0,12538	0,09201	95	2,5706	0,1316	0,0537	2,49
1,99										
2,26										
2,12										
2,24										
2,30										

4.3.3 Дослідження мікробіологічної чистоти емульгелю у процесі зберігання. Важливим показником якості м'яких ЛФ, що забезпечує їх стабільність у процесі зберігання, є МБЧ. Особливе значення цей показник

має у ЛКЗ, що вміщують компоненти рослинного походження, оскільки вони є джерелом розвитку мікроорганізмів. МБЧ є кількісною характеристикою мікробіологічної стабільності ЛКЗ і безпосередньо залежить від санітарно-гігієнічних умов виробництва, зберігання і транспортування готового ЛКЗ. Дослідження МБЧ у розробленому емульгелю проводили відповідно до методики ДФУ 2.0 [41].

Попередніми експериментальними дослідженнями було встановлено, що розроблений ЛКЗ у розведенні (1:10) не має антимікробних властивостей, що дає змогу уникнути помилок при отриманні результатів.

На зберігання було закладено п'ять зразків емульгелю в пластмасових непрозорих контейнерах. Експериментальне дослідження здійснювали шляхом прямого посіву на живильні середовища, як зазначено у розд. 2. Визначення МБЧ проводили у свіжовиготовлених зразках і у засобах, що зберігались за двох температурних режимів –  $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$  і  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ . Показники МБЧ контролювали періодично протягом 27 місяців.

У ЛКЗ для дерматологічного застосування (категорія 2<sup>N</sup>) відповідно до вимог ДФУ 2.0 загальне число життєздатних непатогенних мікроорганізмів на 1 г препарату не повинно перевищувати 100 аеробних бактерій і грибів сумарно. Не допускається ріст ентеробактерій (*Enterobacteriaceae*), золотистого стафілококу (*Staphylococcus aureus*) і синегнійної палички (*Pseudomonas aeruginosa*). Отримані дані мікробіологічних досліджень наведено в табл. 4.15 [64].

Результати дослідження показали, що у свіжовиготовлених зразках емульгелю загальна кількість аеробних бактерій і грибів не перевищувала 20 монокультур на 1 г. У зразках ЛКЗ, які зберігалися протягом 27 місяців цей показник становив не більше 60 монокультур на 1 г (40 бактерій і 20 грибів). До того ж спостерігали повністю відсутній ріст бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*.

Отримані показники МБЧ досліджуваних зразків емульгелю вказують на низький рівень мікробної контамінації. Таких результатів було досягнуто

завдяки ефективній дії консервантів і дотриманню належних санітарних умов під час виготовлення і зберігання ЛКЗ.

Таблиця 4.15

**Результати визначення мікробіологічної чистоти  
емульгелю протягом періоду зберігання**

Тривалість зберігання зразків емульгелю		Мікробіологічна чистота				
		Загальна к-сть м/о в 1 г ЛКЗ		Мікроорганізми		
		Бактерії	Гриби	<i>Enterobact.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aerug.</i>
Свіжо- виготовлений	3а (5±3) °С	10	<10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
	3а (25±2) °С	10	<10	-//-	-//-	-//-
Через 6 міс. зберігання	3а (5±3) °С	10	<10	-//-	-//-	-//-
	3а (25±2) °С	20	10	-//-	-//-	-//-
Через 12 міс. зберігання	3а (5±3) °С	20	<10	-//-	-//-	-//-
	3а (25±2) °С	30	10	-//-	-//-	-//-
Через 18 міс. зберігання	3а (5±3) °С	20	10	-//-	-//-	-//-
	3а (25±2) °С	30	10	-//-	-//-	-//-
Через 24 міс. зберігання	3а (5±3) °С	20	10	-//-	-//-	-//-
	3а (25±2) °С	40	10	-//-	-//-	-//-
Через 27 міс. зберігання	3а (5±3) °С	30	20	-//-	-//-	-//-
	3а (25±2) °С	40	20	-//-	-//-	-//-

4.3.4 Визначення параметрів якості емульгелю під час зберігання. Поняття «термін придатності» характеризує період, протягом якого ЛП чи інша фармацевтична продукція не втрачає своєї властивості за певних умов зберігання, визначених НД. Для встановлення терміну придатності проводять періодичний контроль основних показників якості ЛП чи ЛКЗ, що був закладений на зберігання протягом визначеного часу [4, 124].

Визначення терміну зберігання розробленого емульгелю передбачає

встановлення відповідності його органолептичних (опис), фізико-хімічних (якісний, кількісний вміст БАР, однорідність, колоїда і термостабільність, рН) і мікробіологічних (мікробіологічна чистота) показників якості, зазначених у МКЯ (дод. Е).

Для встановлення терміну придатності ЛКЗ було виготовлено по 5 тест-зразків, які зберігали у білих непрозорих полімерних флаконах з кришками, що нагвинчуються, протягом 27 місяців за різних температур:  $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$  і  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ . Показники якості емульгелю (опис, ідентифікація, кількісний вміст, однорідність, рН, колоїдна і термостабільність, МБЧ) контролювали кожні 6 місяців (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

### Показники якості емульгелю, зазначені у проєкті МКЯ

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
1	2	3
Опис	Емульгель – однорідна маса жовто-зеленого кольору кремоподібної консистенції з характерним запахом ефірної олії лаванди.	Відповідає
Ідентифікація <i>СЯН – флавоноїди</i>	Із розчином ферум (III) хлориду Р1 має утворитись чорно-зелене забарвлення. Із розчином натрію гідроксиду розведеним має утворитись інтенсивно жовте забарвлення. Абсорбційний спектр розчину, приготованого як вказано у розділі «Кількісне визначення флавоноїдів» в діапазоні (390–470) нм має мати максимум за довжини хвилі $(425 \pm 2)$ нм.	Відповідає Відповідає Відповідає
<i>ПСЕС – фітостероли</i>	При додаванні до отриманого спиртового розчину суми неомилюваних речовин декількох кристалів ваніліну і обережному нашаруванні кислоти сульфатної на межі двох шарів має з'явитись жовто-зелене кільце, яке поступово при стоянні переходить у червоно-фіолетове.	Відповідає

Продовж. табл. 4.16

1	2	3
	Абсорбційний спектр розчину, приготованого як вказано у розділі «Кількісне визначення суми сте-роїдних сполук» в діапазоні (230–400) нм має мати максимум за довжини хвилі (311±2) нм.	Відповідає
Однорідність	Має бути однорідним	Однорідний
pH	4,5–6,5	5,3
Маса вмісту флакона	(98–103) г	Відповідає
Мікробіологічна чистота	У 1 г препарату допускається загальне число життєздатних непатогенних мікроорганізмів (не > 100 аеробних бактерій і грибів сумарно), відсутність бактерій родин <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> .	Відповідає
Кількісне визначення Флавоноїди	Уміст флавоноїдів у перерахунку на рутин має становити від 0,736 до 1,104 мг/г препарату.	0,92 ± 0,019
Сума стероїдних сполук	Уміст суми стероїдних сполук у перерахунку на β-амірин має становити від 1,728 до 2,592 мг/г препарату.	2,16 ± 0,053

Таким чином, було встановлено, що всі зразки емульгелю протягом періоду спостереження мали належні органолептичні і фізико-хімічні показники якості і відповідали вимогам, зазначеним у проєкті МКЯ (дод. Е). Зважаючи на отримані дані, встановлено термін придатності і температурний режим зберігання емульгелю, а саме 2 роки за температури (25 ± 2) °С (дод. Л).

## ВИСНОВКИ

1. З використанням фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікроскопічних, біофармацевтичних і реологічних досліджень розроблено й опрацьовано склад емульгелевої основи, а саме: олія насіння гарбуза (5,0 г),

цетиловий спирт (3,0 г), полісорбат 20 (3,0 г), карбопол Ultrez 10 (0,3 г), калію сорбат (0,1), триетаноламін (0,2 г), вода очищена (до 100,0 г).

2. Біофармацевтичними і біологічними дослідженнями встановлено й обґрунтовано кількісний уміст ЛЗРП у складі емульгелю, зокрема: ПСЕС – 3 %, СЯН – 7 %.

3. Під час визначення стабільності емульгелю в процесі зберігання експериментально визначено оптимальну концентрацію антиоксиданта БГТ, а саме 0,02 %.

4. У результаті проведених мікробіологічних досліджень було доведено ефективність застосування у складі емульгелю 0,2 % комбінованого консерванту калію сорбату і саліцилової кислоти у співвідношенні (1:1). Обраний консервант відповідає критерію А для препаратів місцевої дії згідно з вимогами ДФУ 2.0.

5. Зважаючи на результати проведених комплексних досліджень, а також урахуваючи вплив ЛЗРП і ДР на рН і структурно-механічні властивості ЛКЗ, опрацьовано кінцеву рецептуру емульгелю, а саме: ПСЕС – 3,0 г, СЯН – 7,0 г, олія насіння гарбуза – 5,0 г, цетиловий спирт – 3,0 г, полісорбат 20 – 3,0 г, карбопол Ultrez 10 – 0,3 г, триетаноламін – 0,2 г, калію сорбат – 0,1 г, кислота саліцилова – 0,1 г, БГТ – 0,02 г, ефірна олія лаванди – 0,2 г, вода очищена – до 100,0 г. Склад емульгелю захищено патентом України № u 201609566 «Косметичний засіб для корекції андрогенної алопеції» (дод. А).

6. Шляхом експериментальних фізико-хімічних, мікроскопічних і біофармацевтичних досліджень підтверджено, що оптимальним є введення ПСЕС до складу ЛКЗ в кінці технологічного процесу у вигляді тонкодисперсної суспензії з СЯН.

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

8. Ураховуючи результати комплексних досліджень, було обґрунтовано оптимальну технологію емульгелю в аптечних і промислових умовах.



Технологія емульгелю пройшла апробацію в аптеках з екстемпоральним виготовленням ЛЗ (дод. В.1-В.2) і в умовах дрібносеїного виробництва аптеки № 6 ТОВ «Леда», м. Харків (акт впровадження від 17.02.2020 р, дод. Д). Опрацьовану технологію аптечного виготовлення викладено у інформаційному листі «Технологія виготовлення комбінованого рослинного препарату «Флавостерол-емульгель» для місцевого лікування андрогенної алопеції в умовах аптек» (дод. Б) [133].

9. Проведено ідентифікацію і кількісне визначення суми стероїдних сполук ПСЕС і флавоноїдів СЯН у складі емульгелю. Зокрема, для ідентифікації застосовували хімічні реакції і спектральний аналіз методом АСФМ. Визначення кількісного вмісту суми стероїдних сполук ПСЕС у перерахунку на  $\beta$ -амірин проводили на основі галохромної реакції з концентрованою сульфатною кислотою, а суми флавоноїдів СЯН – за продуктами взаємодії з алюміній хлоридом методом АСФМ.

10. Проведено дослідження з вивчення органолептичних, фізико-хімічних властивостей і МБЧ розробленого емульгелю з ПСЕС і СЯН, які покладено в основу проєкту МКЯ на ЛКЗ (дод. Е). За результатами періодичних випробувань встановлено термін придатності емульгелю протягом 2 років зберігання у полімерних флаконах з кришками, що нагвинчуються, за температури  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ .

За матеріалами розділу опубліковано роботи: [19, 20, 35, 64, 66, 111, 119, 130, 132, 133, 135–137, 161, 223].

## РОЗДІЛ 5

### ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ І ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕМУЛЬГЕЛЮ

#### 5.1 Дослідження специфічної фармакологічної активності розробленого емульгелю

Важливим етапом досліджень із розробки нових ЛКЗ, що підтверджують їх ефективність і безпечність, є доклінічні випробування, які охоплюють визначення специфічної фармакологічної активності і нешкідливості ЛКЗ. Ураховуючи призначення і спосіб застосування розробленого емульгелю, вивчення ефективності проводили на лабораторних тваринах (на моделі симптоматичної і андрогенної алопеції) і одноклітинних організмах – культурі клітин *Parametium caudatum*.

Фармакологічні й гістологічні дослідження здійснювали на базі віварію кафедри фармакології і навчально-наукової лабораторії морфологічного аналізу кафедри анатомії людини ІФНМУ за консультативної допомоги завідувачки кафедрою патологічної анатомії ІФНМУ д. мед. н., проф. Кіндратів Е. О. і к. мед. н., доцента кафедри анатомії ІФНМУ Антимис О. В.

5.1.1 Вивчення фолікулостимулювальної і венотонічної дії емульгелю на моделі симптоматичної алопеції. На першому етапі фармакологічних досліджень вивчали фолікулостимулювальну і судиннорозширювальну дію емульгелю на моделі симптоматичної алопеції. Експеримент проводили на 24 рандомізованих дорослих білих щурах обидвох статей масою (200–250) г, яким перорально протягом 14 діб вводили розчин борної кислоти з метою порушення росту шерсті (методику описано у розд. 2) [10]. Тварин було поділено на 4 піддослідних групи: I група – інтактні тварини; II – неліковані; III – ліковані препаратом порівняння; IV – ліковані розробленим емульгелем з ПСЕС і СЯН. Як препарат порівняння обрано розчин для нашкірного застосування у формі спрею «Аллотон» (виробник – ВАТ «Лубнифарм»), що вміщує комплексну настойку суміші ЛРС (корені лопуха справжнього, плоди софори японської, кореневища айру, листя кропиви, хмелю супліддя), БАР якої виявляють загальнозміцнювальну, тонізувальну,

капілярозміцнювальну, протигрибкову й антисептичну дії. На даний момент ЛЗ знято з виробництва на території України (термін дії РП UA № 9080/01/01 закінчився 12.11.2013; до грудня 2018 р. спрей-розчин «Аллотон» реалізовувався з аптечних закладів як ДКЗ).

Досліджуваний ЛКЗ і препарат порівняння наносили на виголену поверхню спини щурів протягом 14 діб у максимальній технічно намащуваний дозі – близько (0,5–1,0) г. У табл. 5.1 наведено результати впливу досліджуваного емульгелю і референтного препарату на ріст шерсті у щурів із симптоматичним облісінням.

*Таблиця 5.1*

**Вплив розробленого емульгелю з фітосубстанціями на ріст шерсті  
(мм) у експериментальних тварин (n = 6, P = 95 %)**

Доба	Інтактні щури (I група)	Неліковані щури (II група)	Щури, ліковані «Аллотоном» (III група)	Щури, ліковані емульгелем (IV група)
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	1,00 ± 0,10	-	1,05 ± 0,10	1,05 ± 0,06
4	2,01 ± 0,11	1,02 ± 0,09	1,87 ± 0,06	1,85 ± 0,06
5	3,00 ± 0,10	1,83 ± 0,09	2,63 ± 0,06	2,73 ± 0,06
6	4,05 ± 0,06	2,40 ± 0,10	3,92 ± 0,09	4,13 ± 0,09
7	5,38 ± 0,17	3,00 ± 0,16	5,23 ± 0,09	5,42 ± 0,09
8	6,50 ± 0,10	3,77 ± 0,17	6,23 ± 0,09	6,42 ± 0,09
9	7,13 ± 0,09	4,50 ± 0,14	6,70 ± 0,16	7,00 ± 0,07
10	7,62 ± 0,13	5,20 ± 0,14	7,13 ± 0,09	7,40 ± 0,10
11	8,18 ± 0,09	5,52 ± 0,11	7,53 ± 0,09	8,03 ± 0,09
12	8,75 ± 0,19	5,77 ± 0,19	8,02 ± 0,09	8,52 ± 0,09
13	9,32 ± 0,18	6,03 ± 0,12	8,43 ± 0,19	9,02 ± 0,13
14	9,60 ± 0,10	6,40 ± 0,10	8,83 ± 0,17	9,37 ± 0,19

Аналіз отриманих даних показав, що вже на третю добу експерименту спостерігалось відростання шерсті у інтактних і тварин, лікованих емульгелем та препаратом порівняння. Дещо повільніше (на 4 добу) процес відновлення росту шерсті відбувався у нелікованих щурів. Протягом перших п'яти діб спостереження ріст шерсті найбільш активно відбувався у групі інтактних тварин, де зазначений показник становив  $(3,00 \pm 0,10)$  мм. У тварин, лікованих «Аллотоном» і емульгелем, на п'яту добу ріст шерсті був дещо повільнішим –  $(2,63 \pm 0,06)$  і  $(2,73 \pm 0,06)$  мм відповідно. На 6 і 7 доби найвищий результат було отримано у групі тварин, яким наносили емульгель. Протягом наступного тижня експерименту показники росту шерсті у щурів, лікованих емульгелем, були вищими (різниця близько 0,5 мм), ніж у тварин, яким наносили референтний препарат. При цьому різниця у довжині шерсті нелікованих тварин і тих, що лікували розробленим ЛКЗ, становила близько 3 мм.

Досліджуваний емульгель також позитивно впливав на масу і якість відновленої шерсті. Про це свідчать дані, які наведено у табл. 5.2.

