

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра аптечної та промислової технології ліків

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«РОЗРОБКА КРЕМУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО**
ВИГОТОВЛЕННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ДРІБНОТОЧКОВОМУ
КЕРАТОЛІЗІ»

Виконала: здобувач вищої освіти 3 курсу, групи 118Б2Б
напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація, промислова фармація»
Татарчук Марія Іванівна

Керівник: к. фарм. н. Буткевич Т. А.

Рецензент: к.фарм.н., доцент Костюк І.А.

Київ-2024 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
Розділ 1. ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ПОТОВИХ ЗАЛОЗ. РІЗНОВИДИ ГІПЕРГІДРОЗУ (огляд літератури).....	7
1.1. Гіпергідроз: огляд захворювання.....	7
1.2. Дрібноточковий кератоліз як ускладнення гіпергідрозу стоп.....	10
1.3. Використання ефірної олії лемонграсу.....	12
Висновки до розділу 1.....	15
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ, ВИКОРИСТАНІ У РОБОТІ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	16
Висновки до розділу 2.....	18
Розділ 3. РОЗРОБКА КРЕМУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ДРІБНОТОЧКОВОМУ КЕРАТОЛІЗІ.....	19
Висновки до розділу 3.....	30
ВИСНОВКИ.....	31
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	32
ДОДАТКИ.....	37
SUMMARY.....	40

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГЛБ	-	Гідрофільно-ліпофільний баланс
ДТК	-	Дрібноточковий кератоліз
ЕО	-	Ефірна олія
ЛЗ	-	Лікарський засіб
о/в	-	Олія у воді
DLQI	-	Дерматологічний індекс якості життя

ВСТУП

Актуальність теми. Дрібноточковий кератоліз є поширеною бактеріальною інфекцією, яка вражає поверхневий шар шкіри. На сьогоднішній день факторами ризику розвитку цього захворювання є гіпергідроз, ожиріння, цукровий діабет, імунодефіцитні стани, інтенсивне спортивне навантаження (характеризується підвищеним потовиділенням), носіння гумового взуття (фермери та інші спеціалісти, що потребують гумового взуття у своїй роботі), перебування у місцевості з високою вологістю при неможливості регулярної гігієни стоп та зміни шкарпеток і взуття (військові), моряки, шахтарі. Збудниками захворювання є грампозитивних ниткоподібні, кокоподібні та спороутворюючі бактерії. Основним лікуванням є нашкірне застосування препаратів антибіотиків. Проте, зважаючи на можливий розвиток резистентності до антибіотиків (при частих рецидивах), використання ефірних олій, які володіють значними антибактеріальними властивостями, є актуальним. Однією із таких ефірних олій є ефірна олія *Cymbopogon citratus* (лемонграсу), яка володіє доведеною інгібуючою здатністю саме проти трьох основних збудників дрібноточкового кератолізу. Як поверхнева шкірна інфекція, дрібноточковий кератоліз підлягає лікуванню місцевими засобами, тому вважаємо актуальною розробку крему екстемпорального виготовлення із ефірною олією лемонграсу для терапії цього патологічного стану.

Мета і завдання дослідження. Метою випускної кваліфікаційної роботи було обґрунтувати вибір співвідношення емульгаторів та температури змішування олійної і водної фаз, дослідити їхній вплив на стабільність емульсійного крему типу о/в для застосування при дрібноточковому кератолізі.

Завдання експериментального дослідження:

- 1) Проаналізувати джерела літератури (наукових публікацій вчених) щодо опису та короткої характеристики дерматологічного захворювання

дрібноточкового кератолізу, як ускладнення гіпергідрозу стоп.

- 2) Обрати допоміжні речовини, для формування олійної і водної фаз емульсійного крему типу о/в.
- 3) Визначити фактори, що мають вплив на одержання стабільної системи лікарської форми.
- 4) Розробити та запропонувати рецептуру емульсійного крему типу о/в для застосування при дрібноточковому кератолізі, та його технологію екстемпорального виготовлення.

Об'єкти дослідження – інформаційні джерела наукової тематики, складові олійної фази (олія Ши, карнаубський віск, олія персикових кісточок), вода очищена, емульгатори (полісорбат 80 та Span 80), співемульгатор (спирт цетилстеариловий), ефірна олія лемонграсу, експериментальні зразки крему.

Предмет дослідження – експериментальна розробка крему екстемпорального виготовлення для застосування при дрібноточковому кератолізі.

Використано такі методи під час здійснення наукового дослідження: аналіз та узагальнення джерел інформації; визначення термічної стабільності, оптична мікроскопія.

Новизна та значення одержаних результатів. Запропоновано рецептуру емульсійного крему типу о/в, що містить ефірну олію лемонграсу, для застосування при дрібноточковому кератолізі. Експериментально обґрунтовано співвідношення обраних емульгаторів та температуру емульгування фаз крему. Технологія лікарської форми є відтворюваною в умовах екстемпорального виготовлення.

Апробація результатів дослідження. Деякі відомості, що наведено у цій випускній кваліфікаційній роботі було обговорено на таких наукових заходах: III Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні

та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (24.11.23 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (19-20.12.23 р.).

Публікації. Оpubліковано 2 тези доповідей.

Структура роботи. Випускню кваліфікаційну роботу викладено на 41 сторінках, вона включає 4 таблиці та 5 рисунків; складається зі вступу, 3 розділів, висновків до розділів, загальних висновків, а також списку використаних джерел літератури (37 посилань) і додатків, має summary англійською мовою.

РОЗДІЛ 1

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ПОТОВИХ ЗАЛОЗ. РІЗНОВИДИ ГІПЕРГІДРОЗУ (огляд літератури)

1.1 Гіпергідроз: огляд захворювання

Потовиділення – це фізіологічний стан, необхідний для здійснення процесів терморегуляції організму, виведення продуктів життєдіяльності та захисту від бактерій [2].

Гіпергідроз – патологічний стан, який характеризується надмірним потовиділенням, що перевищує фізіологічну потребу людського організму для здійснення функції терморегуляції, і має часті рецидиви [2, 18, 32, 33].

Цей стан призводить до соціальної тривожності (внаслідок можливості забруднення одягу / появи неприємного запаху), погіршення якості життя хворого, загострення перебігу шкірних захворювань [2, 8, 13]. Постійна наявність вологи на поверхні шкіри може призвести до її мацерації, що підвищує ризик виникнення епідермофітії стоп, а у складніших випадках бактеріальної інфекції або точкового кератолізу [13].