*Таблиця 5.2*

**Вплив розробленого емульгелю на масу і якість шерсті щурів**

**(n = 6, P = 95 %)**

Показник	I група	II група	III група	IV група
Маса шерсті з вистриженої ділянки, мг	$495,2 \pm 7,05$	$357,2 \pm 7,37$	$470,2 \pm 9,23$	$474,2 \pm 11,48$
Дистрофічна шерсть, %	$9,91 \pm 0,79$	$34,90 \pm 0,88$	$19,21 \pm 1,57$	$17,60 \pm 1,23$

З таблиці видно, що маса шерсті у тварин, яких лікували емульгелем, становила близько 475 мг, що суттєво перевищувало цей показник у нелікованих тварин (близько 358 мг), а порівняно зі щурами, яким наносили «Аллотон», практично не відрізнялася (близько 470 мг). Маса шерсті інтактних щурів була близькою до 495 мг. У щурів, яким наносили емульгель, відсоток

дистрофічної шерсті був майже вдвічі нижчим порівняно з групою нелікованих тварин.

Після проведених макроскопічних досліджень було встановлено, що розроблений емульгель завдяки оригінальному складу, сприяв відновленню росту шерсті у тварин з симптоматичною алопецією, а також позитивно впливав на її щільність і структуру.

Наступним етапом було мікроскопічне дослідження судинного русла безін'єкційним методом – імпрегнація судин нітратом срібла за В. Г. Купріяновим (1969); ін'єкційним методом за допомогою ефірно-хлороформної (у співвідношенні 3:1) суміші паризької синьої (10 г фарби на 100 мл розчинника). Для визначення гістологічних змін у структурних елементах стінки кровоносних судин, біоматеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, після чого експеримент проводили за загальноприйнятою гістологічною методикою. Отримані зрізи зафарбовували гематоксиліном і еозином та фукселін-пікрофуксином, а також 1 % розчином толуїдинового синього, який дає можливість диференціювати мастоцити і ступінь їх насичення. Дослідження проводили під мікроскопом «Delta Optical Genetic Pro» із вмонтованою камерою при різних збільшеннях (окуляр 10, об'єктив 10 – 20 – 40); на електронному мікроскопі ПЭМ-125 К з прискорювальною напругою 75 кВ, фотографували при збільшеннях в 7000 – 10000 разів. Просвіт кровоносних судин і кількість ВФ визначали методом морфометричного аналізу [76, 131].

Результати гістологічних досліджень показали, що під час зовнішнього застосування емульгелю запускалися механізми, які зумовлювали зміни перш за все в артеріальному руслі і супроводжувалися розширенням судин. Вазодилатація і збільшення судинного рисунка спостерігалися як у судинах підсосочкової, так і дермальної артеріальних сіток (рис. 5.1).

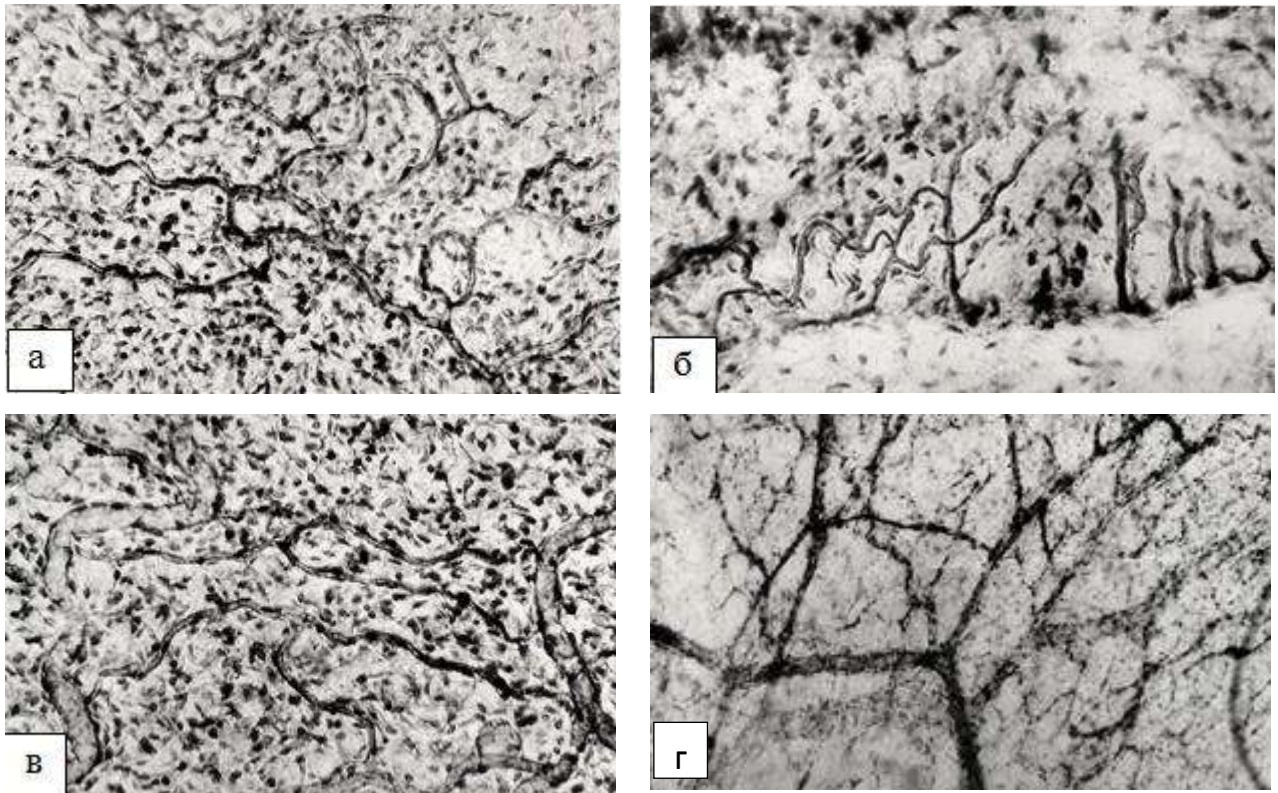


Рис. 5.1. Підсосочкова артеріальна сітка шкіри білого щура: а – I група; б – II група; в – III група; г – IV група. Імпрегнація нітратом срібла. Зб. у 400 разів

Після нанесення емульгелю спостерігалось збільшення просвіту судин дермальної артеріальної сітки до  $(74,42 \pm 1,66)$  мкм, порівняно з інтактними і нелікованими тваринами, діаметр артерій яких становив  $(70,83 \pm 1,71)$  і  $(66,33 \pm 1,69)$  мкм відповідно (рис. 5.2).

До того ж, вони були добре ін'єковані і рівномірно розподілені, відповідно до притаманного їм у нормі просторового розподілу. Одночасно збільшилася і концентрація артеріол. Під час гістологічного дослідження були помітні зміни в капілярній сітці волосяного сосочка, а також потовщення і звивистість внутрішньої еластичної мембрани (рис. 5.2 г) [131].

Біля судин дермальної артеріальної і капілярної сіток волосяного сосочка спостерігалось активне збільшенням кількості мастоцитів і їх дегрануляція. Ультраструктурно посилення процесів дегрануляції відзначалося і в мастоцитах (рис. 5.3) [131].

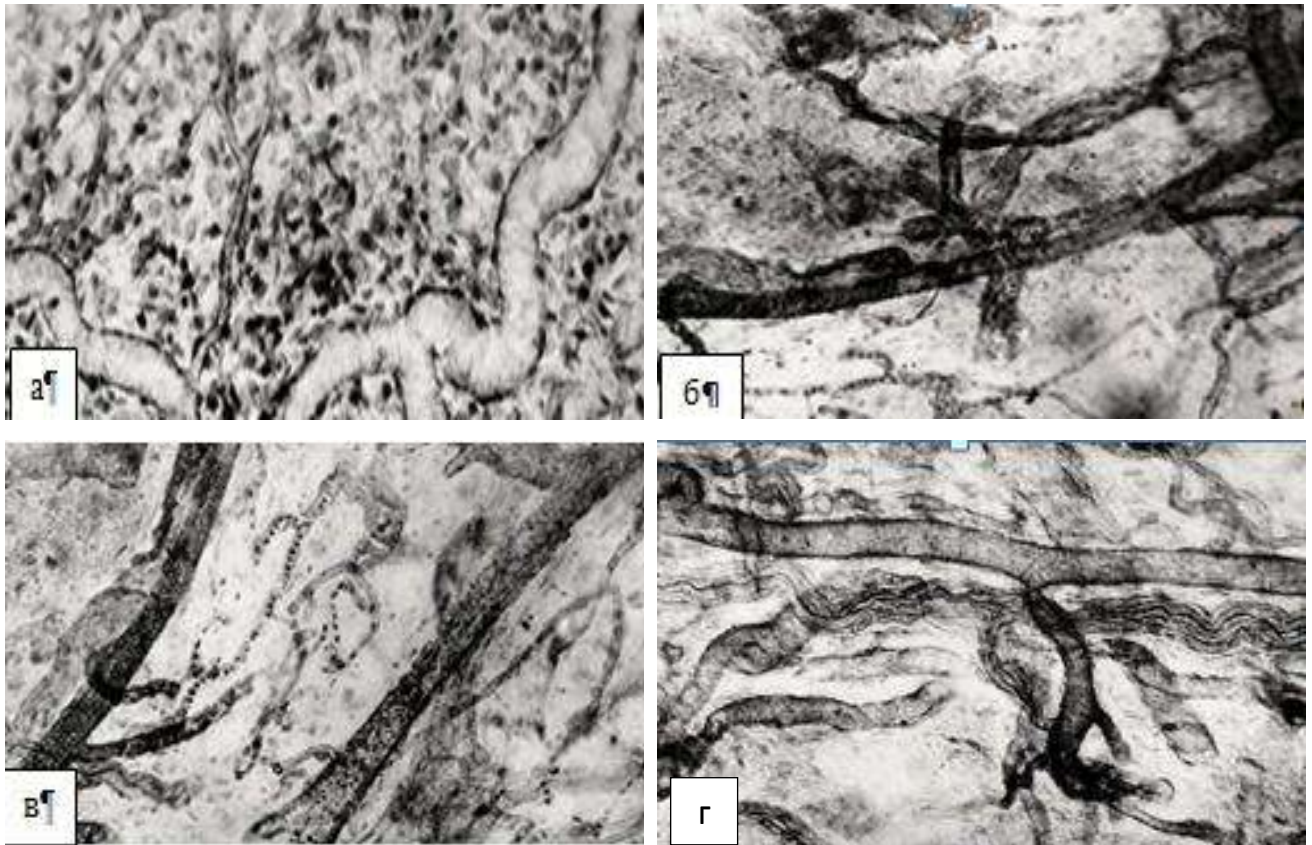


Рис. 5.2. Дермальна артеріальна сітка шкіри білого щура: а – I група; б – II група; в – III група; г – IV група. Ін'єкція судин паризькою синьою. Імпрегнація нітратом срібла. Зб. у 400 разів

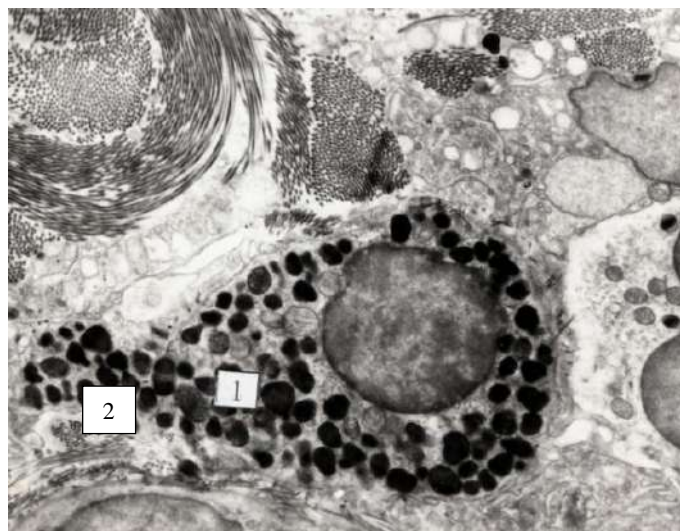


Рис. 5.3. Дегрануляція мастоцитів сітчастого шару шкіри білого щура після застосування емульгелю: 1 – поліморфність гранул; 2 – вихід гранул за межі клітини. Електронномікроскопічна фотографія. Зб. у 8000 разів

Використання емульгелю викликало потовщення епідермісу і сприяло активації ВФ (рис. 5.4 б) та їх новоутворенню (рис. 5.4 а).

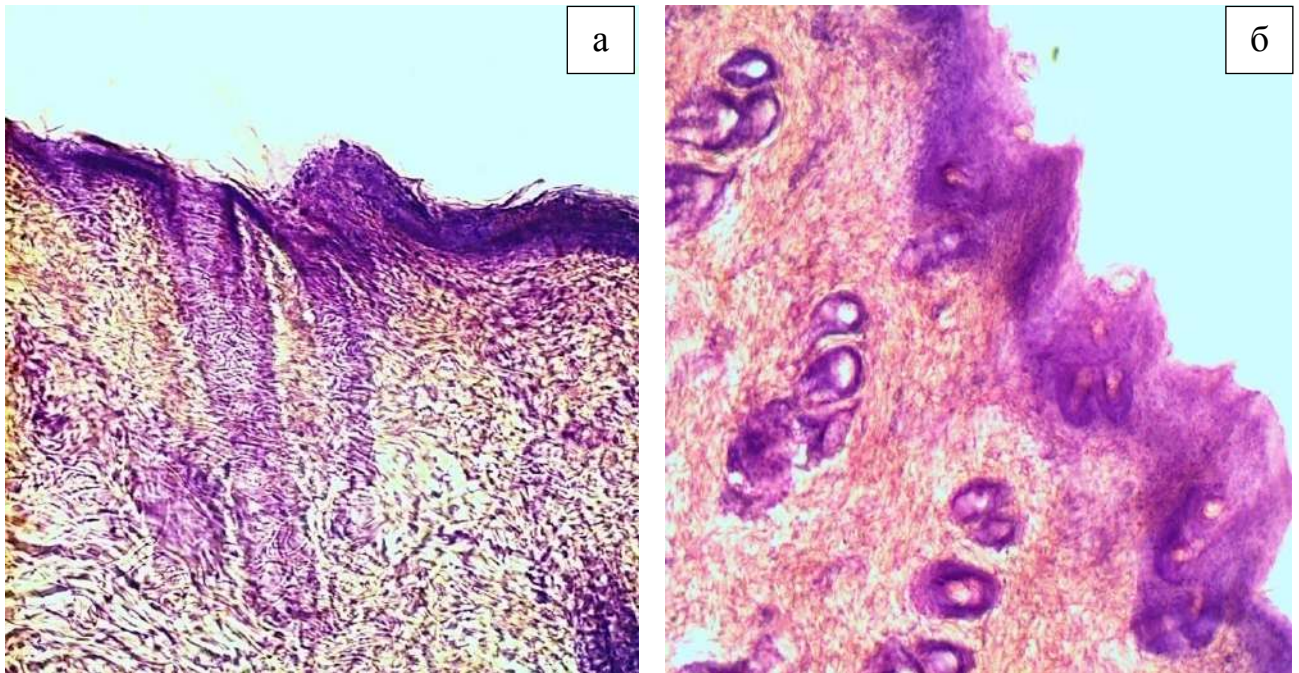


Рис. 5.4. ВФ у шкірі білого щура після застосування емульгелю: а – формування нових ВФ; б – підвищення кількості ВФ. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: а – у 400 разів; б – у 200 разів

Посилення росту шерсті супроводжувалося вогнищевою проліферацією фібробластів біля ВФ, а у волосяному сосочку спостерігалось збільшення кількості фібробластів і фіброцитів. У стані активної проліферації на рівні волосяного сосочка перебували також клітини внутрішньої і зовнішньої кореневої піхви, що зумовило збільшення чисельності їх рядів. Кількість ВФ, що перебували у фазі активного росту (анагену) у шкірі тварин, лікованих емульгелем, становила 91 %; аналогічний показник у щурів інтактної групи дорівнював 86 %, у нелікованих тварин – 74 %, а у щурів, яким наносили спрей «Аллотон» – 89 %.

У ході досліджень методом морфометричного аналізу було проведено підрахунок кількості ВФ в  $1 \text{ мм}^2$  шкіри щурів. Результати наведено у табл. 5.3.



Таблиця 5.3

**Кількість волосяних фолікул в 1 мм<sup>2</sup> шкіри досліджуваних тварин  
(n = 6, P = 95 %)**

№ групи тварин	I група	II група	III група	IV група
К-сть ВФ	36,5 ± 0,12	21,0 ± 0,14	33,25 ± 0,22	35,42 ± 0,22

Результати дослідження свідчать про те, що кількість ВФ у шкірі тварин після застосування емульгелю становила  $35,42 \pm 0,22$ ; у нелікованих щурів цей показник був на рівні  $21,0 \pm 0,14$ , а у тварин, яких лікували препаратом порівняння –  $33,25 \pm 0,22$  на 1 мм<sup>2</sup> шкіри.

Таким чином, отримані дані підтверджують ефективність розробленого емульгелю у лікуванні облісіння шляхом посилення кровопостачання внаслідок вазодилатації судин підсосочкової і дермальної артеріальної сіток; активації дегрануляції мастоцитів, посилення проліферативних і регенеративних процесів у ВФ, що веде до збільшення їх кількості [131].

5.1.2 Вивчення фолікулостимулювальної дії емульгелю на моделі андрогенної алопеції. Фолікулостимулювальну дію емульгелю вивчали на дорослих щурах-самцях масою (200 – 250) г за методикою Matias et al. [140, 184], опис якої наведено в розд. 2. Піддослідних тварин було поділено на 4 групи по 6 особин: I група – інтактні тварини; II група – неліковані тварини; III група – ліковані препаратом порівняння («Мінокс 2», виробник – «Minox», Україна; АФІ – 2 % розчин міноксидилу), IV група – тварини, ліковані емульгелем з ПСЕС і СЯН. На першому етапі вивчали вплив розробленого ЛКЗ на процес відновлення росту шерсті у щурів. Результати дослідження наведено у табл. 5.4.

### Вплив емульгелю на масу шерсті щурів

Показник	I група	II група	III група	IV група
Маса шерсті з вистриженої ділянки, мг	508,0 ± 7,83	393,7 ± 4,80	493,0 ± 4,06	498,5 ± 9,19

У ході експериментальних досліджень було встановлено, що ріст шерсті на вистриженій ділянці шкіри у тварин інтактної групи був найкращим, середній показник маси шерсті становив  $(508,0 \pm 7,83)$  мг. У нелікованих тварин показник приросту шерсті виявився найменшим  $(393,7 \pm 4,80)$  мг. Значно вищими, порівняно з групою налікованих щурів, були показники приросту шерсті у тварин III і IV піддослідних груп, в яких маса шерсті становила  $(493,0 \pm 4,06)$  і  $(498,5 \pm 9,19)$  мг відповідно.

Дослідження гістологічних змін в структурах шкіри здійснювали після забарвлення гематоксиліном і еозином. Зразки шкіри вивчали під мікроскопом «Delta Optical Genetic Pro» із вмонтованою камерою при збільшенні у 200 разів. На рис. 5.5–5.8 зображено забарвлені гематоксиліном і еозином зрізи тканин шкіри щурів контрольної і піддослідних груп, за допомогою яких можна візуально порівняти густину ВФ у тварин кожної групи.

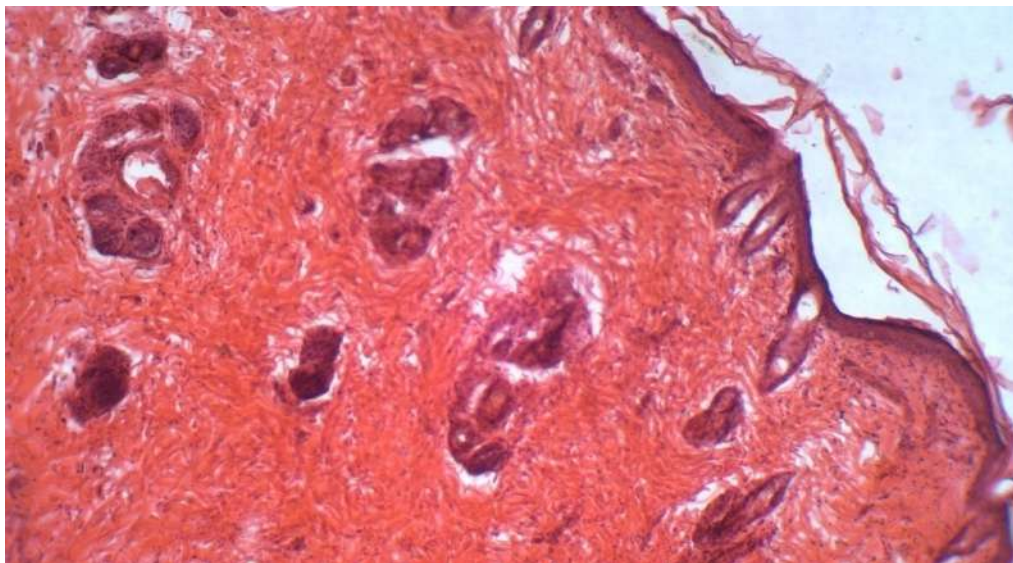


Рис. 5.5. ВФ на зрізі шкіри білого щура – I група (інтактні тварини)

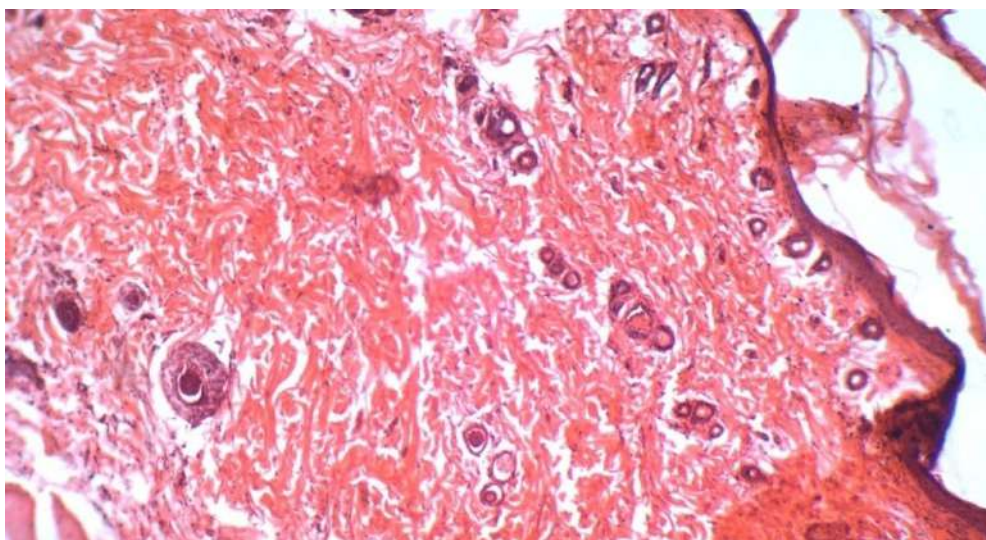


Рис. 5.6. ВФ на зрізі шкіри білого щура – II група (неліковані тварини)

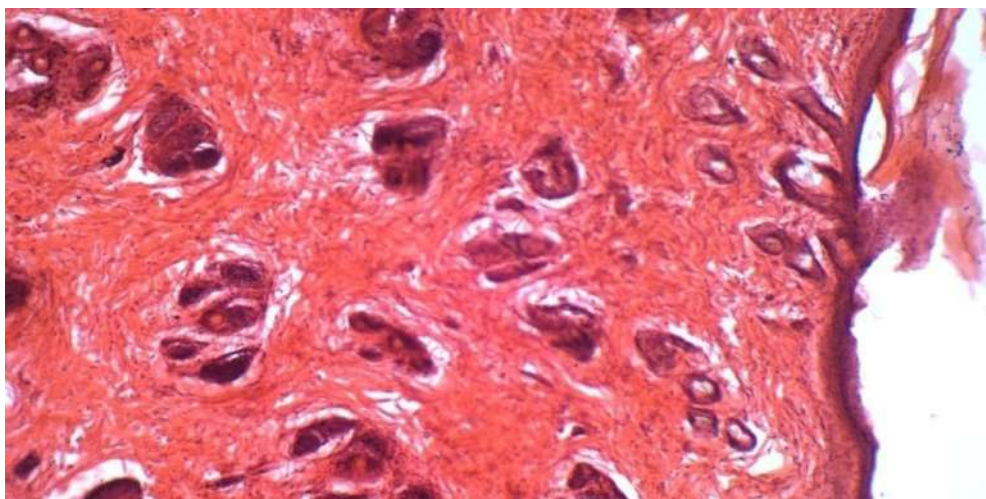


Рис. 5.7. ВФ на зрізі шкіри білого щура – III група (ліковані препаратом порівняння)

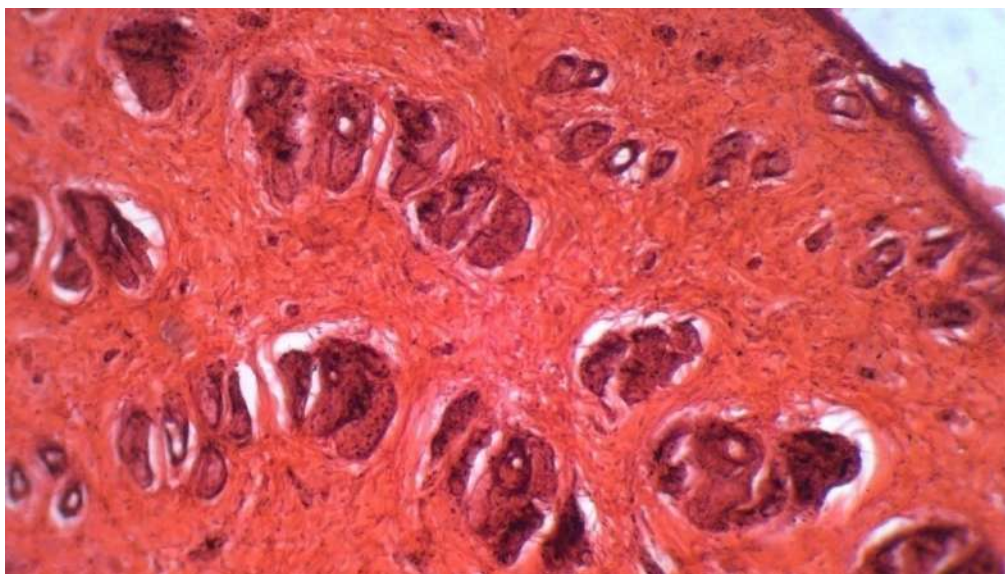


Рис. 5.8. ВФ на зрізі шкіри білого щура – IV група (ліковані емульгелем)

З рисунків видно, що у зразках шкіри нелікованих тварин (рис. 5.6) густина ВФ була суттєво нижчою, порівняно зі щурами інтактної групи (рис. 5.5), і тваринами, яким наносили референтний препарат (рис. 5.7) та досліджуваний емульгель (рис. 5.8). У нелікованих щурів спостерігалася мініатюризація ВФ.

Визначення кількості ВФ проводили методом морфометричного аналізу (табл. 5.5) [76].

*Таблиця 5.5*

**Кількість волосяних фолікул в 1 мм<sup>2</sup> шкіри досліджуваних щурів  
(n = 6, P = 95 %)**

№ групи тварин	I група	II група	III група	IV група
К-сть ВФ	35,25 ± 1,94	22,17 ± 1,90	36,83 ± 1,81	38,42 ± 1,89

Отримані дані свідчать про те, що найвища густина ВФ спостерігалася у тварин IV групи – близько 38 на 1 мм<sup>2</sup> шкіри. Деяко нижчі показники виявилися у тварин інтактної групи і щурів, яким наносили препарат порівняння – приблизно 35 і 37 на 1 мм<sup>2</sup> шкіри відповідно. У зразках шкіри нелікованих тварин кількість ВФ була найнижчою і становила 22 на 1 мм<sup>2</sup>.

Відсоткове співвідношення ВФ, що перебували у різних фазах росту залежно від групи, наведено у табл. 5.6.

Отже, результати експериментальних досліджень, проведених на моделі АА у щурів, продемонстрували активне відновлення росту шерсті внаслідок стимуляції ВФ і покращення її якості після застосування емульгелю, порівняно з групою нелікованих тварин.

Таблиця 5.6

**Відсоткове співвідношення волосяних фолікулів, що перебували у різних фазах розвитку у шкірі досліджуваних щурів**

Група тварин	% волосяних фолікулів		
	Анаген	Телоген	Катаген
I – інтактні	88 %	11 %	1%
II – неліковані	85 %	14 %	
III – ліковані препаратом «Мінокс 2»	90 %	9 %	
IV – ліковані емульгелем	91 %	8 %	

5.2 Вивчення мембранопротекторних властивостей емульгелю на біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum*

Проведення доклінічних досліджень нових ЛКЗ і отримання об'єктивних результатів щодо їх фармакологічної активності зазвичай потребує використання у експерименті великої кількості лабораторних тварин, що не завжди можливо через нестачу ресурсів та принципів біоетики. Тому актуальність застосування біологічної моделі інфузорій *Paramecium caudatum* на етапі фармакологічних досліджень не викликає сумнівів. Основними перевагами *Paramecium caudatum*, як біологічної моделі для проведення доклінічних досліджень, є їх високий адаптаційний потенціал, здатність до активного росту і розмноження у сприятливому середовищі й легкість культивування [14, 98].

Мембранопротекторні властивості емульгелю вивчали у гострому досліді шляхом оцінювання його впливу на тривалість періоду активності одноклітинних мікроорганізмів *Paramecium caudatum* у середовищі з додаванням токсикантів (1 % розчин пероксиду водню, 14 % розчин етанолу) [14, 36]. Протягом експерименту біологічні об'єкти перебували в середовищі Лозина-Лозинського за температури (20–26) °С і рН (6,2–7,8) [98]. Як поживні

речовини інфузорії отримували живі дріжджі *Rhadorula gracilis* з додаванням пшеничного борошна. Відокремлення чистої культури інфузорій у стаціонарній фазі росту від дріжджів здійснювали за допомогою методу «водяного мостика» [14, 98]. Методику проведення експериментальних досліджень на біологічній моделі *Paramecium caudatum* описано у розд. 2.

Результати вивчення мембранопротекторних властивостей емульгелю наведено у табл. 5.7. У результаті проведених досліджень було встановлено, що тривалість життя парамецій у середовищі емульгелю була вищою, порівняно з контрольними зразками (1 % розчин перексиду водню і 14 % розчин етилового спирту). Мембранопротекторна дія досліджуваного ЛКЗ відносно *Paramecium caudatum* проявлялася у продовженні періоду їх рухової активності до ( $6,68 \pm 0,12$ ) хв у 1 % р-ні перексиду водню і ( $4,57 \pm 0,04$ ) хв у 14 % етанолі. У контрольній групі середня тривалість рухової активності інфузорій становила ( $5,16 \pm 0,06$ ) хв в 1 % р-ні перексиду водню й ( $2,21 \pm 0,04$ ) хв у 14 % розчині етилового спирту.

Таблиця 5.7

**Вплив емульгелю на тривалість рухової активності парамецій після додавання клітинних отрут (гострий дослід) (n = 5, P = 95 %)**

Досліджувані зразки	Тривалість рухової активності парамецій, хв	
	у 1 % р-ні перексиду водню	у 14 % розчині етанолу
Емульгель	$6,68 \pm 0,12$	$4,57 \pm 0,04$
Контроль	$5,16 \pm 0,06$	$2,21 \pm 0,04$

Таким чином, проведені дослідження продемонстрували мембранопротекторні властивості емульгелю відносно одноклітинних організмів *Paramecium caudatum* у присутності внутрішньоклітинних отрут – 1 % розчину перексиду водню і 14 % розчину етилового спирту. Отримані

результати підтвердили перспективність застосування розробленого ЛКЗ для лікування облісіння, зумовленого структурними змінами у ВФ.

### 5.3 Токсикологічні дослідження емульгелю

5.3.1 Вивчення токсичності емульгелю у хронічному досліді на моделі інфузорій *Paramecium caudatum*. Дослідження токсикологічних показників розробленого емульгелю проводили у хронічному досліді на моделі *Paramecium caudatum*.

Контроль токсичності здійснювали шляхом оцінки реакції росту і розмноження інфузорій у живильному середовищі Лозіна–Лозинського з додаванням досліджуваного препарату: дослідна проба – культуральне середовище: очищена вода з додаванням емульгелю; контрольна фізіологічна проба – культуральне середовище: вода очищена [14].

Під час експерименту проводили визначення розмірів і кількості особин *Paramecium caudatum* в одній краплі. Проявами токсичності вважалися необоротна зупинка, зміна форми і лізис інфузорій. Підрахунок числа одноклітинних організмів здійснювали гемоцитометричним методом (камера Горяєва). Основними критеріями життєдіяльності інфузорій, що досліджувались під мікроскопом, були:

- функціональні, що характеризують прояви активності парамецій: індіферентність – клітини здійснюють рівномірні броунівські рухи; біоактивність (БА) – рухи клітин змінені: біоцидний 50 (БА<sub>50</sub>) – загинуло близько 50 % клітин, біоцидний 100 (БА<sub>100</sub>) – загинуло 100 % клітин;
- структурні, до яких належать зміни форми і розміру мікроорганізмів;
- час повної зупинки парамецій;
- настання лізису [14, 36].

Результати вивчення токсичності розробленого ЛКЗ у хронічному досліді на моделі *Paramecium caudatum* наведено у табл. 5.8.