Вказують, що стан гіпергідрозу впливає на вибір одягу (матеріал, колір, фасон) та взуття (уникнення відкритого взуття), проведення вільного часу (вид спортивних занять, періодичність, місце проведення; читання книжок, газет, журналів при гіпергідрозі долонь), реалізацію повсякденних рутинних справ (повертання дверної ручки, відкриття банки, робота із ручними інструментами та кухонними ножами), прибирання, робота в саду, виконання будь яких активностей на вулиці влітку, роботу із сенсорними гаджетами (мобільні телефони, планшети, ноутбуки, екрани тощо) [10].

Так, у літературі наявні дані проведених опитувань, щодо впливу стану гіпергідрозу на різні функціональні сфери життя людини. Повідомлялося, про відзначення хворми зниження життєвого тону, обмеження в роботі,

соціальному житті, стосунках з чоловіком / дружиною, помірний або тяжкий емоційний вплив (депресія, відчуття нещастя, зниження впевненості у собі) [10]. Деякі дослідження з використанням індексу DLQI (дерматологічний індекс якості життя, який інтерпретується наступним чином: чим вищим є вказаний індекс, тим більшим є порушення певних сфер життя людини) показали, що гіпергідроз має від помірного (індекс DLQI від 8,8 для гіпергідрозу долонь) до дуже великого впливу (індекс DLQI до 14 для гіпергідрозу пахв) на життя пацієнта [10, 11, 16, 19, 26].

Гіпергідроз може бути первинним або вторинним.

Первинний гіпергідроз – це надмірне потовиділення, яке є двостороннім, симетричним і не має відомої причини, уражає 0,6-5 % населення. Він переважно вражає такі ділянки, як пахви, долоні, підшви ніг, обличчя, зрідка шкіру голови або пахові складки, де у найбільшій кількості розташовані екринні потові залози [7, 18, 32]. Понад 90 % випадків діагностованого гіпергідрозу є первинними, більше половини з них є гіпергідрозом пахв [18]. Саме вони пов'язані з нервовими волокнами вегетативної нервової системи і активуються ацетилхоліном. Надмірне потовиділення при первинному гіпергідрозі спричинене аномальним підвищенням активності симпатичної нервової системи, що впливає на екринні потові залози. Люди з первинним гіпергідрозом, як правило, мають більш високий рівень потовиділення і перебільшену реакцію на повсякденні тригерні фактори впливу (сильні емоції, фізичне навантаження тощо) [18]. Первинний гіпергідроз може бути аутосомно-домінантним генетичним захворюванням (має сімейний анамнез у 25-50 % випадків), яке передусім вражає молодих людей віком від 18 до 39 років [2, 13, 30].

Вторинний гіпергідроз може бути як локалізованим, так і генералізованим, і його провокує основне захворювання або вживання певних лікарських засобів (ЛЗ). До факторів, що провокують надмірне потовиділення належать: вживання алкоголю та психоактивних речовин,

розлади ендокринної системи (цукровий діабет, тиреотоксикоз, гіпоглікемія тощо), неврологічні (хвороба Паркінсона) та психічні (соціальна тривожність) захворювання, хронічні обструктивні захворювання легень (у тому числі гостра легенева недостатність), серцева недостатність, туберкульоз, деякі злоякісні новоутворення. Вживання деяких антидепресантів (флуоксетин, венлафаксин), холіноблокаторів (пілокарпін), гіпоглікемічних ЛЗ (інсулін, сульфонілсечовина), ніацину, силденафілу тощо спричиняє розвиток вторинного гіпергідрозу [18].

Опитування проведене Міжнародним товариством гіпергідрозу у 2018 році показало, що майже половина опитаних пацієнтів страждали 10 і більше років на захворювання, намагалися впоратися самостійно із його проявами (частий душ, носіння із собою запасного одягу, рушників тощо) перш ніж звернутися до лікаря-дерматолога з метою призначення терапії [6].

Лікування гіпергідрозу визначається у залежності від його типу, місцю локалізації, а також гостроти перебігу захворювання. Існує певна кількість варіантів лікування, як нашкірної аплікації, перорального введення, так і парентерального застосування, і навіть хірургічного втручання. Перед лікарем-дерматологом лежить завдання обрати відповідну методику у залежності від оцінки ступеню тяжкості гіпергідрозу, адже основним завданням терапії є покращення якості життя хворого [9].

При помірному потовиділенню рекомендують нашкірне використання 20 % алюмінію хлориду, у разі недостатності – ін'єкційне введення ботуліну токсину А, застосування методів іонофорезу. При гострому перебігу використовують комбінацію нашкірного та ін'єкційного ЛЗ. Також показаною є терапія пероральними антихолінергічними ЛЗ, і якщо способи лікування не дали результату то можливим є проведення хірургічного втручання – здійснення симпатичної енервації (рис. 1.1) [9, 18, 21, 32, 34].

ЛІКУВАННЯ ГІПЕРГІДРОЗУ		ЗОНИ НАНЕСЕННЯ / ВПЛИВУ
НАШКІРНЕ / ІН'ЄКЦІЙНЕ ВВЕДЕННЯ	АНТИХОЛІНЕРГІЧНІ ЛЗ	
Алюмінію хлорид / нашкірне застосування	Тозилат глікопіронію (тканина просочена), 2,4 % Серветки / ватні диски з глікопіролатом, 2% та 4%	
Ботуліну токсин А / нашкірне застосування Ботуліну токсин А / ін'єкційне введення	Оксибутиніну хлорид, 10 % гель Оксибутинін і мантелін пероральний	
ПРИСТРОЇ, ПРИЗНАЧЕНІ ДЛЯ ПОШКОДЖЕННЯ АБО ВПЛИВУ НА ЕККРИННІ ЗАЛОЗИ	Фракціонований мікроголковий радіочастотний вплив Лонтофорез (вода) Іонофорез (сухий) Лазер Ліпосакційний кюретаж Мікрофокусований ультразвуковий вплив	

Рис. 1.1. Можливі варіанти лікування гіпергідрозу за Stuart et al. (2020) [33]

1.2 Дрібноточковий кератоліз як ускладнення гіпергідрозу стоп

Дрібноточковий (точковий) кератоліз (ДТК) є поширеною бактеріальною інфекцією, яка вражає поверхневий шар шкіри. Клінічно ДТК визначається наявністю множинних кратероподібних ямок, які зливаються, утворюючи ерозивні ділянки неправильної форми та різного розміру (діаметр ямок від 0,5 до 7 мм, глибина від 1 до 2 мм) на ділянках стопи (як правило) [1, 4, 23, 29]. Цей стан додатково характеризується появою неприємного запаху, вологою, розм'якшеною поверхнею ураження [23]. Збудниками ДТК є грампозитивних ниткоподібні та кокоподібні бактерії: *Corynebacterium spp*, *Micrococcus sedentarius*, *Dermatophilus congolensis*, *Streptomyces*, та *Actinomyces keratolytica*, які створюють крихітні тунелі в роговому шарі шкіри [1, 14, 15, 29]. У 2021 році було доведено етіологічну роль

грампозитивної спороутворюючої бактерії *Bacillus thuringiensis* у розвитку ДТК [27].