Відповідно до отриманих даних, клітини парамецій у досліджуваній і контрольній групах не відрізнялися за розміром і формою. Швидкість

розмноження парамецій у досліджуваній групі була майже вдвічі вищою, порівняно з фізіологічним контролем.

Таблиця 5.8

**Результати впливу емульгелю на біологічну активність культури**

***Paramecium caudatum* (хронічний дослід) (n = 5, P = 95 %)**

Досліджувані зразки	Початкова к-сть парамецій у 0,05 мл	К-сть парамецій у 0,05 мл, через 3 доби	Розмір парамецій, мкм	Зміна рухової активності через (24 - 72) год		
				24	48	72
Емульгель	4-5	> 100	147 ± 3	-	-	БА
Фізіологічний контроль	4-5	45-50	145 ± 6	-	-	-

Примітка. «-» фізіологічна активність у межах норми, інфузорії здійснюють хаотичні броунівські рухи; БА – рухи клітин змінені

Отже, отримані результати хронічного дослідження засвідчили про те, що розроблений емульгель не чинив токсичного впливу на біологічні об'єкти обраної моделі досліджень.

5.3.2 Вивчення гострої токсичності розробленого емульгелю у експерименті на лабораторних тваринах. Основною токсикологічною характеристикою ЛЗ під час дослідження гострої токсичності є середньо-летальна доза (LD<sub>50</sub>) препарату, яка вказує на виживаність/летальність тварин. У випадку неможливості введення препарату у дозах, які викликають загибель тварин, для дослідження гострої токсичності ДЕЦ МОЗ України рекомендує використовувати максимальну дозу IV класу токсичності відповідно до шляху введення 4. Отже, у разі встановлення нетоксичності тест-зразка у дозі 2810 мг/кг після нашкірного нанесення, подальші дослідження можна вважати недоцільними.



Вивчення гострої токсичності розробленого емульгелю проводили на 30 статевозрілих білих щурах-самцях, розділених на 3 групи по 10 особин: I група – тварини, яким наносили емульгелеву основу; II група – наносили референтний препарат (розчин у формі спрею «Аллотон», ВАТ «Лубнифарм»); III група – наносили досліджуваний емульгель. Гостру токсичність вивчали після нашкірного нанесення тест-зразків на попередньо вистрижену ділянку спини, розміром не менше 10 % від загальної площі поверхні тварини, в дозі 2810 мг/кг. Тваринам групи негативного контролю відповідним шляхом наносили емульгелеву основу в еквівалентному об'ємі (методику наведено у розд. 2).

Після одноразового нанесення тест-зразків протягом 14-ти днів здійснювали щоденне спостереження за тваринами для реєстрації присутності клінічних ознак токсичності і загибелі. Оцінку впливу досліджуваного емульгелю проводили за наступними показниками: 1) летальність; 2) прояви токсичності, включаючи оцінювання зовнішнього вигляду області нанесення (наявність подразнення, гіперемії, виразок); 3) динаміка зміни маси тіла (початкова маса при нанесенні і на 3, 7 й 14 добу після нанесення); 4) гематологічні показники периферичної крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, ШОЕ) на 14 добу експерименту [37, 39, 47, 122].

*Таблиця 5.9*

**Вживання щурів в експерименті з вивчення гострої токсичності  
емульгелю при нашкірному застосуванні (n = 10, P = 95 %)**

Група тварин	Стать	Доза, мг/кг	Тварини, які загинули/ загальна кількість тварин
Емульгелева основа	Самці	2810	0/10
Спрей Аллотон	Самці	2810	0/10
Емульгель	Самці	2810	0/10

Результати досліджень продемонстрували відсутність загибелі тварин після нанесення тест-зразків (табл. 5.9). Протягом періоду експерименту всі тварини були активними, адекватно реагували на зовнішні тактильні і світлові подразники, порушення дихання і судом не спостерігалось. Споживання їжі і води тваринами дослідної і контрольної груп не відрізнялося.

На місці нанесення досліджуваних зразків не було виявлено еритеми, набряку, тріщин, виразок. Відростання шерстяного покриву проходило відповідно до норми. Густина новоутвореної шерсті і її забарвлення не змінились.

Відповідно до методики вивчення гострої токсичності, описаної у розд. 2, для оцінювання токсичного впливу розробленого емульгелю на організм щурів, проводили дослідження динаміки зміни маси тіла тварин. Результати зважування тварин на початку експерименту і на 3, 7, та 14 добу після нанесення тест-зразків наведено у табл. 5.10.

*Таблиця 5.10*

**Динаміка зміни маси тіла білих безпородних щурів (г) після нашкірного нанесення досліджуваних тест-зразків (n = 10, P = 95 %)**

Група тварин	Маса тіла білих безпородних щурів, г			
	Вихідні дані	3 доба	7 доба	14 доба
I група	211,4 ± 1,95	215,9 ± 2,76	216,2 ± 2,26	221,6 ± 2,42
II група	216,1 ± 2,88	223,9 ± 2,85	232,1 ± 2,60	232,8 ± 2,37
III група	209,8 ± 2,51	217,8 ± 2,58	221,9 ± 2,64	226,0 ± 2,72

Аналіз отриманих даних показав, що приріст маси тіла відносно вихідних даних спостерігався у всіх дослідних групах. До того ж суттєвих відмінностей між групами не було виявлено.

Гематологічні показники крові щурів після одноразового нашкірного нанесення ЛКЗ наведено в табл. 5.11.

Отримані дані аналізу периферичної крові щурів вказують на те, що застосування емульгелю не впливало на досліджувані гематологічні показники. У тварин III групи показники крові статистично не відрізнялися від тварин, яким наносили емульгелеву основу і препарат порівняння (спрей «Аллотон»), як і у щурів однієї групи між собою.

Таким чином, проведені випробування свідчать, що середньо-летальна доза емульгелю при його нашкірному застосуванні лежить поза межами IV класу токсичності ( $LD_{50} > 2810$  мг / кг). Відповідно до токсикологічної класифікації речовин, досліджуваний ЛКЗ можна віднести до V класу токсичності, тобто практично нетоксичних речовин. Оскільки, під час вивчення гострої токсичності, між емульгелем і препаратом порівняння не було виявлено суттєвих відмінностей, тому розроблений ЛКЗ і спрей «Аллотон» доцільно вважати еквівалентними за показником токсичності після одноразового нашкірного застосування у щурів.

*Таблиця 5.11*

**Гематологічні показники крові щурів після одноразової аплікації ЛКЗ на шкіру (n = 10, P = 95 %)**

Група тварин	Гематологічні показники			
	Гемоглобін (г/л)	Еритроцити ( $\times 10^{12}$ /л)	Лейкоцити ( $\times 10^9$ /л)	ШОЕ (мм/год)
I група	130,2 $\pm$ 1,16	5,91 $\pm$ 0,23	12,07 $\pm$ 0,34	5,56 $\pm$ 0,22
II група	130,1 $\pm$ 0,97	5,94 $\pm$ 0,20	12,12 $\pm$ 0,25	5,67 $\pm$ 0,24
III група	130,5 $\pm$ 1,99	6,00 $\pm$ 0,21	12,30 $\pm$ 0,19	5,96 $\pm$ 0,20

5.3.3 Вивчення алергізувальної і сенсibilізувальної дії розробленого емульгелю. Дослідження проводили шляхом нашкірних аплікацій морським свинкам, керуючись вимогами «Методичних рекомендацій щодо проведення доклінічних та клінічних випробувань» ДЕЦ МОЗ України [39]. Піддослідних тварин було поділено на 4 групи по 6 особин: I – інтактні тварини; II – тварини, яким наносили препарат порівняння (спрей «Аллотон»); III – тварини, яким наносили емульгелеву основу; IV – тварини, яким наносили розроблений емульгель. Емульгелеву основу, досліджуваний і препарат порівняння наносили у кількості 1 г / кг на вистрижену ділянку правого боку розміром 2 x 2 см один раз на добу протягом 4-х тижнів. З метою виявлення алергізувальної дії емульгелю щодня спостерігали за реакцією шкіри правого боку. Перше тестування депільованої ділянки шкіри здійснювали через 10 днів нашкірної сенсibilізації. Відсутність проявів підвищеної чутливості у піддослідних тварин дала змогу продовжувати нанесення засобів до 20 днів. На 20-й день тестування проводили повторно. Контрольне спостереження здійснювали на попередньо депільованій лівій половині тіла тварин. За проявами підвищеної чутливості спостерігали також після 10-ї і 20-ї аплікацій шляхом нанесення завершальної дози препарату на інтактний бік тварини. Наявність сенсibilізувальної дії оцінювали в першу годину і через 24 год за реакцією шкіри після нанесення ЛКЗ і товщиною шкірної складки (табл. 5.12). Стан шкіри на місці нанесення оцінювали в балах: 0 балів – відсутність реакції; 1 бал – крапкова слабка гіперемія; 2 бали – крапкова виражена гіперемія; 3 бали – суцільна помірна гіперемія; 4 бали – суцільна виражена гіперемія та інфільтрація [138].

У результаті дослідження було встановлено, що 10-ти і 20-ти разове нанесення тест-зразків не змінювало загального стану тварин, морські свинки були активними і мали хороший апетит. Після нанесення завершальної нашкірної аплікації досліджуваних зразків у жодній групі, ні в однієї з тварин не спостерігалось явищ гіперемії на шкірі інтактного боку, що вказує на

відсутність сенсibiliзувальної дії. Товщина шкірної складки у тварин усіх груп практично не змінювалась і перебувала в межах фізіологічної норми (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

**Вплив емульгелю на зміну товщини шкірної складки морських свинок**

Група тварин, n = 6	Термін спостереження	Товщина шкірної складки, мм	
		Ліва сторона (інтактна)	Права сторона
I група	Початковий	2,7 ± 0,36	2,6 ± 0,26
	Через 10 днів	2,8 ± 0,27	2,8 ± 0,25
	Через 20 днів	2,9 ± 0,21	2,8 ± 0,25
II група	Початковий	2,9 ± 0,25	2,8 ± 0,25
	Через 10 днів	3,0 ± 0,21	2,9 ± 0,19
	Через 20 днів	3,0 ± 0,34	2,9 ± 0,34
III група	Початковий	3,0 ± 0,18	3,0 ± 0,20
	Через 10 днів	3,0 ± 0,18	3,0 ± 0,16
	Через 20 днів	3,1 ± 0,15	3,0 ± 0,15
IV група	Початковий	2,7 ± 0,21	2,6 ± 0,22
	Через 10 днів	2,8 ± 0,17	2,7 ± 0,22
	Через 20 днів	2,83 ± 0,17	2,77 ± 0,22

5.3.4 Вивчення місцевоподразнювальної дії емульгелю. Дослідження здійснювали на білих дорослих щурах обидвох статей масою (150 – 200) г яких було поділено на 2 групи по 6 особин: I група – контрольна інтактна; II група – тварини, яким наносили емульгель. Спочатку тваринам вистригали шерстяний покрив на ділянці шкіри розміром 6 x 6 см. Досліджуваний емульгель наносили в кількості (1,0–1,1) г протягом 14 днів на

виголену ділянку шкіри. За наявності негативних реакцій на шкірі проводили оцінювання можливої подразнювальної дії [39]. Ступінь вираження шкірної реакції висловлювали в балах: 0 – відсутня реакція; 1 – осередкова еритема по всій ділянці нанесення ЛКЗ; 2 – суцільна блідо-рожева або червона пляма на рожевому фоні шкіри; 3 – суцільна еритема з яскраво-рожевим або червоним кольором шкіри; 4 – інфільтрат і набряк шкіри, потовщена шкірна складка за наявності або відсутності еритеми; 5 – еритема виражена, інфільтрат утворює кірочки.

Після завершення експерименту у тварин із дослідної і контрольної груп на депільованих ділянках шкіри не спостерігалось жодних проявів подразнення у вигляді дерматиту, набряку, гіперемії, виразки чи тріщин.

Отже, розроблений емульгель з ПСЕС і СЯН для профілактики і лікування АА не виявляв місцевопоздражнювальної дії на шкіру білих щурів.

Результати проведених доклінічних досліджень підтверджують високий рівень безпеки і нешкідливості розробленого ЛКЗ при нашкірному застосуванні, що дозволяє рекомендувати емульгель для лікування і профілактики АА широкому спектру хворих. Відсутність алергізувальної і сенсibiliзувальної дії досліджуваного ЛКЗ дає змогу застосовувати розроблений емульгель людям з різними типами шкіри.

## ВИСНОВКИ

1. У результаті дослідження фармакологічної активності емульгелю на моделі симптоматичної алопеції у щурів, викликаній пероральним введенням розчину борної кислоти, було підтверджено ефективність розробленого ЛКЗ, що проявлялася посиленням кровопостачання і активуванням процесів регенерації і проліферації у ВФ.

2. Встановлено, що застосування емульгелю сприяло прискоренню росту шерсті у щурів, а також позитивно впливало на її щільність і структуру внаслідок збільшення маси і зменшення відсотка дистрофічних волосин.

3. За результатами гістологічних досліджень виявлено, що після нашкірного застосування емульгелю запускалися механізми, які супроводжувалися розширенням судин підсосочкової і дермальної артеріальних сіток. Про посилення кровопостачання ВФ свідчила також активна дегрануляція мастоцитів і збільшення їх кількості. Підвищене кровопостачання зумовлювало регенеративні процеси у клітинах, викликало потовщення епідермісу, активацію ВФ і їх новоутворення.

4. На моделі АА у щурів підтверджено, що нашкірне застосування емульгелю сприяло інтенсивному приросту маси шерсті досліджуваних щурів порівняно з нелікованими тваринами. Результати морфометричного аналізу вказують на суттєве підвищення кількості ВФ у досліджуваній групі, на відміну від тварин з групи контролю.

5. На біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum* у гострому досліді доведено наявність мембранопротекторних властивостей емульгелю з ПСЕС і СЯН.

6. У хронічному досліді на парамеціях підтверджено безпечність і нетоксичність емульгелю для цієї біоорганічної системи. Окрім того, встановлено, що внаслідок дії ЛКЗ помітно підвищувалися рухова активність і частота поділу клітин парамецій, порівняно з фізіологічним контролем.

7. У результаті вивчення гострої токсичності розробленого емульгелю при нашкірному застосуванні у лабораторних тварин виявлено, що середньо-летальна доза емульгелю була поза межами IV класу токсичності. Тому досліджуваний ЛКЗ можна віднести до V класу – практично нетоксичних речовин.

8. Досліджено, що розроблений ЛКЗ не викликав алергічних реакцій і не чинив місцевоподразнювальної дії під час нашкірного застосування у морських свинок і білих щурів, тому може застосовуватись широкому спектру хворих з облісінням.

За матеріалами розділу опубліковано роботи: [131, 138].

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

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

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

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

3. Опрацьовано технологію емульгелю з ПСЕС і СЯН в аптечних і



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

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

5. Експериментальними дослідженнями на моделі симптоматичної алопеції, викликаній у щурів пероральним введенням розчину борної кислоти, підтверджено венотонічну і фолікулостимулювальну дію емульгелю, зумовлену посиленням кровопостачання ВФ, активуванням процесів їх регенерації і проліферації. На моделі АА у щурів-самців доведено, що за фолікулостимулювальною дією розроблений емульгель не поступається референтному препарату – спрею «Мінокс 2» (виробник – «Minox», Україна), а за показниками приросту шерсті перевищує ефективність спрею «Аллотон» (виробник – ВАТ «Лубнифарм»). На біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum* встановлено мембранопротекторні властивості емульгелю, що проявляються збільшенням тривалості рухової активності парамецій у середовищі

емульгелю під впливом клітинних токсикантів.

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

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

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Байцар Р. І., Кордіяка Ю. М. Актуальні проблеми та перспективи розвитку косметичної галузі. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Автоматика, вимірювання та керування*. 2015. № 821. С. 44–49.
2. Баранова І. І., Башура О. Г., Гладух Є. В. Обґрунтування складу та технології гелю-маски з бодягою. *Вісник фармації*. 2010. № 4 (64). С. 15–18.
3. Башура А. Г., Губенко Т. Д., Андреева С. В. Косметические средства для ухода за кожей: биологически активные и вспомогательные вещества в их составе. *Провизор*. 2004. № 12. С. 18–21.
4. Безрукавий Є. А. Визначення стабільності та терміну придатності мазі з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном. *Annals of Mechnikov Institute*. 2013. № 3. С. 28–33.
5. Біофармація: підруч. для студентів фармац. вузів і фак. / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, І. А. Зупанець та ін.; під ред. О. І. Тихонова. Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2010. 240 с.
6. Болотная Л. А. Лечение андрогенетической алопеции с позиций доказательной медицины. *Дерматологія та венерологія*. 2012. № 4 (58). С. 9–16.
7. Болотная Л. А., Сариян Е. И. Болезни волос. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2017. № 1. С. 31–38.
8. Вдосконалення складу ланолінового крему, збагаченого біологічно-активними добавками / О. М. Куник, Д. Г. Сарібекова, Г. С. Сарібеков, О. М. Вітренко. *Вісник Хмельницького національного університету*. 2017. № 2. С. 119–123.
9. Вивчення асортименту фітокосметики аптечних мереж Запоріжжя / Н. М. Червоненко, Н. О. Ткаченко, Б. В. Галицький та ін. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. № 3 (13). С. 142–144.