При високій вологості та наявності тепла, бактерії, розмножуються і виробляють позаклітинні протеази. Ці ферменти дозволяють їм розщеплювати кератин і розчиняти зовнішній шар шкіри стопи, що призводить до утворення характерних тунелеподібних ямок або кратерів [25]. Неприємний запах виникає через наявність сполук сірки (тіоли, сульфіді, тіоетери), які виробляються бактеріями *Corynebacterium spp*, *Micrococcus sedentarius*, *Dermatophilus congolensis*, *Streptomyces* та ін. [4, 25].

Саме підвищена вологість є провокуючим та обтяжуючим фактором розвитку захворювання, досить часто саме пацієнти із гіпергідрозом стоп звертаються до лікаря-дерматолога з метою корекції стану ДТК [1, 17, 24].

На сьогоднішній день факторами ризику розвитку ДТК є інтенсивне спортивне навантаження (характеризується підвищеним потовиділенням), носіння гумового взуття (фермери та інші спеціалісти, що потребують гумового взуття у своїй роботі), перебування у місцевості з високою вологістю при неможливості регулярної гігієни стоп та зміни шкарпеток і взуття (військові), моряки, шахтарі [4, 28]. Також ожиріння, цукровий діабет та імунодефіцитні стани є факторами ризику розвитку ДТК [25]

Інтенсивний неприємний запах ніг, спричинений ДТК, може бути (і є) соціально неприйнятним, що негативно впливає на загальну якість життя хворого. ДТК може спричиняти вторинний біль у стопах та обмежувати їхню функцію [20].

Під час аналізу літературних джерел нами було знайдено невелику кількість публікації опису клінічних випадків. Усі вони показують лікування, основою якого є використання місцевих антибіотиків, таких як кліндаміцин, еритроміцин, фузидова кислота і мупіроцин [5, 15, 17, 23, 24]. Терапевтична ефективність обмежується поширенням антибіотикорезистентності серед бактерій [28]. Зовнішнє застосування препаратів на основі бензоїл перексиду

також розглядають як альтернативу антибіотикам [14]. Автори вказують на обов'язкове поєднання місцевої терапії із гігієнічними процедурами, та засобами, які зменшують потовиділення [5, 15, 23].

1.3 Використання ефірної олії лемонграсу

Потенційним підходом до боротьби зі стійкістю до антибіотиків є використання ефірних олій (ЕО), які володіють значними антибактеріальними властивостями. ЕО, отримані з ароматичних рослин, складаються з величезної кількості компонентів у різних концентраціях (від 20-70 % до зовсім незначного кількісного вмісту) [29].

Лемонграс (*Cymbopogon (C.) citratus*) належить до родини Poaceae (Губоцвіті) (рис. 1.2).



Рис. 1.2. *Cymbopogon citratus*

Це ароматична, трав'яниста багаторічна лікарська рослина, поширена у південній та центральній частині США та інших тропічних регіонах світу [12, 20, 22], яка є джерелом ЕО, що здатна проявляти протигрибкову, антибактеріальну, протипротозойну, протизапальну, антиканцерогенну, антиоксидантну, протиревматичну та кардіопротекторну активності [12, 22].

Як лікарську рослинну сировину для одержання ЕО *C. citratus* використовують листя [22].

Основними компонентами ЕО лемонграсу є цитраль, мікрен, генаріол, цитронеллол (цимбопогонол і цимбопогон) та α -оксібисаболен [22].

ЕО *C. citratus* містить α -цитраль (гераніал) та β -цитраль (нерал), які є найбільш активними антибактеріальними складовими, володіють бактеріоцидною дією проти грампозитивних та грамнегативних бактерій [20, 22, 31].

Schweitzer et al. (2022) здійснили експериментальне дослідження по вивченню антибактеріальної активності *C. citratus* проти етіологічних збудників ДТК. Було доведено, що ЕО лемонграсу мала високу інгібуючу активність проти штамів *Bacillus thuringiensis*, *Dermatophilus congolensis* та *Micrococcus sedentarius* [29].

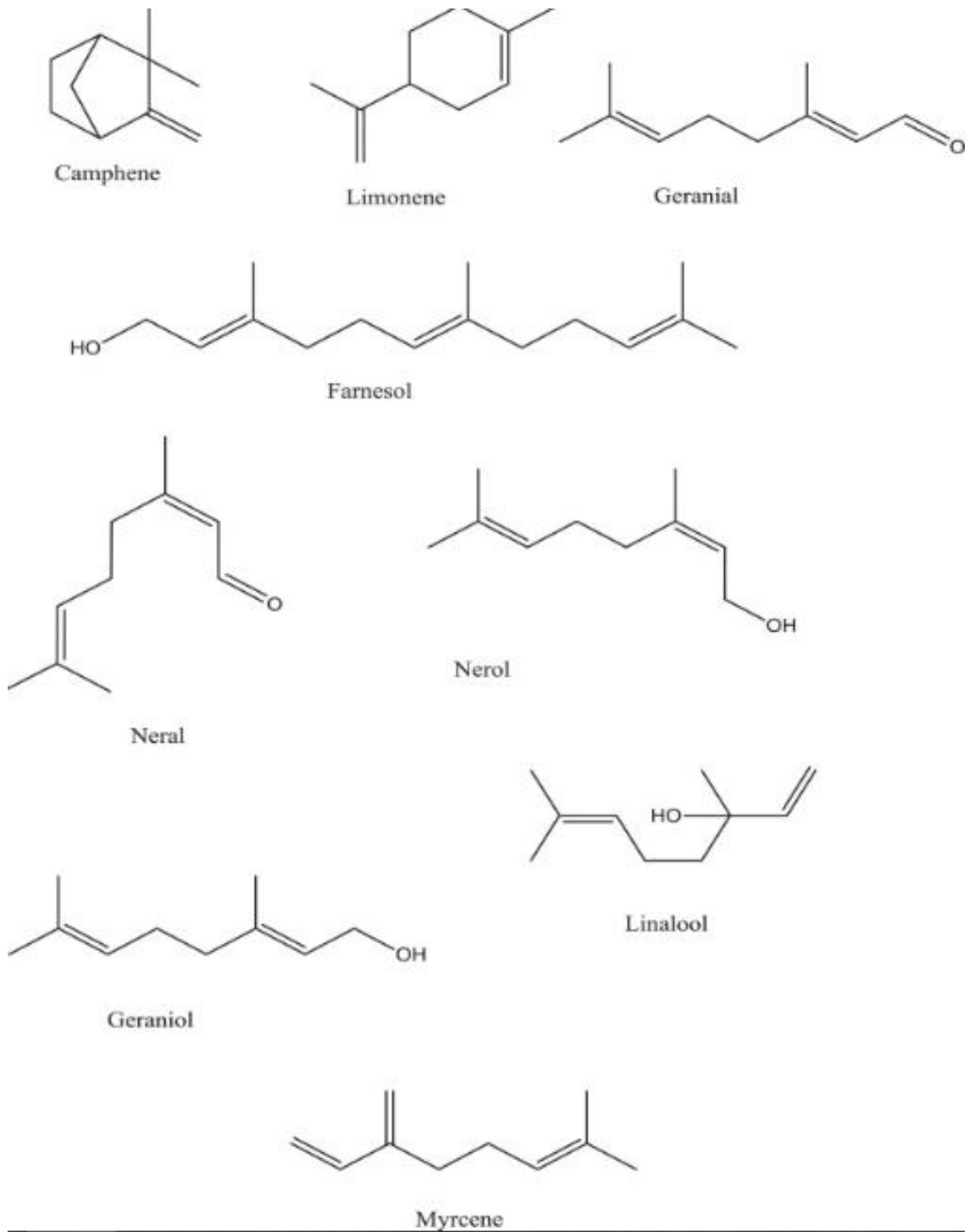


Рис. 1.3. Основні компоненти ЕО лемонграсу за Oladeji et al. (2019)

[22]

Висновки до розділу 1:

1. Порушення нормальної функції роботи потових залоз призводить до розвитку захворювання – гіпергідрозу, що спричиняє погіршення якості життя хворого, а також загострення перебігу шкірних захворювань.
2. ДТК є поширеною бактеріальною інфекцією, яка вражає поверхневий шар шкіри стоп, і є одним із можливих ускладнень гіпергідрозу.
3. ЕО лемонграсу володіє високою інгібуючою активністю проти штамів збудників ДТК.

Деякі відомості, що наведено у цьому розділі випускної кваліфікаційної роботи було опубліковано на наукових заходах [36, 37].

1. Tatarchuk M.I., Butkevych T.A. Prospects for the development of a semi-solid dosage form for the treatment of pitted keratolysis. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.)*. Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 201-203.

2. Tatarchuk M., Polova Zh., Butkevych T. Obtaining of emulsion cream with essential oil of *Cymbopogon citratus* formulations. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ)*. Київ, 2023. С.307-308.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ, ВИКОРИСТАНІ У РОБОТІ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для створення композиції у вигляді емульсійного крему типу олія у воді (о/в), придатного для екстемпорального виготовлення, обирали складові компоненти, що дозволені для використання у складі ЛЗ, не потребують особливих умов зберігання, є доступними.

Основу крему формують:

- олійна фаза – представлена олією Ши, карнаубським воском та олією персикових кісточок,
- водна фаза – є водним розчином гідрофобного емульгатора (Span 80),
- спирт цетилстеариловий введено до рецептури як загущувач та стабілізатор емульсійної дисперсної системи,
- полісорбат 80 – гідрофільний емульгатор.

Ефірну олію лемонграсу використовували як джерело біологічно активних речовин.

Емульсійний крем типу о/в було отримано при змішування двох систем: емульгатор Span 80 у теплій воді очищеній (температура від 40 до 80 °С), полісорбат 80 та олія Ши + олія персикових кісточок + карнаубський віск + цетилстеариловий спирт (розплавлені разом).

Емульгування проводили за двох температурних режимів: 40 °С та 80 °С температури окремих сумішей.

Змішування олійної та водної фаз здійснювали з використанням лабораторного міні-міксеру зі швидкістю обертання мішалки 2000 об/хв. до повного охолодження суміші.

Також змінювали співвідношення гідрофільного (полісорбат 80) та гідрофобного (Span 80) емульгаторів, таким чином варіюючи значення гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) суміші емульгаторів.

Ефірну олію вводили у систему відразу перед змішуванням (для 1 та 3-го експериментальних зразків), та після охолодження суміші до 40 °С (для 2 та 4 експериментальних зразків).

Отже, було приготовано 4 експериментальні зразки емульсійних кремів: у двох різних співвідношеннях емульгаторів та одержані при двох різних температурах емульгування сумішей (змішування олійної та водної фаз).

Якість емульсійних кремів оцінювали візуально за їхньою стабільністю при зберіганні у щільно закупореному контейнері за температури 18 °С протягом 2 тижнів, спостерігали за можливістю розшарування лікарської форми, термічною стабільністю.

Також зразки кремів підлягали мікроскопічному аналізу (з метою визначення однорідності розподілу олійної дисперсної фази у водному дисперсійному середовищі).

Висновки до розділу 2

1. Для одержання емульсійного крему типу о/в використовували наступні компоненти: вода очищена, олія Ши, олія персикових кісточок, карнаубський віск, полісорбат 80, Span 80, спирт цетилстеариловий, ЕО лемонграсу.

2. Експериментальні зразки емульсійних кремів готували у двох різних співвідношеннях гідрофільного та гідрофобного емульгаторів, та отримували їх при двох різних температурах емульгування сумішей.