10. Вивчення рiстимулюючої та фолiкулопротекторної дiї парафармацевтичного гелю з бiшофiтом / I. Ф Бiлiнiчев, В. В. Гладишев, А. В. Абрамов та iн. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. № 3. С. 105–108.
11. Вишневська Л. I., Косяченко Н. М., Набока О. I. Обгрунтування складу комплексного гелю протизапальної дiї. *Вiсник фармацiї*. 2011. № 3. С. 8–12.
12. Вишневська М. С., Косяченко Н. М., Вишневська Л. I. Прогноз спектра бiологiчної активностi сполук як основа для пошуку нових лiкiв. *Запорожский медицинский журнал*. 2011. № 2. С. 53–57.
13. Влияние косметических средств «Апивита» на состояние волос и кожи волосистой части головы у пациентов с различными формами алопеции / Т. В. Проценко, О. А. Проценко, К. В. Гончаренко, А. С. Черновол. *Український журнал дерматологiї, венерологiї, косметологiї*. 2014. № 3. С. 108–113.
14. Володина Т. А. Обоснование оптимального состава композиций из растительных экстрактов с использованием биологического теста на парамециях. *Омский научный вестник. Серия Ресурсы Земли. Человек*. 2012. № 2 (114). С. 30–31.
15. Вонс Б. В., Чубка М. Б., Грошовий Т. А. Трансдермальнi системи доставки лiкарських речовин. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 106–112.
16. Гавкалюк М. И., Соколова Л. В. Экспериментальное обоснование способа введения смеси экстрактов в эмульгелевую основу при разработке технологии лечебно-косметического средства для коррекции целлюлита. *Український журнал клiнiчної та лабораторної медицини*. 2010. № 1 (5). С. 65–68.
17. Гавкалюк М. I., Куцик Р. В., Соколова Л. В. Вивчення мiкробiологiчної чистоти лiкувально-косметичної мазi для корекцiї целюлiту. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 4. С. 47–49.
18. Гавкалюк М. I., Соколова Л. В., Куцик Р. В. Визначення ефективностi консерванту в лiкувально-косметичнiй мазi для корекцiї целюлiту. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 3. С. 42–45.

19. Гавкалюк М. И., Гулейчук И. О. Перспективы применения экстракта плодов пальмы сабаль для лечения андрогенной алопеции. *Молодые учёные и фармация XXI века* : материалы науч. тр. первой науч.-практ. конф. мол. учен. и асп., г. Москва, 25-26 февр. 2013 г. Москва : ВИЛАР, 2013. С. 47–50.

20. Гавкалюк М. І., Гулейчук І. О. Характеристика і особливості складу фітопрепаратів для лікування алопеції. *Хімія природних сполук* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 30–31 жовт. 2012 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. С. 65–66.

21. Гаджигороева А. Г. Инновационное лечение андрогенетической алопеции. *Cosmotmed*. 2012. № 3. С. 16–20.

22. Гаджигороева А. Г. Лечение пациентов с телогеновым выпадением волос. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2004. № 4. С. 43–46.

23. Гаджигороева А. Г. Миноксидил в лечении алопеции. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2006. № 2. С. 87–93.

24. Гаджигороева А. Г. Топическая модификация метаболизма тестостерона при лечении андрогенетической алопеции. *Научно-практическое общество врачей косметологов Санкт-Петербурга. Сборник статей*. 2013. № 14. С. 70–75.

25. Галкін О. Ю., Котов А. Г. Визначення оптимальних параметрів технології одержання фітопрепарату для лікування та профілактики різних форм алопеції. *Фармацевтичний часопис*. 2011. № 1. С. 35–38.

26. Галкін О. Ю., Котов А. Г. Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення флавоноїдів у плодах софори японської (*Sophora Japónica L.*). *Фармацевтичний часопис*. 2011. № 4. С. 77–81.

27. Галкін О. Ю., Котов А. Г. Розробка методів контролю якості та дослідження галенового препарату для лікування та профілактики алопеції. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2011. Том 6. № 2. С. 115–119.

28. Галникіна С. О. Клінічна характеристика жінок з постоварієктомічним синдромом, хворих на клімктеричну екзему, ксероз шкіри, рожеві вугрі,

андрогенетичну алопецію. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2006. № 1. С. 33–36.

29. Гладух Є. В., Безрукавий Є. А., Шмирьова Ю. В. Розробка технології виробництва м'якої лікарської форми для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2011. № 6 (17). С. 48–52.

30. Гладышева С. А., Гладух Е. В. Оптимизация исследований по выбору основы-носителя мягких фармакотерапевтических средств для профилактики алопеции. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. № 6. С. 70–71.

31. Глущенко А. В., Георгиянц В. А., Бевз Н. Ю. Количественное определение флавоноидов и суммы полифенолов в надземной части володушки золотистой. *Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация*. 2014. № 1 (182), Вып. 26/1. С. 172–175.

32. Горицький В. М. Оцінка складу та технології екстемпоральної мазі (типу олеогель) цільового призначення для стоматологічної практики з фторафуром та натрію мефенаміном. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2011. № 3-4. С. 130–134.

33. Горлачова В. І., Вишнеvsька Л. І. Розробка технології крему з ліпофільним екстрактом насіння моркви дикої для лікування опікових ран. *Journal «Science Rise»*. 2016. № 2/4 (19). С. 51–57.

34. Гулейчук І. О. Аналіз ринку лікарських препаратів для терапії андрогенної алопеції. *Інновації в медицині* : матеріали 82-ої наук.-практ. конф., студ. і молод. вчен. з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 18–19 квіт. 2013 р., Івано-Франківськ : ІФНМУ, 2013. С. 216–217.

35. Гулейчук І. О., Федоровська М. І. Опрацювання складу основи фітоемulsion для зовнішнього застосування при андрогенній алопеції. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»* : матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 верес. 2013 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. С. 88–90.

36. Дассайе Ч. Р. Разработка экспресс-метода фармакологической и

токсикологической оценки индивидуальных лекарственных средств и комплексных препаратов (составов) на одноклеточном организме *Paramecium caudatum*: дис. ... канд. фармац. наук. М., 1996. 177 с.

37. Дев'яткіна Н. М. Вивчення гострої токсичності комбінованого гелю «Ротрин-дента». *Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2013. Том 13. № 2 (42). С. 194–197.

38. Демчук М. Б., Івашків Ю. І., Грошовий Т. А. Дослідження вітчизняного ринку лікарських препаратів і засобів лікувальної косметики, що використовуються при зовнішній корекції алопеції. *Запорозький медичний журнал*. 2012. № 3 (72). С. 23–25.

39. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ. «Видавничий дім «Авіценна». 2001. 528 с.

40. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів / І. А. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. А. Перцева. Х. : Золоті сторінки. 2010. 600 с.

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

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

43. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т.3. 732 с.

44. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument> (дата звернення 01.06.20).

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

46. Дослідження вітчизняного ринку засобів на основі міноксидилу та його похідних, що використовуються при алопеції / Жамалі Карім, Н. О. Ткаченко, В. В. Гладишев, С. Є. Рижкова. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3 (31). С. 322–328.

47. Дослідження гострої токсичності препарату Дермабін / В. Л. Карбовський, І. А. Шевчук, О. В. Куркіна, Т. Є. Маковська. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10. № 1 (23). С. 116–120.

48. Дослідження реологічних властивостей вагінального крему з ефірною олією чебрецю / Н. В. Мельникова, Л. А. Фуклева, Л. О. Пучкан та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. Т. 23. № 4. С. 46–47.

49. ДСТУ 2472:2006. Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять. [Чинний від 2002-01-01]. Вид. офіц. Київ: Держспоживстандарт України, 2008. 71 с.

50. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01]. Вид. офіц. Київ: Держспоживстандарт України, 2009. 11 с.

51. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг; за ред. чл.–кор. НАМН України О. В. Стефанова. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. К., 2001. С. 74–97.

52. Елкина О. В., Мордовцева В. В. Оценка эффективности локального терапевтического воздействия на кожу волосистой части головы при



диффузної алопеції. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010. № 4. С. 55–58.

53. Ефективність і переносимість лосьйону-спрею «Мінох 5» та «Мінох 2» у лікуванні хворих на андрогенетичну алопецію / А. Д. Дюдюн, Н. М. Поліон, Е. Л. Кривенко та ін. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 3 (46). С. 95–101.

54. Жамали Карим, Гладышев В. В., Лисянская А. П. Изучение структурно-механических свойств мазей с аминексиллом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11. № 3 (28). С. 270–275.

55. Живилко В. В., Єфременко Т. О. Алопеція у жінок як дерматологічний та психосоматичний розлад. *Вісник морської медицини*. 2016. № 3. С. 121–127.

56. Жук. О. В., Баранова І. І., Стрілець О. П. Обґрунтування вибору консерванта у розробленому піномийному засобі для дітей. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 1 (36). С. 9–12.

57. Калюжная Л. Д. Андрогенетическая алопеция. *Эстетична медицина*. 2009. № 3. С. 54–56.

58. Калюжная Л. Д. Разновидности диффузных аллопеций, тактика их ведения. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2011. № 1. С. 5–9.

59. Кардашова Д. З., Василенко И. А., Карасев Е. А. Комплексный подход – основа эффективного лечения алопеции. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012. № 1. С. 58–63.

60. Компендіум [Електронний ресурс] : Компендіум 2019 – лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка – К. : МОРІОН. 2019. – 2480 с. – Режим доступу : <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення 01.06.2020)

61. Коваленко С. М., Баранова І. І. Експериментальне дослідження з вибору гелеутворювача при розробці засобу для лікування діабетичних виразок. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 3 (10). С. 80–82.

62. Коваленко С. М., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору консерванта при розробці гелю для лікування діабетичних виразок. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2012. № 2 (7). С. 53–56.

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

64. Контроль якості емульгелю «Флавоesterol», призначеного для профілактики і лікування андрогенної алопеції / І. О. Ярема, М. І. Федоровська, Н. П. Половко, В. О. Грудько. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 1 (61). С. 14–21.

65. Кордіяка Ю. М., Байцар Р. І. Проблеми технічного регулювання косметичної галузі. *Стандартизація. Сертифікація. Якість*. 2016. № 2. С. 38–44.

66. Косметичний засіб для корекції андрогенної алопеції : пат. 115179 України. Федоровська М. І., Ярема І. О., Половко Н. П. № u 201609566 ; заявл. 16.09.16 ; опубл. 10.04.17, Бюл. № 7. 4 с.

67. Костиленко Ю. П., Тихонова О. А. Особенности строения кожи волосистого отдела головы мужчин при андрогенной алопеции. *Морфология*. 2009. № 3. С. 60–65.

68. Костиленко Ю. П., Тихонова О. А. Структурное преобразование кожи волосистого отдела головы мужчин при андрогенной алопеции. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. №2. С. 140–143.

69. Кубанов А. А., Галлямова Ю. А., Селезнева О. А. Исследование эффективности комплексной терапии выпадения волос. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. № 1. С. 32–46.

70. Куркин В. А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений. *Фармація*. 2002. № 2. С. 8–16.

71. Кухтенко Г. П., Ляпунова О. О., Лисокобилка О. А. Вивчення

структурно-механічних властивостей крему на основі емульсії I роду. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012, № 3 (10). С. 83–87.

72. Лебединець В. О., Казакова І. С. Підходи до стандартизації лікарських косметичних засобів в Україні. *Управління якістю в фармації: матеріали XI науково-практичної конференції*, 19 травня 2017 р., Харків: НФаУ, 2017. С. 202–208.

73. Лікувальна косметика в Україні: реалії та перспективи / Н. Б. Бурд, В. А. Георгіянець, Н. П. Половко, О. І. Гризодуб. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 6. С. 19–28.

74. Мабрук Т., Гладышев В.В. Изучение структурно-механических свойств геля с натрия гипохлоритом. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. № 6 (51). С. 82–84.

75. Мареева А. Н. Особенности клинических проявлений андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста. *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2011. № 1. С. 103–107.

76. Методики морфологічних досліджень: монографія / М. М. Багрій, В. А. Діброва, О. Г. Попадинець, М. І. Грищук; за ред. М. М. Багрія, В. А. Діброви. Вінниця: Нова книга, 2016. 328 с.

77. Міщенко І. О., Тихонов І. О. Вивчення впливу емульгаторів на реологічні властивості комбінованої м'якої лікарської форми хондропротекторної дії. *Вісник фармації*. 2011. № 3 (67). С. 3–7.

78. Морозов Ю. А., Макиева М. С. Биофармацевтические исследования *in vitro* по выбору оптимальной композиции вспомогательных веществ для создания мази на основе CO<sub>2</sub> – экстракта лимонника китайского семян. *Фармация и фармакология*. 2014. № 4 (5). С. 57–62.

79. Некоторые вопросы реологии мягких лекарственных форм / Р. С. Коротнюк, Г. В. Загорий, В. А. Тарасенко, У. Чинамере. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2012. № 4 (21). С. 430–438.

80. Нікітіна М. В., Баранова І. І., Ніколайчук Н. О. Обґрунтування вибору емульгаторів з метою розробки емульсії 1 роду з молочною кислотою. *Фармація*. 2010. № 4 (23). С. 51–53.
81. Новини by Vero Med (вісник медичного центру) [Електронний ресурс]. – Лікування андрогенної алопеції. 2018. Режим доступу: <http://veromed.com.ua/2018/05/21/>.
82. Обґрунтування підходів до стандартизації мазей аптечного виготовлення / Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц, К. А. Умінська, Н. В. Донченко. *Український медичний альманах*. 2013. Том 16. № 1. С. 98–99.
83. Овчаренко Ю. С. Болезни волос: клинические аспекты. *Международный медицинский журнал*. 2009. № 3. С. 111–115.
84. Олисова О. Ю., Кочергин Н. Г., Вертиева Е. Ю. Андрогенная алопеция: патогенетические механизмы и подходы к лечению. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013. № 3. С. 53–57.
85. Орлова С. Е., Зилфикаров И. Н. Стандартизация плодов пальмы Сабаля. *Фармація*. 2012. № 14. С. 16–17.
86. Орлова С. Е., Зилфикаров И. Н. Фитохимический анализ плодов пальмы сабаля. *Традиционная медицина*. 2011. № 5. С. 257–258.
87. Половко Н. П. Антимикробные аспекты действия противоперхотных шампуней. *Провизор*. 2010. № 10.
88. Пономаренко Г. Н. Физиотерапия пациентов с алопецией. *Физиотерапевт*. 2011. № 5. С. 49–56.
89. Проценко Т. В., Брагуца Е. В. Использование лечебных шампуней в практике врача-дерматолога. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2006. № 3. С. 66–67.
90. Психодерматология: молекулярная общность псориаза и тревожного расстройства / В. В. Соболев, А. В. Третьяков, О. И. Рудько и др. *Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2017. № 2. С. 10–14.
91. Роговская С. И. Андрогензависимые поражения кожи и возможности их коррекции у женщин (клиническая лекция). *Гинекология*. 2003. Том 5. № 1. –

Режим доступу : <http://www.consilium-medicum.com>

92. Розробка складу лікувально-косметичного засобу для профілактики випадіння волосся / О. І. Павх, Л. В. Соколова, Г. Р. Козир, О. М. Барна. *Запорозький медичинський журнал*. 2012. № 3. С. 26–27.

93. Розробка та дослідження гелю з екстрактом лопуха для застосування в дерматології / Є. В. Гладух, Сегі Анан Марсель, Н. О. Ніколайчук, В. В. Шматенко. *Journal «Science Rise»*. 2016. № 2/4 (19). С. 23–27.

94. Розробка технології лікувальної маски із протизапальною дією на основі природної сировини / Н. С. Фізор, І. А. Науменко, М. С. Образенко, К. В. Тарасова. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 3 (13). С. 113–115.

95. Рубан О. А., Краснопорова А. П., Гладух Є. В. Біофармацевтичні дослідження мазі для лікування алергічних захворювань шкіри. *Український біофармацевтичний журнал*. 2009. № 4 (4). С. 20–24

96. Руденко В. В. Методологічні підходи до розробки дерматологічних м'яких лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 2. С. 65–68.

97. Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Вивчення стабільності мазі для лікування алергічних дерматитів, ускладнених грибковою інфекцією. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 3 (38). С. 28–31.

98. Сабитова Е. Б., Резников К. М., Брездынук А. Д. Воспроизведение потомства парамеций и млекопитающих при различных величинах окислительно-восстановительного потенциала среды. *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация*. 2012. № 4 (123). С. 219–222.