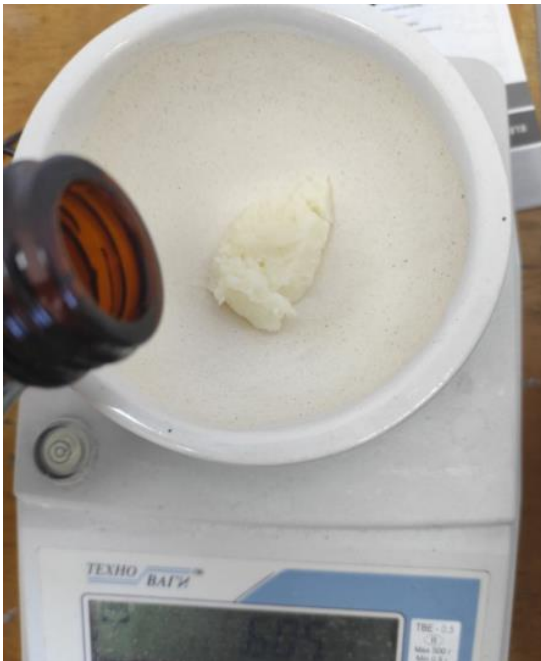
Деякі відомості, що наведено у цьому розділі випускної кваліфікаційної роботи було опубліковано на наукових заходах [37]:

1. Tatarchuk M., Polova Zh., Butkevych T. Obtaining of emulsion cream with essential oil of *Cymbopogon citratus* formulations. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ). Київ, 2023. С.307-308.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА КРЕМУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ДРІБНОТОЧКОВОМУ КЕРАТОЛІЗІ

Приготування екстемпорального емульсійного крему типу о/в для застосування при дрібноточковому кератолізі стоп здійснювали наступним чином:



1. На електронних вагах зтарували фарфорову ступку та відважували у неї розраховану кількість олії Ши.



2. Додавали олію персикових кісточок.



3. Відважували карнаубський віск та необхідну кількість полісорбату 80.



4. Додавали розраховану кількість спирту цетилстеарилового.



5. Ступку із компонентами олійної фази поміщали на нагріту водяну баню для розставлення та сплавляння компонентів.



6. Воду очищену нагрівали на водяній бані та диспергували у ній Span 80.



7. Водну та олійну фазу змішували між собою (проводили емульгування суміші) за допомогою лабораторного міні-міксеру.



8. Додавали ефірну олію лемонграсу за температури 40 °С.

9. Одержували емульсійний крем.



10. Приготований емульсійний крем після повного охолодження.



Теоретичні аспекти використання системи ГЛБ надають дані щодо доцільності застосування двох типів емульгаторів (гідрофільного та гідрофобного), які мають протилежні – високе та низьке – значення ГЛБ [3, 35].

ГЛБ суміші емульгаторів розраховували за формулою:

$$\text{ГЛБ}_{\text{заг.}} = (\text{ГЛБ полісорбату 80} * \% \text{ вміст полісорбату 80} + \text{ГЛБ Span 80} * \% \text{ вміст Span 80}) / 100$$

$$2. \text{ГЛБ}_{\text{заг.1}} = 15,0 * 0,9 + 4,3 * 0,1 = 13,93$$

$$3. \text{ГЛБ}_{\text{заг.2}} = 15,0 * 0,7 + 4,3 * 0,3 = 11,79$$

Складові емульсійного крему типу о/в наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Інгредієнти, що були використанні під час приготування емульсійного крему типу о/в для застосування при дрібноточковому кератолізі (з розрахунку на 50,0 крему)

Призначення	Інгредієнти							
	Олійна фаза			Загущувач / стабілізатор	Емульгатори		Розчинник / водна фаза	Носій БАР
Експериментальні зразки	Олія Ши, г	Карнаубський віск, г	Олія персикових кісточок, г	Спирт цетилстеариловий, г	Полісорбат 80, г	Span 80, г	Вода очищена, г	Ефірна олія лемонграсу, г
Зразок № 1 (емульгування за t 40 °C)	3,0	3,0	10,0	1,0	4,5	0,5	27,1	0,9
Зразок № 2 (емульгування за t 80 °C)	3,0	3,0	10,0	1,0	4,5	0,5	27,1	0,9
Зразок № 3 (емульгування за t 40 °C)	3,0	3,0	10,0	1,0	3,5	1,5	27,1	0,9
Зразок № 4 (емульгування за t 80 °C)	3,0	3,0	10,0	1,0	3,5	1,5	27,1	0,9

У таблиці 3.2. наведено розраховані ГЛБ для досліджуваних експериментальних зразків.

Таблиця 3.2

Розрахований гідрофільно-ліпофільний баланс для експериментальних зразків емульсійного крему типу о/в для застосування при дрібноточковому кератолізі

Експериментальні зразки	Співвідношення суміші емульгаторів (полісорбат 80:Span 80)	Розрахований ГЛБ суміші емульгаторів
Зразок № 1 (емульгування за t 40 °C)	9:1	13,93
Зразок № 2 (емульгування за t 80 °C)	9:1	13,93
Зразок № 3 (емульгування за t 40 °C)	7:3	11,79
Зразок № 4 (емульгування за t 80 °C)	7:3	11,79

Отже, було приготовано емульсійні креми із 10 % вмістом сушіші гідрофільного та гідрофобного емульгаторів у співвідношеннях 9:1 (полісорбат 80:Span 80) та 7:3 (полісорбат 80:Span 80). Вони підлягали емульгуванню за двох різних температур кожен: 40 °C та 80 °C.

Отримані зразки емульсійного крему зберігалися протягом двох тижнів у герметично закупореному прозорому та безбарвному контейнері за температури 18 °C, що дало змогу оцінити їхню стабільність (табл. 3.3).

**Стабільність експериментальних зразків емульсійного крему типу о/в
для застосування при дрібноточковому кератолізі при зберіганні
протягом двох тижнів за температури 18 °С**

Експериментальні зразки	Наявність («+») та відсутність («-») розшарування
Зразок № 1 (емульгування за t 40 °С)	+
Зразок № 2 (емульгування за t 80 °С)	+
Зразок № 3 (емульгування за t 40 °С)	-
Зразок № 4 (емульгування за t 80 °С)	-

При визначеному значенні ГЛБ суміші емульгаторів вище 13 утворювалися нестабільні макроемульсійні системи, які демонстрували розшарування через тиждень зберігання (рис. 3.1).



Рис 3.1. Експериментальний зразок № 1 емульсійного крему типу о/в, отриманий при емульгуванні за температури 40 °С через 1 тиждень зберігання

Експериментальні зразки емульсійного крему типу о/в, отримані при емульгуванні за температури 40 °С та 80 °С, що містили співвідношення гідрофільного та гідрофобного емульгаторів 7:3 піддавали аналізу показнику їхньої термічної стабільності (сумарне значення ГЛБ їхньої суміші становить 11,79). Проводили дослідження згідно із вимогами ГОСТ 29188.3-9, детально методика була описана Половою Ж. М. у своїй дисертаційній роботі [35]. Зразки витримували у термостаті протягом 1 доби за температури 45 °С, потім у холодильнику за температури 8 °С теж протягом 1 доби, і за кімнатної температури (20 °С) протягом 1 доби. Оцінку термічної стабільності проводили візуально-оптичним методом – спостерігали за появою ознак розшарування системи (табл. 3.4).

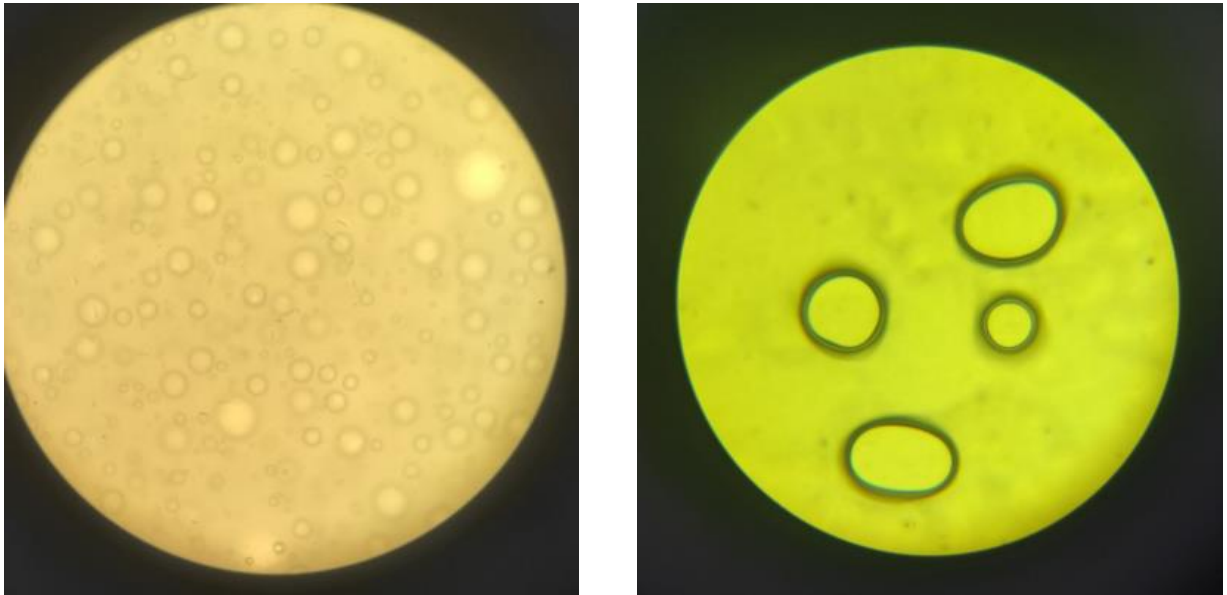
Таблиця 3.4

Термічна стабільність експериментальних зразків емульсійного крему типу о/в для застосування при дрібноточковому кератолізі

Експериментальні зразки	Наявність («+») та відсутність («-») розшарування
Зразок № 3 (емульгування за t 40 °С)	+
Зразок № 4 (емульгування за t 80 °С)	-

Експериментальний зразок емульсійного крему типу о/в, отриманий при емульгуванні водної та олійної фаз за температури 40 °С не витримував тесту на визначення його термічної стабільності.

Експериментальний зразок емульсійного крему типу о/в, отриманий при емульгуванні водної та олійної фаз за температури 80 °С було піддано мікроскопічному аналізу при збільшенні у 40 та 100 разів. Мікрофотографія наведена на рис. 3.2.



1

2

Рис 3.2. Мікрофотографія експериментального зразку № 4 емульсійного крему типу о/в, отриманого при емульгуванні за температури 80 °С (збільшення у 40 (1) та 100 разів (2))

Отже, відповідно отриманих результатів експерименту вважаємо, що наступний склад емульсійного крему типу о/в для застосування при дрібноточковому кератолізі є стабільним, легким у приготуванні з технологічної точки зору, містить доступні компоненти, та може бути відтвореним в умовах екстемпорального виробництва (рис.3.3.):

– Карнаубський віск	3,0
– Олія Ши	3,0
– Олія персикових кісточок	10,0
– Полісорбат 80	3,5
– Спирт цетилстеариловий	1,0
– Вода очищена	27,1
– Span 80	1,5
– Ефірна олія лемонграсу	0,9

Маса загальна: 50,0



Рис 3.2. Експериментальний зразок № 4 емульсійного крему типу о/в для застосування при дрібноточковому кератолізі

Висновки до розділу 3:

1. Одержання 4-х експериментальних зразків емульсійних кремів здійснювали при приготуванні рецептур із різним співвідношенням гідрофільного (полісорбат 80) та гідрофобного (Span 80) – 9:1 та 7:3. Змішування олійної та водної фаз здійснювали за температури 40 °С та 80 °С.

2. Експериментальні зразки № 1 та 2 (містили емульгатори у співвідношенні 9:1) розшарувалися через тиждень після приготування лікарської форми.

3. Експериментальний зразок емульсійного крему типу о/в, отриманий при емульгуванні водної та олійної фаз за температури 40 °С не витримував тесту на визначення його термічної стабільності.

4. Запропоновано склад емульсійного крему типу о/в, що містить співвідношення гідрофільного та гідрофобного емульгаторів 7:3, та отримують при емульгуванні суміші за температури 80 °С.

Деякі відомості, що наведено у цьому розділі випускної кваліфікаційної роботи було опубліковано на наукових заходах [36, 37].

1. Tatarchuk M.I., Butkevych T.A. Prospects for the development of a semi-solid dosage form for the treatment of pitted keratolysis. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.)*. Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 201-203.