99. Самцов А. В., Божченко А. А. Андрогенетическая алопеция: некоторые аспекты нарушений тканевого метаболизма сально-волосного аппарата и современные подходы к их коррекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2007. № 4. С. 4–8.

100. Самцов А. В., Божченко А. А. Медикаментозная терапия андрогенетической алопеции: современное состояние проблемы. *Клиническая дерматология и венерология*. 2006. № 1. С. 11–17.

101. Самцов А. В., Божченко А. А. Патогенез андрогенетической алопеции: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Русский медицинский журнал*. 2006. Т. 14, № 15 (267). С. 1141–1144.
102. Святенко Т. В., Андриуца Л. А. Алопеция: классификации, этиопатогенез, клинические проявления, современные возможности терапии. *Medix. Anti-Aging*. 2011. № 1 (19). С. 65–69.
103. Сербина И.М. Современные представления об андрогенетической алопеции. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2010. № 1–2. С. 267–272.
104. Сизон О. О., Туркевич О. Ю., Бабак І. Д. Погляд на деякі аспекти патогенезу алопеції. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2007. № 3. С. 78–81.
105. Скальная М. Г. Изучение элементного статуса при андрогенной алопеции. Сообщение 1. Содержание химических элементов в волосах женщин репродуктивного возраста с андрогенной алопецией. *Микроэлементы в медицине*. 2012. № 13 (1). С. 35–40.
106. Современное состояние и перспективы дальнейшего исследования плодов софоры японской / Л. Г. Ковалева, А. М. Сампиев, М. Р. Хочава, Е. Б. Никифорова. *Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация*. 2012. № 22 (141). Вып. 20. С. 163–170.
107. Современные подходы к терапии алопеций / В. Р. Хайрутдинов, О. В. Антонова, Н. Е. Шестопапов и др. *Эффективная фармакотерапия*. 2015. № 9. С. 4–8.
108. Солошенко Э. Н. Клинические разновидности алопеций: патогенез, дифференциальная диагностика, терапия. *Международный медицинский журнал*. 2009. № 1. С. 102–109.
109. Сравнительный анализ методов лечения андрогенетической алопеции с помощью комбинации геля гиалуроната цинка и физических факторов / Т. Н. Королькова, Е. Е. Харитоновна, А. П. Безуглый, П. А. Белков. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013. № 1. С. 49–52.

110. Технологія косметичних засобів: підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура, О. І. Тихонов, В. В. Россіхін та ін.; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. Х.: НФаУ; Оригінал, 2017. 552с.

111. Фармакотерапія алопеції. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати. Методичні рекомендації: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 67042. Федоровська М. І., Ярема І. О., Половко Н. П. Заявка № 67686 від 03.06.2016. 60 с.

112. Фармакотехнологические исследования мазей с верапамилом и мазей, содержащих фитокомпозицию с чабрецом, предлагаемых к использованию в качестве дерматопротекторов / Т. А. Володина, Ю. Ю. Жидкова, А. В. Майорова, Э. Ф. Степанова. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2011. Т. 16–2, № 22 (117). С. 88–94.

113. Федоровська М. І. Алопеція. Номенклатура і властивості діючих речовин у препаратах для стимуляції росту волосся (продовження). *Навигатор фармації.* 2012. № 6–7. С. 46–51.

114. Федоровська М. І. Алопеція: види, етіопатогенез та сучасні можливості фармакотерапії. *Навигатор фармації.* 2012. № 5. С. 48–53.

115. Федоровська М. І. Перспективи застосування лікарських рослин при різних формах алопеції. *Фітотерапія. Часопис.* 2014. № 2. С. 40–44.

116. Федоровська М. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології лікарських косметичних засобів на основі рослинних субстанцій для трихології : дис. ...доктора фарм. наук : 15.00.01 / Мар'яна Іванівна Федоровська; НФаУ. – Харків, 2019. – 564 с.

117. Федоровська М. І., Половко Н. П., Ярема І. О. Методологія створення дермато-косметичних засобів для профілактики та лікування алопеції. *Клінічна фармація.* 2018. №1. С. 20–27.

118. Федоровська М. І., Половко Н. П. Актуальні аспекти та методологія створення лікарських косметичних засобів для профілактики та лікування різних видів алопеції : наук. метод. рек. Івано-Франківськ ; Харків : Вид-во

ІФНМУ: НФаУ, 2018. 59 с.

119. Федоровська М. І., Ярема І. О. Біофармацевтичні дослідження дерматологічних засобів, призначених для застосування при андрогенній алопеції. *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 17–18 квіт. 2015 р. Одеса, 2015. С. 35–38.

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

121. Физиология волосяных фолликулов / В. Л. Горячкина, М. Ю. Иванова, Д. А. Цомартова и др. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015. № 3. С. 51–54.

122. Цулун О. В., Деримедвідь Л. В., Зеленін Ю. В. Дослідження гострої токсичності комбінованих мазей природного походження. *Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії*. 2014. № 1 (32). С. 264–272.

123. Шишкина А. В., Багірова В. Л. Анализ отечественного фармацевтического рынка мягких лекарственных форм. *Фармация*. 2013. № 1. С. 28–30.

124. Шрам Н. А., Мошціц В. Ф., Дмитрієвський Д. І. Дослідження стабільності та визначення умов зберігання і терміну придатності мазі «Естан». *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 59–63.

125. Эффективность и переносимость препарата «Плацент Формула Lanier» в комплексном лечении больных очаговой и диффузной алопецией / А. Д. Дюдюн, Н. Н. Полион, В. В. Горбунцов, Г. В. Исаева. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2014 № 1–4. С. 206–211.

126. Эффективность комплексного лечения больных алопецией с использованием метода биологической обратной связи / В. В. Гладько, Г. Н. Миронычев, Я. И. Асриян. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. № 6. С. 46–50.



127. Юрлова Л. В. Вплив «Вобензиму» і мезотерапії на показники ендогенної інтоксикації у хворих на хронічну телогенову алопецію. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2006. № 4. С. 34–37.
128. Юрлова Л. В. Диференційована терапія гніздової алопеції з урахуванням клініко-патогенетичних особливостей захворювання. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2008. № 3. С. 41–45.
129. Юрченко В. Є., Ковальова Т. М., Половко Н. П. Дослідження з розробки емульсійних основ для м'яких лікарських та косметичних форм. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2012. № 6. С. 440–446.
130. Ярема І. О., Федоровська М. І. Розробка складу емульсійної основи при створенні лікарського косметичного засобу для застосування при андрогенній алопеції. *Вісник фармації*. 2014. № 2 (78). С. 15–19.
131. Ярема І. О., Федоровська М. І., Антимис О. В. Дослідження фолікуло-стимулюючої активності емульгелю, що призначений для корекції андрогенної алопеції. *Збірник наукових праць НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. С. 506–513.
132. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Розроблення технології емульгелю з екстрактом пальми сабаль та настоякою софори японської для лікування андрогенної алопеції. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 50–56.
133. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Технологія виготовлення комбінованого рослинного препарату «Флавоesterol-емульгель» для місцевого лікування андрогенної алопеції в умовах аптек: інформ. лист. № 74-2018. Київ, 2018. 3 с.
134. Ярема І. О., Федоровська М. І., Соколова Л. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських і косметичних засобів, що призначені для застосування при різних формах алопеції. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 3 (16). С. 106–110.

135. Ярема І. О., Федоровська М. І. Вибір способу введення екстракту пальми сабаль до складу фітоемульсії для застосування в трихології. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16–17 жовт. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 339.

136. Ярема І. О., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Обґрунтування вибору антимікробних консервантів при розробці препаратів для місцевого лікування андрогенної алопеції. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 2 (154). С. 20–24.

137. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Вибір способу змішування фаз при опрацюванні технології фітоемульсії. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні*: матеріали наук.-практ. рег. конф., м. Івано-Франківськ, 6–7 жовтня 2016 р., Івано-Франківськ, 2016. С. 209–211.

138. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Виявлення можливої алергізуючої дії засобів, призначених для застосування при андрогенній алопеції. *Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції*: матеріали VII Нац. конгр. патофізіол. України з міжнар. участю, м. Харків, 5–7 жовт. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. 260 с.

139. Abadjieva T. I. Treatment of androgenetic alopecia in females in reproductive age with topical estradiolbenzoate, prednisolon and salicylic acid. *Folia Medica*. 2000. Vol. 42 (3). P. 26–29.

140. A Mouse Model of Androgenetic Alopecia / J. S. Crabtree, E. J. Kilbourne, B. J. Peano, S. Chippari, Th. Kenney, Ch. McNally, W. Wang, H. A. Harris, R. C. Winneker, S. Nagpal, C. C. Thompson. *Endocrinology*. 2010. № 151 (5). P. 2373–2380.

141. Alkhalifah A. Topical and intralesional therapies for alopecia areata. *Dermatologic Therapy*. 2011. № 24. P. 355–363.

142. Androgenetic alopecia: drug safety and therapeutic strategies / Motofei I. G., Rowland D. L., Baconi D. L., Tampa M., Sârbu M. I., Păunică S., Constantin V. D., Bălălău C., Păunică I., Georgescu S. R. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018.

№ 17 (4). P. 407–412. <http://doi: 10.1080/14740338.2018.1430765>

143. Bagas M., Nabilah A. S. Finasteride Dan Minoxidil Sebagai Obat Pilihan Alopecia Androgenetik. *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*. 2020. Vol. 10. № 1. Hal. 83–90.

144. Baibhav J., Gurpreet S. Emulgel: a comprehensive review on the recent advances in topical drug delivery. *Research Journal of Pharmacy*. 2011. № 2 (11). P. 66–70.

145. Bandaranayake I. Mirmirani P. Hair loss remedies – separating fact from fiction. *Continuing Medical Education*. 2004. Iss. 2. P. 107–114.

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

147. Birch M. P., Lalla S. C., Messenger A. G. Female pattern hair loss. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2002. № 27. P. 383–388.

148. Cash T. F. The psychological effects of androgenetic alopecia in men. *J. Am Acad. Dermatol*. 1992. № 26. P. 926–931.

149. Cash T. F. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *Br. J. Dermatol*. 1999. № 141. P. 398–405.

150. Cash T. F., Price V. H., Savin R. C. Psychological effects of androgenetic alopecia on women: comparisons with balding men and with female controls. *J. Am Acad. Dermatol*. 1993. № 29. P. 568–575.

151. Characterization and stability studies of emulsion systems containing pumice / Estanqueiro M., Conceição J., Amaral M. H., Santos D., Silva J. B., Lobo J. M. S. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014. № 2 (50). P. 361–369. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502014000200016>

152. Chatterjee S., Agrawala S. K. Saw palmetto (*Serenoa repens*) in androgenic alopecia. *Natural Product Radiance*. 2003. № 2 (6). C. 302–305.

153. Comparative effectiveness of finasteride vs *Serenoa repens* in male androgenetic alopecia: a two-year study / A. Rossi, E. Marp, M. Scarno et al. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2012. Vol. 25 (4). P. 1167–1173.

154. Current therapies of female androgenetic alopecia and use of fluridil, a novel topical antiandrogen / R. Kučerová, M. Bienová, R. Novotný et al. *Scripta medica*. 2006. № 1 (79). C. 35–48.

155. Decreased Serum Ferritin is Associated With Alopecia in Women / J. Kantor, L. J. Kessler, D. G. Brooks, G. Cotsarelis. *The Journal Investigative Dermatology*. 2003. № 5. P. 985–988.

156. Effect of petroleum ether and ethanol fractions of seeds of *Abrus precatorius* on androgenic alopecia / S. Upadhyay, V. K. Dixit, A. K. Ghosh, V. Singh. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2012. Vol. 22 (2). P. 359–363.

157. Effect of pumpkin seed oil on hair growth in men with androgenetic alopecia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Young Hye Cho, Sang Yeoup Lee, Dong WookJeong et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014. Iss. 5. P. 1–7.

158. Emulgel: A Comprehensive review on the recent advances in topical drug delivery / Joshi Baibhav, Singh Gurpreet, Rana A. S. et al. *International research Journal of pharmacy*. 2011. № 2 (11). P 66–70.

159. Engelbracht K. Sensible Kopfsache. *Die PTA in der Apotheke*. 2009. № 12. S. 30 – 33.

160. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men / A. Blumeyer, A. Tosti, A. Messenger, P. Reygagne et al. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2011. № 9. S. 1–55.

161. Fedorovska M. I, Yarema I. O. Technology development of herbal remedies for androgenic alopecia external application. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. Vol. 4 (8). P. 26–28.

162. Fedorovska M., Polovko N. Development of the composition of the gel base for treating telogen effluvium. *News of Pharmacy*. 2016. № 4 (88). P. 38–42.

163. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review / G. Fabbrocini, M. Cantelli, A. Masarà et al. *International Journal of Women's Dermatology*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.05.001>

164. Formulation and stability of topical water in oil emulsion containing corn silk extract. S. Mohsin, N. Akhtar, T. Mahmood, H. Khan, R. Mustaf. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2016. № 15 (6). P 1115–1121.
165. Geyfman M., Andersen B. Clock genes, hair growth and aging. *Aging*. 2010. Vol. 2. (3). P. 122–128.
166. Guidelines for the management of alopecia areata / H. Mac Donald, M. L. Wood, P. E. Hutchinson et al. *British Journal of Dermatology*. 2003. № 1. P. 692–699.
167. Hair loss and regeneration performed on animal models / M. S. Orasan, I. I. Roman, A. Coneac, A. Muresan , R. I. Orasan. *Clujul Medical*. 2016. Vol. 89. № 3. P. 327–334.
168. Hamilton J. B. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad. Sci*. 1951. № 3. S. 708–728. [http://doi: 10.1111/j.1749-6632.1951.tb31971.x](http://doi:10.1111/j.1749-6632.1951.tb31971.x).
169. Harth W., Blume-Peytavi U. Psychotrichology: psychosomatic aspects of hair diseases. *J. Dtsch Dermatol. Ges*. 2013. № 11 (2). P.125–135.
170. Hoffmann R. Male androgenetic alopecia. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2002. № 27. P. 373–382.
171. Hordinsky M. K. Treatment of alopecia areata: “What is new on the horizon?” *Dermatologic Therapy*. 2011. № 1 (24). P. 364–368. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v15i6.1>
172. In vivo and in vitro evaluation of hair growth potential of Hibiscus rosa-sinensis Linn. / N. Adhirajan, T. R. Kumar, N. Shanmugasundaram, M. Babu. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003. Vol. 88. P. 235–239.
173. In vivo evaluation of Hair Growth Potential of Fresh Leaf Extracts of Naringi Crenulata / S. A. Allayie, S. Hemalatha, C. Elanchezhiyan, V. Manoharan et. al. *Clinical & Experimental Dermatology Research*. 2012. № 3 (2). P. 1–4.
174. Inui S. Reversal of androgenetic alopecia by topical ketoconazole: Relevance of antiandrogenic activity. *Journal of Dermatological Science*. 2007. № 5 (45). P. 66–68.

175. Isolation and purification of flavonoid and isoflavonoid compounds from the pericarp of *Sophora japonica* L. by adsorption chromatography on 12% cross-linked agarose gel media / Y. Qi, A. Sun, R. Liu et al. *Journal of Chromatography A*. 2007. Vol. 1140. P. 219–224.
176. Jahoda C. A. B. Cellular and developmental aspects of androgenetic alopecia. *Experimental Dermatology*. 1998. № 7. P. 235–248.
177. Joseph J., Collins, N. D. Phytotherapeutic Management of Endocrine Dysfunctions. *Nutri news*. 2006. № 1. P. 1–8.
178. Kasumagić-Halilović E., Prohić A. Alopecia areata: Treatment options. *Medicinski glasnik*. 2006. № 1. P. 16–20.
179. Kaufman K. D. Androgens and alopecia. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2002. T. 198. P. 89–95.
180. Kranz D. Young men's coping with androgenetic alopecia: acceptance counts when hair gets thinner. *Body Image*. 2011. № 8. P. 343–348.
181. Krüger N. Einfluss verschiedener Alopezieförmigkeiten und möglicher aggravierender Faktoren auf die Lebensqualität: *Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie*. Hamburg, 2011. 158 S.
182. Lansdown A.B. Iron: a cosmetic constituent but an essential nutrient for healthy skin. *International Journal of Cosmetic Science*. 2001. № 23. P. 129–137.
183. Leite Júnior A. C., Katzer T., Ramos D. G. Three cases of hair loss analyzed by the point of view of the analytical psychology. *International Journal of Trichology*. № 9 (9). P. 177–80.
184. Matias J. R., Malloy V., Orentreich N. Animal models of androgen-dependent disorders of the pilosebaceous apparatus. The androgenetic alopecia (AGA) mouse as a model for male-pattern baldness. *Arch Dermatol Res*. 1989. Vol. 281. P. 247–253.
185. Mc Elwee K. J. Promising Therapies for Treating and/or Preventing Androgenic Alopecia. *Skin Therapy Letter*. 2012. № 6. P. 2–4.
186. Mc Elwee K. J., Hoffmann R. Alopecia areata – animal models. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2002. № 5 (27). P. 410–417.