2. Tatarchuk M., Polova Zh., Butkevych T. Obtaining of emulsion cream with essential oil of *Cymbopogon citratus* formulations. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ)*. Київ, 2023. С.307-308.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено аналіз джерел літератури (наукових публікацій іноземних вчених) щодо опису та короткої характеристики дерматологічного захворювання дрібноточкового кератолізу, як ускладнення гіпергідрозу стоп.
2. Обрано допоміжні речовини – складові олійної та водної фаз для отримання крему емульсійного типу о/в.
3. Визначено, що на стабільність лікарської форми має вплив співвідношення емульгаторів (стабільними є зразки, що містять полісорбат 80:Span 80 у співвідношенні 7:3), значення ГЛБ суміші емульгаторів (зразки є стабільними при ГЛБ суміші 11,79), та температура змішування олійної і водної фаз (емульгування за температури 80 °С дозволяло отримати стабільний зразок протягом періоду спостереження).
4. Запропоновано рецептуру емульсійного крему типу о/в, що містить EO лемонграсу, для застосування при дрібноточковому кератолізі, та його технологію екстемпорального виготовлення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Almeida Jr, H. L. D., Siqueira, R. N., Meireles, R. D. S., Rampon, G., Castro, L. A. S. D., & Silva, R. M. (2016). Pitted keratolysis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, *91*, 106-108.
2. Arora, G., Kassir, M., Patil, A., Sadeghi, P., Gold, M. H., Adatto, M., ... & Goldust, M. (2022). Treatment of Axillary hyperhidrosis. *Journal of cosmetic dermatology*, *21*(1), 62-70.
3. Bahloul, B., Lassoued, M. A., & Sfar, S. (2014). A novel approach for the development and optimization of self emulsifying drug delivery system using HLB and response surface methodology: application to fenofibrate encapsulation. *International journal of pharmaceutics*, *466*(1-2), 341-348.
4. Barankin, B., & Leung, A. K. (2018). Pitted keratolysis. *UpToDate*. [Accessed on December 15th, 2020] Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
5. Bristow, I. R., & Lee, Y. L. (2014). Pitted keratolysis: a clinical review. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, *104*(2), 177-182.
6. Glaser, D. A., Hebert, A., Pieretti, L., & Pariser, D. (2018). Understanding patient experience with hyperhidrosis: a national survey of 1,985 patients. *J Drugs Dermatol*, *17*(4), 392-396.
7. Hashmonai, M., Cameron, A. E., Connery, C. P., Perin, N., & Licht, P. B. (2017). The etiology of primary hyperhidrosis: a systematic review. *Clinical Autonomic Research*, *27*, 379-383.
8. Hasimoto, E. N., Cataneo, D. C., Reis, T. A. D., & Cataneo, A. J. M. (2018). Hyperhidrosis: prevalence and impact on quality of life. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, *44*, 292-298.

9. Hoorens, I., & Ongenae, K. (2012). Primary focal hyperhidrosis: current treatment options and a step-by-step approach. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26(1), 1-8.
10. Kamudoni, P., Mueller, B., Halford, J., Schouveller, A., Stacey, B., & Salek, M. S. (2017). The impact of hyperhidrosis on patients' daily life and quality of life: a qualitative investigation. *Health and quality of life outcomes*, 15, 1-10.
11. Kim, W. O., Kil, H. K., Yoon, K. B., & Yoo, J. H. (2010). Treatment of generalized hyperhidrosis with oxybutynin in post-menopausal patients.
12. Lawal, O. A., Ogundajo, A. L., Avoseh, N. O., & Ogunwande, I. A. (2017). *Cymbopogon citratus*. In *Medicinal spices and vegetables from Africa* (pp. 397-423). Academic Press.
13. Lenefsky, M., & Rice, Z. P. (2018). Hyperhidrosis and its impact on those living with it. *The American journal of managed care*, 24(23 Suppl), S491-S495.
14. Leung, A. K., & Barankin, B. (2015). Pitted keratolysis. *The Journal of Pediatrics*, 167(5), 1165.
15. Luís, T., Goicoechea, A., & García, M. (2021). Pitted Keratolysis. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, 79(3), 285-286.
16. Lupin, M., Hong, H. C. H., & O'Shaughnessy, K. F. (2014). Long-term efficacy and quality of life assessment for treatment of axillary hyperhidrosis with a microwave device. *Dermatologic Surgery*, 40(7), 805-807.
17. Makhecha, M., Dass, S., Singh, T., Gandhi, R., Yadav, T., & Rathod, D. (2017). Pitted keratolysis—a study of various clinical manifestations. *International Journal of Dermatology*, 56(11), 1154-1160.
18. McConaghy, J. R., & Fosselman, D. (2018). Hyperhidrosis: management options. *American Family Physician*, 97(11), 729-734.
19. Muller, C., Berensmeier, A., Hamm, H., Dirschka, T., Reich, K., Fischer, T., & Rzany, B. (2013). Efficacy and safety of methantheline bromide

- (Vagantin ((R))) in axillary and palmar hyperhidrosis: results from a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 27(10), 1278-84.
20. Naik, C. L., & Singh, G. (2007). Clinico epidemiological study of pitted keratolysis. *Indian Journal of Dermatology*, 52(1), 35-38.
21. Nawrocki, S., & Cha, J. (2019). The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: a comprehensive review: therapeutic options. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(3), 669-680.
22. Oladeji, O. S., Adelowo, F. E., Ayodele, D. T., & Odelade, K. A. (2019). Phytochemistry and pharmacological activities of *Cymbopogon citratus*: A review. *Scientific African*, 6, e00137.
23. Palaniappan, V., Murthy, A. B., & Karthikeyan, K. (2023). Pitted keratolysis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 11ad175.
24. Pranteda, G., Carlesimo, M., Pranteda, G., Abruzzese, C., Grimaldi, M., De Micco, S., ... & Bottoni, U. (2014). Pitted keratolysis, erythromycin, and hyperhidrosis. *Dermatologic Therapy*, 27(2), 101-104.
25. Rakholiya, M., Chauhan, B., Gondalia, S., & Kanojiya, D. A. (2022). Review on Pitted Keratolysis and Medicinal Herbs as an Antibacterial. *Gis science journal*. Volume 9, issue 5. P. 1453-1461.
26. Rosell, K., HyMNELIUS, K., & Swartling, C. (2013). Botulinum toxin type A and B improve quality of life in patients with axillary and palmar hyperhidrosis. *Acta dermato-venereologica*, 93(3), 335-339.
27. Schneider, G., Schweitzer, B., & Kovacs, T. (2021). *Bacillus thuringiensis*: A causative agent of pitted keratolysis. *Australasian Journal of Dermatology*, 62(4), e609-e611.
28. Schweitzer, B., Balázs, V. L., Molnár, S., Szögi-Tatár, B., Böszörményi, A., Palkovics, T., ... & Schneider, G. (2022). Antibacterial effect of lemongrass (*Cymbopogon citratus*) against the aetiological agents of pitted keratolysis. *Molecules*, 27(4), 1423.