187. Meißner Th. Mennergesundheit – Teil III. *Die PTA in der Apotheke*. 2008. № 6 (37). S. 1–4.
188. Messenger A .G., Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *British Journal of Dermatology*. 2004. № 8 (150). C.186–194.
189. Meyer-Chlond G. Gegen weiblichen Haarausfall. *Die PTA in der Apotheke*. 2004. № 8 (33). S. 62–63.
190. Murugusundram S. Serenoa repens: does it have any role in the management of androgenetic alopecia? *Journal of Cutaneous Aesthetic Surgery*. 2009. Vol. 2 (1). P. 31–32.
191. Nahata A, Dixit V K. Evaluation of 5 $\alpha$ -reductase inhibitory activity of certain herbs useful as antiandrogens. *Andrologia*. 2014. Vol. 46 (6). P.592–601.
192. Norwood O. T. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J*. 1975. № 68 (11). P. 1359–1365. <http://doi: 10.1097/00007611-197511000-00009>.
193. Padma Preetha J., Karthika K. Cosmeceuticals – an evolution. *International Journal of Chem Tech Research*. 2009. № 1 (4). P. 1227–1223.
194. Patil K. T. Herbal medicines as an effective therapy in hair loss. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2010. № 1 (2). P. 773–780.
195. Phad A. R., Dilip N. T., Ganapathy R. S. Emulgel: a comprehensive review for topical delivery of hydrophobic drugs. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018. № 2 (12). P. 382–393. <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v12i02.2366>
196. Pierard-Franchimont C., Xhaufaire-Uhoda E., Pierard G. E. Revisiting dandruff. *International Journal of Cosmetic Science*. 2006. № 28. P. 311–318.
197. Plants as potential active components in treatment of androgenetic alopecia / R. Dawid-Pać, M. Urbańska, I. Dębosz, G. Nowak. *Herba Polonica*. 2014. Vol. 60 (1). P. 49–56.
198. Polefka T. G., Bianchini R. J., Shapiro S. Interaction of mineral salts with the skin: a literature survey / T. G. Polefka, *International Journal of Cosmetic Science*. 2012. № 34. P. 416–423.

199. Psychodermatology: an association of primary psychiatric disorders with skin / H. Tohida, P. D. Shenefelt, W. A. Burneyc, N. Aqeel. *Revolombpsiquiat.* 2019. № 48 (1). P. 50–57.
200. Psychological effect, pathophysiology, and management of androgenetic alopecia in men / Stough D, Stenn K, Haber R et al. *Mayo. Clin. Proc.* 2005. № 80. P. 1316–1322.
201. Randall V. A., Sundberg J. P., Philpott M. P. Animal and in vitro Models for the Study of Hair Follicles. *The Society for Investigative Dermatology.* 2003. Vol. 8. № 1. P. 39–45.
202. Ravichandran G., Mitra S. K. Clinical evaluation of herbal Hair Loss Cream in management of Alopecia aerata: An open study. *Medicine Update.* 2008. № 9 (15). P. 31–34.
203. Rulon E., Safranec S. What is the best diagnostic approach to alopecia in women? *The Journal of Family Practice.* 2009. Iss. 7. P. 378–380.
204. Saint-Leger D. “Cosmeceuticals”. Of men, science and laws... *International Journal of Cosmetic Science.* 2012. № 34. P. 396–401.
205. Saw palmetto extract: A dermatologist's perspective / V. Reddy, A. K. Bubna, M. Veeraraghavan, S. Rangarajan. *Indian Journ Drugs Dermatol.* 2017. Iss. 3. P. 11–13.
206. Schäfer C. Haarausfall. Wenn die Glatze droht. *Die PTA in der Apotheke.* 2003. № 9 (32). S. 16–21.
207. Schäfer C. Spliss, Schuppen oder Haarausfall. *Die PTA in der Apotheke.* 2006. № 2 (35). S. 50–56.
208. Shaban A., Sahu R.P. Pumpkin seed oil: an alternative medicine. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research.* 2017. Vol. 9 (2). P. 223–227.
209. Shrivastava S. B. Diffuse hair loss in an adult female: Approach to diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009. № 1. P. 20–28.
210. Sperling L. C. Scarring alopecia and the dermatopathologist. *Journal of*



*Cutaneous Pathology*. 2001. № 28. P. 333–342.

211. Stefanato C. M. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*. 2010. № 56. C. 24–38.

212. Taisuke I. Advances in the management of alopecia areata. *Journal of Dermatology*. 2012. Vol. 39. P. 1–17.

213. The effects of hairloss in Europeanmen: a survey in four countries / Budd D., Himmelberger D., Rhodes T., Cash T. E., Girman C. J. *Eur. J. Dermatol.* 2000. № 10. P. 122–127.

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

215. Toshihiko Hibino, Toshio Nishiyama. Role of TGF- $\beta$ 2 in the human hair cycle. *Journal of Dermatological Science*. 2004. № 35. P. 9–18.

216. Treatment of male androgenetic alopecia with topical products containing *Serenoa repens* extract / Wessagowit V., Tangjaturonrusamee C., Kootiratrakarn T., Bunnag T., Pimonrat T., Muangdang N., Pichai P. *Australasian Journal of Dermatology*. 2016. № 3 (57). P. 76–82. <http://doi:10.1111/ajd.12352>

217. Trüeb R. M. Haarausfall bei Frauen: Ursachen und Therapiemöglichkeiten. *Gynäkologie*. 2011. № 3. S. 16–20.

218. Trüeb R. M. Haarausfall. *Praxis der Trichologie*. 2003. № 92. S. 497–500.

219. Trüeb R. M. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Experimental Gerontology*. 2002. T. 37. P. 981–990.

220. Usmania, Bilandi A. Emulgels: a comprehensive review including patents. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2016. № 5 (4). P. 751–768.

221. Usmania, Bilandi A., Katari M. K. Minoxidil emulgel for androgenic alopecia: a literature review including patents. *International Journal of Pharmaceutics & Drug Analysis*. 2017. № 5 (3). P. 49–58.

222. Wang E., Mc Elwee K. J. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? *Dermatologic Therapy*. 2011. № 1 (24). P. 337–347.

223. Yarema I., Fedorovska M., Polovko N. Development of the emulgel for the androgenic alopecia treatment. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 5. P. 82–91.
224. Yazıcı E., Erol A.. Psychiatric approach to alopecia. *Turkiye Klinikleri J. Cosm. Dermatol-Special Topics*. 2015. № 8. P. 73–78.
225. Yip L., Rufaut R. Sinclair Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: An update of what we now know. *Australasian Journal of Dermatology*. 2011. № 52. P. 81–88.
226. Yosipovitch G., Ali S. M. Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol*. 2013. № 93 (3). P. 261–267.
227. Yamarik T. A., Lanigan R. S. Final Report on the Safety Assessment of BHT. *International Journal of Toxicology*. 2002. № 21 (2). P. 19–94. DOI: 10.1080/10915810290096513

## Додаток А



## Додаток Б

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

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ**

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 74– 2018

Випуск 9 з проблеми  
«Фармація»  
Підстава: рішення ЕПК «Фармація»  
Протокол № 103 від 25.10.2017 р.

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:  
ФАРМАЦІЯ

**ТЕХНОЛОГІЯ ВИГОТОВЛЕННЯ КОМБІНОВАНОГО РОСЛИННОГО  
ПРЕПАРАТУ «ФЛАВОСТЕРОЛ-ЕМУЛЬГЕЛЬ» ДЛЯ МІСЦЕВОГО  
ЛІКУВАННЯ АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІ В УМОВАХ АПТЕК**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ДВІЗ «ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ»

НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ  
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

ЯРЕМА І. О.,  
к. фарм. н., доц. ФЕДОРОВСЬКА М. І.,  
д. фарм. н., проф. ПОЛОВКО Н. П.

м. Київ

## Продовж. дод. Б

**Суть впровадження:** призначено для виготовлення комбінованого рослинного препарату на емульгеліній основі для місцевого лікування андрогенної алопеції в умовах аптек.

Пропонується для впровадження в науково-дослідних лабораторіях вищих медичних (фармацевтичного) навчальних закладів, науково-дослідних установ.

Лікувально-косметичний засіб для дерматологічного застосування на волосистій частині голови під умовною назвою «Флавострол-емульгель» розроблено на кафедрі організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету. Пат. на корисну модель № 115179 UA (Бюл. № 7 від 10.04.2017р.) «Косметичний засіб для корекції андрогенної алопеції».

Співвідношення компонентів емульгелю підібрані таким чином, щоб при місцевому застосуванні лікувально-косметичний засіб викликав необхідну фолікулопротекторну, капілярозміцнюючу та антиандрогенну дію. Склад основи забезпечує оптимальні споживчі властивості, зокрема легкість нанесення та змивання водою.

**Склад емульгелю (г):**

Екстракт пальми сабаль сухий	2,0-4,0
Настойка софори японської	5,0-15,0
Олія гарбуза	4,0-6,0
Полісорбат-20	2,5-3,5
Цетиловий спирт	2,5-3,5
Карбопол	0,25-0,35
Триетаноламін	0,05-0,15
Капіо сорбат	0,05-0,15
Кислота саліцилова	0,05-0,15
Бутилгідрокситолуол	0,01-0,03
Ефірна олія лаванди	0,15-0,25
Вола очищена	до 100,0

Сухий екстракт пальми сабаль (*Extractum Serenoa repensis siccum*) – тонкодисперсний легкий порошок від білого до світло-жовтого кольору, зі специфічним слабким запахом, диспергується у воді Р та гліцерині Р, частково розчиняється у водно-спиртових розчинах. Допускається грудкування порошку, що не впливає на його властивості. Вміст жирних кислот у перерахунку на суху речовину в субстанції становить 45,27 %; втрата в масі при висушуванні – 2,32 %, важкі метали – не більше 10 ppm.

Фармакологічна дія екстракту зумовлена наявністю в його складі фітостеролів та ненасичених жирних кислот (пальмітинової, лауринової, міристинової, олеїнової тощо). Фітостероли проявляють антиандрогенну дію

## Продовж. дод. Б

шляхом інгібування ферменту 5- $\alpha$ -редуктази, що сприяє зменшенню кількості дигідротестостерону (ДГТ) в крові. Окрім того вони блокують приблизно 50 % чутливих до ДГТ рецепторів і перешкоджають його зв'язуванню з ядрами тригерних клітин. Ненасичені жирні кислоти підсилюють дію фітостеролів та підвищують їх біодоступність. Тому екстракт *Sesuvia portulacastrum* має вищу ефективність у боротьбі з андрогенним облисінням, порівняно з чистим  $\beta$ -ситостеролом.

Настойка софори японської (*Tinctura Sophorae japonicae*) – прозора рідина бурого кольору із своєрідним запахом. Отримують настойку екстракцією подрібнених плодів софори 48%-м етиловим спиртом у співвідношенні 1:2. Біологічно активні речовини, що містяться в плодах софори (рутин, кемпферол, вітамін С, софорин, кверцетин та інші речовини), зумовлюють протизапальну, антимікробну та капілярозміцнюючу дію препарату. Багатий хімічний склад плодів рослини зумовлює їх застосування не тільки в медицині, але і в косметології.

Основна біологічно-активна речовина плодів софори – рутин – забезпечує антиоксидантну, капілярозміцнюючу та фолікулопротекторну дію. Саме тому настойку широко застосовують у складі лікарських та косметичних засобів для лікування та профілактики облисіння.

Олія насіння гарбуза (*Oleum seminis Cucurbitae*) – оліста рідина від світло-жовтого до зеленувато-бурого кольору, із специфічним запахом. Містить комплекс біологічно активних речовин насіння гарбуза (каротиноїди, токофероли, фосфоліпіди, фосфатиди, флавоноїди, вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С, Р, РР, Е, ненасичені, поліненасичені, напіненасичені жирні кислоти: пальмітинову, стеаринову, олеїнову, ліноленову, лінолену, арахідонову, що зумовлюють антиоксидантну, протисклеротичну, протизапальну, гепатопротекторну, жовчогінну дію. При місцевому застосуванні покращує мікроциркуляцію і епітелізацію, виявляє протекторний вплив на грануляцію, стимулює трофічні і обмінні процеси в тканинах.

#### Методика виготовлення

Спочатку готують карбополовий гель (гідрофільна фаза емульгелю). Для цього в ємкість поміщають розраховану кількість теплої (45°C) води очищеної, на поверхню якої тонким шаром (для уникнення грудкування) насипають необхідну кількість відваженого на ручних або електронних вагах карбополу та залишають для набухання на 1-1,5 години. Потім відважують калію сорбат і триетаноламін та додають їх до розчину карбополу при перемішуванні електричною мішалкою до утворення прозорого гелю необхідної в'язкості. У окремому посуді на водяній бані при температурі 70°C сплавають спочатку необхідну кількість емульгатора другого роду – петилового спирту, а потім додають емульгатор першого роду – полісорбат-20. Паралельно на водяній

## Продовж. дод. Б

бані нагрівають попередньо відважену гарбузову олію, в якій попередньо розчиняють антиоксидант бутилгідрокситолуол. Олійну та водну фази невеликими порціями в 3-4 прийоми почергово вводять в склад емульгаторів при перемішуванні електричною мішалкою до отримання однорідної маси. В невеликій кількості настоянки софори японської розчиняють саліцилову кислоту. З рештою настоянки розтирають сухий екстракт пальми сабаль. Одержану тонкодисперсну суспензію вводять в основу і гомогенізують протягом 30 хвилини до однорідної консистенції. Вкінці краплями додають 0,2 г ефірної олії лаванди та перемішують.

Отриманий емульгель – жовто-зелена маса кремоподібної консистенції, без видимих включень, з характерним запахом ефірної олії лаванди. За показниками якості повинен відповідати вимогам ДФУ 2 (том 1), 2016, стаття «М'які лікарські засоби для наскірного застосування» (с. 1098).

Контроль якості проводять за органолептичними (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність) та фізико-хімічними (структурна в'язкість, рН, колоїдна стабільність, механічна стабільність, термостабільність, кількісний вміст біологічно-активних речовин) показниками: рН (10 % водний витяг) – близько 4,8,  $\eta$  (при 20 об/хв) – 3980 мПа·с, механічна стабільність – близько 1,00; кількісний вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин становить 0,736-1,104 мг/г емульгелю, кількісний вміст суми тритерпеноїдів і фітостеринів у перерахунку на  $\beta$ -амірин становить 1,728-2,592 мг/г препарату.

Після одержання позитивних результатів емульгель переносять у пластмасовий контейнер зі зручним дозатором. На етикетці вказують назву препарату українською мовою, масу, номер серії, дату виготовлення, термін придатності та умови зберігання. Зберігають в недоступному для дітей, сухому, прохолодному, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С протягом 2 років.

Інформаційний лист складено за матеріалами НДР «Дослідження організаційно-маркетингових, фармако-економічних, технологічних, фармакологічних та якісних аспектів лікарських засобів природного і синтетичного походження», Надержреєстрації 0113U004136, термін виконання 2013 – 2018 рр.

За додатковою інформацією звертатись до авторів листа: Ярема І.О., тел. (097)1422137, кафедра організації та економіки фармацевтичної технології ліків, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», вул. Галицька, 2 м. Івано-Франківськ, 76018.

---

Відповідальний за випуск: Л. Засквітська, Виконавець Л. Білан

Підкажко до друку 16.05.2018. Друк арж. 0,33. Обл.-внд арж. 0,08. Тір. 112 прим.

---

Замовлення № 74. Фотофсетна дроб. Укрмедпатентінформ МОЗ України, 04655, Київ, проспект Степана Бандери, 19 (4 поверх).

## Додаток В.1



Директор ТЗОВ «Іва-Фарм»

І. М. Венгринюк

22 01 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Технологія виготовлення комбінованого рослинного препарату «Флавоesterol-емульгель» для місцевого лікування андрогенної алопеції в умовах аптек.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; І. О. Ярема, М. І. Федоровська.

**3. Джерело інформації:** Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Технологія виготовлення комбінованого рослинного препарату «Флавоesterol-емульгель» для місцевого лікування андрогенної алопеції в умовах аптек : інформ. лист. № 74-2018. Київ, 2018. 3 с.

**4. Впроваджено:** У виробничий процес аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів ТЗОВ «Іва-Фарм»: аптека №5 «Екстемпоральна», аптека №2 «Гомеопатична»; м. Івано-Франківськ

**5. Термін впровадження:** січень - лютий 2020 р.

**6. Ефективність впровадження:**

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

Відповідальний за впровадження:

Венгринюк І.М.



## Додаток В.2

  
**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Директор ТОВ  
 аптека «Центорія»  
*Я. І. Самборська*  
 23 01 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Технологія виготовлення комбінованого рослинного препарату «Флавоesterol-емульгель» для місцевого лікування андрогенної алопеції в умовах аптек.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2. Ярема І. О., Федоровська М. І.