29. Schweitzer, B., Balázs, V. L., Molnár, S., Szögi-Tatár, B., Böszörményi, A., Palkovics, T., ... & Schneider, G. (2022). Antibacterial effect of lemongrass (*Cymbopogon citratus*) against the aetiological agents of pitted keratolysis. *Molecules*, 27(4), 1423.
30. Shargall, Y., Spratt, E., & Zeldin, R. A. (2008). Hyperhidrosis: what is it and why does it occur?. *Thoracic Surgery Clinics*, 18(2), 125-132.
31. Soares, M. O., Alves, R. C., Pires, P. C., Oliveira, M. B. P., & Vinha, A. F. (2013). Angolan *Cymbopogon citratus* used for therapeutic benefits: Nutritional composition and influence of solvents in phytochemicals content and antioxidant activity of leaf extracts. *Food and chemical toxicology*, 60, 413-418.
32. Stashak, A. B., & Brewer, J. D. (2014). Management of hyperhidrosis. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 285-299.
33. Stuart, M. E., Strite, S. A., & Gillard, K. K. (2021). A systematic evidence-based review of treatments for primary hyperhidrosis. *Journal of drug assessment*, 10(1), 35-50.
34. Wechter, T., Feldman, S. R., & Taylor, S. L. (2019). The treatment of primary focal hyperhidrosis. *Skin therapy letter*, 24(1), 1-7.
35. Полова, Ж. М. (2019). Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології лікарських препаратів антимікробної дії для застосування у ветеринарії: дис. докт. фарм. н: 15.00.01. Харків, 2019. 574 с.
36. Tatarchuk M.I., Butkevych T.A. Prospects for the development of a semi-solid dosage form for the treatment of pitted keratolysis. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.)*. Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 201-203.

37. Tatarchuk M., Polova Zh., Butkevych T. Obtaining of emulsion cream with essential oil of *Symborogon citratus* formulations. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ).* Київ, 2023. С.307-308.

Додатки
Публікації

Тези доповідей

1. Tatarchuk M.I., Butkevych T.A. Prospects for the development of a semi-solid dosage form for the treatment of pitted keratolysis. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.)*. Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 201-203.

2. Tatarchuk M., Polova Zh., Butkevych T. Obtaining of emulsion cream with essential oil of *Cymbopogon citratus* formulations. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ)*. Київ, 2023. С.307-308.

Апробація 1

Tatarchuk M.I., Butkevych T.A. Prospects for the development of a semi-solid dosage form for the treatment of pitted keratolysis.: III Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», 24 листопада 2023 р., м. Харків, Україна.



Апробація 2

Tatarchuk M., Polova Zh., Butkevych T. Obtaining of emulsion cream with essential oil of *Cymbopogon citratus* formulations. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ). Київ, 2023. С.307-308.

SUMMARY

Tatarchuk Mariia
DEVELOPMENT OF AN EXTEMPORANEOUS CREAM FOR
PITTED KERATOLYSIS TREATING

The department of pharmacy and industrial technology of drugs

Scientific supervisor: PhD (Pharmacy) Butkevych T.A.

Keywords: pitted keratolysis, semi-solid dosage form, *Cymbopogon (C.) citratus* essential oil

Introduction. Pitted keratolysis is a common bacterial infection that affects the surface layer of the skin. Today, the risk factors for the development of this disease are hyperhidrosis, obesity, diabetes mellitus, immunodeficiency, intense sports activity (characterised by excessive sweating), wearing rubber shoes (farmers and other professionals who need rubber shoes in their work), staying in areas with high humidity with the impossibility of regular foot hygiene and changing socks and shoes (military), sailors, miners. *Corynebacterium spp*, *Micrococcus sedentarius*, *Dermatophilus congolensis*, *Streptomyces*, *Actinomyces keratolytica* and *Bacillus thuringiensis* are identified as the causative agents of pitted keratolysis. The main treatment is the topical application of antibiotics. A potential strategy to address antibiotic resistance involves leveraging essential oils, renowned for their substantial antibacterial properties. One of these essential oils is *Cymbopogon citratus* (lemongrass), which has proven inhibitory ability against the three main pathogens of pitted keratolysis. As a superficial skin infection, pitted keratolysis can be treated with topical agents, so we consider it relevant to develop an extemporaneous cream with lemongrass essential oil for the treatment of pitted keratolysis.

Materials and Methods. Scientific information sources, ingredients of the oil phase (shea butter, carnauba wax, peach seed oil), purified water, emulsifiers (polysorbate 80 and Span 80), coemulsifier (cetyl stearyl alcohol), lemongrass essential oil, experimental samples of the cream were the objects of this study. Research methods: analysis of information sources; determination of thermal stability, optical microscopy.

Results. The emulsion cream technology involved the combination of two systems: Span 80 emulsifier in warm purified water (temperature ranging from 40 to 80 °C), polysorbate 80, and a mixture of Shea butter, peach kernel oil, carnauba wax, and cetyl stearyl alcohol (melted together). Emulsification occurred under two temperature conditions: 40 °C and 80 °C for the individual mixture temperatures. The mixing of oil and water phases utilized a laboratory mini-mixer with a stirrer speed of 2000 rpm until complete cooling. Additionally, the ratio of

hydrophilic (polysorbate 80) to hydrophobic (Span 80) emulsifiers was varied, altering the hydrophilic-lipophilic balance (HLB) of the emulsifier mixture. Essential oil introduction occurred either before mixing (for the 1st and 3rd formulations) or after cooling to 40 °C (for the 2nd and 4th formulations). The evaluation included stability during a two-week storage at 18 °C, thermal stability, and optical microscopy.

Emulsion creams were prepared with a 10% content of hydrophilic and hydrophobic emulsifiers in ratios of 9:1 (polysorbate 80:Span 80) and 7:3 (polysorbate 80:Span 80). Emulsifier mixtures with an HLB value exceeding 15 resulted in the formation of unstable macroemulsion systems, exhibiting delamination after one week of storage. Formulations of oil-in-water emulsion cream obtained through emulsification at 40 °C and 80 °C, with a hydrophilic to hydrophobic emulsifier ratio of 7:3, underwent thermostatic conditions for one day at 45 °C, one day in a refrigerator at 8 °C, and one day at room temperature (20 °C). Thermal stability was assessed visually. The oil-in-water emulsion cream formulation obtained by emulsification at 80 °C were stable and underwent microscopic analysis at 10 and 40 times magnification, revealing the homogeneity of oil droplet distribution in the aqueous dispersion medium.

Conclusions. It has been determined that the stability of the dosage form is influenced by the ratio of emulsifiers (formulations containing polysorbate 80:Span 80 in a ratio of 7:3 are stable), the HLB value of the emulsifier mixture (samples are stable at a HLB of 11,79), and the temperature of mixing the oil and water phases (emulsification at a temperature of 80 °C allowed to obtain a stable formulation during the observation period). The formulation of an emulsion cream of the oil-in-water type containing lemongrass essential oil for use in pitted keratolysis and its extemporaneous manufacturing technology were proposed.