**3. Джерело інформації:** Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Технологія виготовлення комбінованого рослинного препарату «Флавоesterol-емульгель» для місцевого лікування андрогенної алопеції в умовах аптек : інформ. лист. № 74-2018. Київ, 2018. 3 с.

**4. Впроваджено:** У виробничий процес аптеки з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів ТОВ «Центорія».

**5. Термін впровадження:** *січень - лютий* 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 та косметичних засобів.		

Відповідальний за впровадження:

*М. М. Струтинська*  
 Струтинська М. М.

## Додаток Д



«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Директор ТОВ «Леда», Україна

І. М. Чанчалейшвілі

02 2020 р.

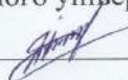
**АКТ**  
**АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ**  
**В УМОВАХ АПТЕЧНОГО ВИРОБНИЦТВА**

Даний акт складено в тому, що в умовах ТОВ «Леда», Україна (м. Харків) було опрацьовано технологію лікарського косметичного засобу з пальми Сабаль екстрактом сухим і софори японської настояюкою для нашкірного застосування при андрогенній алопеції під умовною назвою «Флавоesterol-емульгель» та перевірено відтворюваність параметрів технологічної інструкції на виробництво препарату.

Зам. завідуючої  
 аптеки № 6 ТОВ «Леда»

 О.В.Березовська

Асистент кафедри  
 організації та економіки фармації і технології ліків  
 Івано-Франківського національного медичного університету

 І. О. Ярема

Продовж. дод. Д

**«ЗАТВЕРДЖЕНО»**

Директор ТОВ «Леда», Україна

І. М. Чанчелейшвілі

« 14 » 02 2020 р.


**ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ**

По виготовленню в умовах аптеки № 6 ТОВ «Леда» лікарського косметичного засобу

**«Флавостерол-емульгель»****«Flavosterol-emulgel»****для зовнішнього застосування****Склад:***Екстракт пальми сабаль сухий – 3,0**Настойка софори японської – 7,0**Олія гарбуза – 5,0**Полісорбат-20 – 3,0**Цетиловий спирт – 3,0**Карбопол – 0,30**Триетаноламін – 0,20**Калію сорбат – 0,10**Кислота саліцилова – 0,10**Бутилгідрокситолуол – 0,02**Ефірна олія лаванди – 0,20**Вода очищена до 100,0***Розробники:**

Ас. каф. організації та економіки фармації  
і технології ліків ІФНМУ

Доц. каф. організації та економіки фармації  
і технології ліків ІФНМУ, д. фарм. н.


 І. О. Ярема


 М. І. Федоровська

## Додаток Е

**ПРОЄКТ****ЗАТВЕРДЖЕНО**Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України

№ \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_

Реєстраційне посвідчення

№ \_\_\_\_\_

Заявник, країна \_\_\_\_\_

Виробник, країна \_\_\_\_\_

**МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ  
ЛІКАРСЬКОГО КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ****«Flavosterol-emulgel»****«Флавостерол-емульгель»**

Лікарський косметичний засіб, по 100 г в полімерних флаконах

## Продовж. дод. Е

**МАРКУВАННЯ**

На етикетці українською або англійською мовою вказують наступну інформацію: країна-виробник, фірма-виробник, назва засобу, об'єм засобу, умови зберігання, номер серії, термін придатності, штрих-код.

**УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ**

В недоступному для дітей, сухому, прохолодному, захищеному від світла місці при температурі  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

**ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ**

2 роки.

/Ректор Івано-Франківського  
національного медичного  
університету



професор М. М. Рожко

« 30 » 01 2020 р.

## Додаток Ж.1

Затверджую



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження лікарського косметичного засобу для профілактики і лікування андрогенної алопеції.

2. Установа, її адреса, виконавці: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; ас. І. О. Ярема, доц. М. І. Федоровська.

3. Джерела інформації:

3.1. Ярема І. О., Федоровська М. І. Розробка складу емульсійної основи при створенні лікарського косметичного засобу для застосування при андрогенній алопеції. Вісник фармації. 2014. №2 (78). С. 15-19.

3.2. Ярема І. О., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Обґрунтування вибору антимікробних консервантів при розробці препаратів для місцевого лікування андрогенної алопеції. Одеський медичний журнал. 2016. №2 (154). С. 20-24.

3.3. Ярема І. О., Федоровська М. І., Антимис О. В. Дослідження фолікулостимулюючої активності емульгелю, що призначений для корекції андрогенної алопеції. Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017. № 28. С. 506-513.

**4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» у навчальний курс «Технологія фармацевтичних препаратів» при вивченні теми «М'які лікарські форми».

**5. Термін впровадження:** 2019-2020 р.

**6. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації Результати наукових досліджень використовуються в навчальному процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології при проведенні лекційних, лабораторних та семінарських занять для магістрів та аспірантів.		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології  
біологічно активних сполук,  
фармації та біотехнології,  
професор, д. х. н.,  
Заслужений діяч науки і техніки України

В.П. Новіков

## Додаток Ж.2



«Затверджую»  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Національного фармацевтичного  
 університету, д. біол. н., проф.  
 А. Л. Загайко  
 « 20 » \_\_\_\_\_ 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і дослідження лікувально-косметичного засобу для профілактики і лікування андрогенної алопеції.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; ас. І. О. Ярема, доц. М. І. Федоровська.

**3. Джерела інформації:**

3.1. Ярема І. О., Федоровська М. І. Розробка складу емульсійної основи при створенні лікарського косметичного засобу для застосування при андрогенній алопеції. Вісник фармації. 2014. №2 (78). С. 15-19.

3.2. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Розроблення технології емульгелю з екстрактом пальми сабаль та настоякою софори японської для лікування андрогенної алопеції. Фармацевтичний журнал. 2016. №5. С. 50-56.

3.3. Ярема І. О., Федоровська М. І., Антимис О. В. Дослідження фолікулостимулюючої активності емульгелю, що призначений для корекції андрогенної алопеції. Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО. імені П. Л. Шупика. 2017. № 28. С. 506-513.

**4. Впроваджено:** в навчальний процес на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету, у лекційний курс при вивченні тем «М'які лікарські форми», «Екстракційні препарати».

**5. Термін впровадження:** січень 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 промислової фармації		

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувачка кафедрою ЗТЛ,  
 д. фарм. н., проф.

О.А.Рубан

*Лідише Рубан О.А. затверджую*  
*Проб. архівель ВК ВДУ В.І. Дверницька*

## Додаток Ж.3



«Затверджую»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Національного фармацевтичного

університету, д. біол. н., проф.

А. Л. Загайко

2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і дослідження лікувально-косметичного засобу для профілактики і лікування андрогенної алопеції.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; ас. І. О. Ярема, доц. М. І. Федоровська.

**3. Джерела інформації:**

3.1 Ярема І. О., Федоровська М. І. Розробка складу емульсійної основи при створенні лікарського косметичного засобу для застосування при андрогенній алопеції. Вісник фармації. 2014. №2 (78). С. 15-19.

3.2. Ярема І. О., Федоровська М. І., Соколова Л. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських та косметичних засобів призначених для застосування при різних формах алопеції. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2014. №3. С. 106-110.

3.3. Ярема І.О. Федоровська М. І., Куцик Р. В. Обґрунтування вибору антимікробних консервантів при розробці препаратів для місцевого лікування андрогенної алопеції. Одеський медичний журнал. 2016. №2(154). С. 20-24.

**4. Впроваджено:** в навчальний процес на кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету, у лекційний курс при вивченні тем «Державне нормування виробництва лікарських засобів», «М'які лікарські форми».

**5. Термін впровадження:** січень-лютий 2020 р.

Затверджено на засіданні кафедри, протокол № 10 від 20.02.2020

**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 технології ліків		

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедрою аптечної технології ліків,

д.фарм.н., проф.

Л.І.Вишневська

*Людмила Вишневської д.і. завідувачка  
Кров. архівом ВК ВДУ в.і. Дверженська*



## Додаток Ж.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного медичного  
університету ім. І.Я. Горбачевського  
д.біол. н. проф.  
Кліщ І.М.  
\_\_\_\_\_ 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і дослідження лікувально-косметичного засобу для профілактики і лікування андрогенної алопеції.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; ас. І. О. Ярема, доц. М.І. Федоровська.

**3. Джерела інформації:**

3.1. Ярема І.О., Федоровська М. І. Розробка складу емульсійної основи при створенні лікарського косметичного засобу для застосування при андрогенній алопеції. Вісник фармації. 2014. №2 (78). С. 15-19.

3.2. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Розроблення технології емульгелю з екстрактом пальми сабаль та настойкою софори японської для лікування андрогенної алопеції. Фармацевтичний журнал. 2016. №5. С. 50-56.

3.3. Ярема І. О., Федоровська М. І., Антимис О. В. Дослідження фолікулостимулюючої активності емульгелю, що призначений для корекції андрогенної алопеції. Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017. № 28. С. 506-513.

**4. Впроваджено:** в навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, у лекційний курс при вивченні тем «М'які лікарські форми», «Екстракційні препарати».

**5. Термін впровадження:** лютий 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 технології ліків		

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків,  
д. фарм. н., проф.



Грошовий Т. А.

## Додаток Ж.5

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького  
чл. кор. НАМН України М.Р. Ржегоцький

«05» \_\_\_\_\_ 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і дослідження лікувально-косметичного засобу для профілактики і лікування андрогенної алопеції.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; ас. І.О. Ярема, доц. М.І. Федоровська.

**3. Джерела інформації:**

3.1. Ярема І. О., Федоровська М. І. Розробка складу емульсійної основи при створенні лікарського косметичного засобу для застосування при андрогенній алопеції. *Вісник фармації*. 2014. №2 (78). С. 15-19.

3.2. Ярема І.О., Федоровська М.І., Половко Н.П. Розроблення технології емульгелю з екстрактом пальми сабаль та настійкою софори японської для лікування андрогенної алопеції. *Фармацевтичний журнал*. 2016. №5. С. 50-56.

3.3. Ярема І.О. Федоровська М.І., Антимис О.В. Дослідження фолікулостимулюючої активності емульгелю, що призначений для корекції андрогенної алопеції. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2017. № 28. С. 506-513.

**4. Впроваджено:** в навчальний процес на кафедрі технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, у лекційний курс при вивченні тем «М'які лікарські форми», «Екстракційні препарати».

**5. Термін впровадження:** з 9.01. 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 технології ліків		

Відповідальні за впровадження:

Доцент кафедри технології ліків і біофармації  
ЛНМУ імені Данила Галицького

 К.Ф. Ващенко

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації  
ЛНМУ імені Данила Галицького, доцент

 С.Б. Білоус

## Додаток Ж.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор  
з наукової роботи та інновацій  
Національного медичного  
університету імені О. О.

Богомольця,  
д. мед. н., проф. С. В. Земсков

2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і дослідження лікувально-косметичного засобу для профілактики і лікування андрогенної алопеції.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; ас. І. О. Ярема, доц. М. І. Федоровська.

**3. Джерела інформації:**

3.1. Ярема І.О., Федоровська М. І. Розробка складу емульсійної основи при створенні лікарського косметичного засобу для застосування при андрогенній алопеції. Вісник фармації. 2014. №2 (78). С. 15-19.

3.2. Ярема І. О., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Обґрунтування вибору антимікробних консервантів при розробці препаратів для місцевого лікування андрогенної алопеції. Одеський медичний журнал. 2016. №2 (154). С. 20-24.

3.3. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Розроблення технології емульгелю з екстрактом пальми сабаль та настойкою софори японської для лікування андрогенної алопеції. Фармацевтичний журнал. 2016. №5. С. 50-56.

**4. Впроваджено:** У навчальний та науковий процес кафедри аптечної та промислової технології ліків за темою «Виробництво м'яких лікарських засобів», «Екстракційні препарати» (протокол засідання кафедри №2 від 10.02.2020 р.).

**5. Термін впровадження:** 2019-2020 н.р.

**6. Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувачка кафедри аптечної та промислової технології ліків  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця, д. фарм. н., доц.



Ж. М. Полова

## Додаток 3

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

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

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

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

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

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

## Продовж. дод. 3

6. Контроль якості емульгелю «Флавоesterol», призначеного для профілактики і лікування андрогенної алопеції / І. О. Ярема, М. І. Федоровська, Н. П. Половко, В. О. Грудько. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 1 (61). С. 14–21. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

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

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

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

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

## Продовж. дод. 3

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

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

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

14. Федоровська М. І., Ярема І. О. Маркетингові дослідження ринку лікарських та косметичних засобів для застосування при різних формах алопеції. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матер. II міжнародної наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 27–28 берез. 2014 р. Х. : НФаУ, 2014. С. 233–235. (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації*).

## Продовж. дод. 3

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

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

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

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

## Продовж. дод. 3

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

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

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

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



## Додаток К

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. III Всеукраїнська науково-практична конференція «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012, форма участі – публікація тез).
2. 82-а Науково-практична конференція студентів і молодих вчених з міжнародною участю (Івано-Франківськ, 2013, форма участі – публікація тез).
3. V Науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013, форма участі – публікація тез; усна доповідь).
4. I Науково-практична конференція молодих учених і аспірантів «Молодые учёные и фармация XXI века» (Москва, 2013, форма участі – публікація статті).
5. II Міжнародна науково-практична Internet-конференція «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2014, форма участі – публікація тез).
6. IV Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014, форма участі – публікація тез).
7. Міжнародна науково-практична конференція «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.» (Одеса, 2015, форма участі – публікація тез).
8. Науково-практична регіональна конференція «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні» (Івано-Франківськ, 2016, форма участі – публікація тез).
9. VII Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 2016, форма участі – публікація тез).

Продовж. дод. К

10. VIII Науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2020, форма участі – публікація тез).

Додаток Л

Результати визначення показників якості емульгелю під час зберігання

Термін зберігання, місяці	Опис	Ідентифікація					Кількісне визначення		рН	Одно-рідність	Колоїдна стабільність	Термо-стабільність	Мікробіологічна чистота
		СЯН		ПСЕС			СЯН	ПСЕС					
Вимоги МКЯ	Емульгель – однорідна маса жовто-зеленого кольору кремоподібної консистенції з характерним запахом ефірної олії лаванди.	З р-ном FeCl <sub>3</sub> має утвор. чорно-зелене забарвл.	З р-ном NaOH розв. має утвор. інтенсивно жовте забарвл.	Абсорбц. спектр р-ну в діапаз. (390-470) нм має макс. за довж. хвилі (425-427) нм	З крист. ваніліну та H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> на межі 2-х шарів має з'яв. жовто-зелене кільце, яке перех. у черв.-фіол.	Абсорбц. спектр р-ну в діапазоні (230-400) нм має мати макс. за довж. хвилі (311±2) нм	Сума флавоноїдів у перерахунку на рутин (0,74-1,10) мг/г	Сума стероїдних сполук у перерах. на β-амірин (1,73-2,59) мг/г	4,5 – 6,5	Мас бути однорідним	Мас бути стабільн.	Мас бути стабільн.	У 1 г ЛКЗ не > 100 аеробних бактерій і грибів сумарно; відсутні <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>S.aureus</i>
<b>Показники якості зразків, що зберігалися за температури (5 ± 3) °C</b>													
Свіжо-виготовл. емульгель	Відповідає	Відпов.	Відпов.	Відпов.	Відпов.	Відпов.	0,91 ± 0,013	2,16±0,025	5,26 ± 0,05	Однорідн.	Стабільний	Стабільний	Відповідає
6	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	0,91 ± 0,018	2,15±0,031	5,35 ± 0,04	-//-	-//-	-//-	-//-
12	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	0,91 ± 0,014	2,10±0,025	5,29 ± 0,07	-//-	-//-	-//-	-//-
18	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	0,90 ± 0,015	2,14±0,027	5,31 ± 0,06	-//-	-//-	-//-	-//-
24	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	0,91 ± 0,018	2,15±0,023	5,30 ± 0,04	-//-	-//-	-//-	-//-
27	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	0,90 ± 0,016	2,13±0,021	5,26 ± 0,07	-//-	-//-	-//-	-//-
<b>Показники якості зразків, що зберігалися за температури (25 ± 2) °C</b>													
Свіжо-виготовл. емульгель	Відповідає	Відпов.	Відпов.	Відпов.	Відпов.	Відпов.	0,92±0,020	2,17±0,020	5,30 ± 0,08	Однорідн.	Стабільний	Стабільний	Відповідає
6	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	0,90±0,017	2,15±0,022	5,23 ± 0,06	-//-	-//-	-//-	-//-
12	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	0,91±0,020	2,14±0,030	5,28 ± 0,07	-//-	-//-	-//-	-//-
18	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	0,90±0,026	2,15±0,025	5,32 ± 0,06	-//-	-//-	-//-	-//-
24	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	0,90±0,017	2,14±0,037	5,27 ± 0,08	-//-	-//-	-//-	-//-
27	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	-//-	0,91±0,020	2,14±0,030	5,29 ± 0,07	-//-	-//-	-//-	-//-