

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра аптечної та промислової технології ліків

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: Розробка технології пасти для лікування себореї в військово-польових  
умовах

Виконала: здобувачка вищої освіти 3 курсу, групи 118Б1Б

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Дорошенко Олександра Петрівна

Науковий керівник: к. фарм. н, Савченко Д.С.

Рецензент: к.мед.н., доцент Шумейко О.В.

Київ 2023

## ЗМІСТ

	стор.
ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕБОРЕЇ.....	7
1.1 Проблематика захворюваності військовослужбовців на хвороби шкіри під час війни.....	7
1.2 Загальна характеристика себореї як дерматологічної проблеми сучасності.....	9
1.3 Етіологія і патогенез себореї .....	12
1.4 Методи лікування себорейного дерматиту.....	14
1.5 Аналіз ринку лікарських засобів для лікування себореї.....	17
Висновок до розділу 1.....	22
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
2.1 Обґрунтування вибору пасти як лікарської форми.....	24
2.2 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин як об'єктів досліджень.....	25
Висновок до розділу 2.....	29
РОЗДІЛ 3 ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕБОРЕЇ.....	30
3.1 Обґрунтування вибору діючої речовини з протигрибковими властивостями для фармацевтичної розробки.....	30
3.2 Характеристика обраного складу лікарського засобу та допоміжних речовин.....	31
3.3 Опис технології виробництва лікарського засобу.....	33
3.4 Підбір технологічного обладнання.....	37
3.5 Розробка валідаційного мастер-плану.....	45
Висновки розділу 3.....	49
ВИСНОВКИ.....	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	51
ДОДАТКИ.....	56
SUMMARY.....	58

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЗСУ -	Збройні сили України;
СД -	себорейний дерматит;
АТХ -	анатомно-терапевтично-хімічний;
АФІ -	активний фармацевтичний інгредієнт;
ВКЯ -	відділ контролю якості;
ДФУ -	Державна Фармакопея України;
ЄС -	Європейський Союз;
ЛЗ -	лікарський засіб;
ЛП -	лікарський препарат;
ДРЛЗ -	Державний реєстр лікарських засобів;
МЛФ -	м'яка лікарська форма;
НД	нормативна документація;
CAS -	Chemical Abstracts Service;
GMP -	Good manufacturing practice;
ІПС -	інформаційно-пошукова система;
МІК -	мінімальна інгібуюча концентрація;
МЛЗ -	м'які лікарські засоби

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Грибкові захворювання становлять значну загрозу для здоров'я та працездатності людей. В сучасних реаліях України ефективна профілактика та лікування захворювань у військовослужбовців є задачею національного рівня. Вирішення проблем, пов'язаних з поточними шляхами лікування, і зосередження на розробці вдосконалених лікарських засобів, має забезпечувати оптимальне здоров'я військовослужбовців, що зрештою сприятиме безпеці Збройних сил України та обороноздатності держави. [41]

Актуальність проблеми себорейного дерматиту полягає у багатогранності підходів до етіопатогенетичних факторів захворювання, серед яких можна виділити особливості реагування організму на рівні різних органів та систем, зокрема шлунково-кишкового тракту, нервової та ендокринної системи. При цьому у різних людей стресовий фактор може бути однаковим, але його відображення на рівні організму у вигляді того чи іншого захворювання може бути різним.

Себорейний дерматит (себорея) представляє собою поліморфне мультифакторне захворювання сальних залоз, що належить до особливої групи шкірних, психосоматичних дерматозів та має складний етіопатогенез, тому потребує сучасного комплексного підходу до терапії.

Розробка нових ефективних протигрибкових препаратів для лікування себорейного дерматиту з широким спектром дії можуть покращити результати лікування грибкових захворювань у військовослужбовців. Дослідженнями грибкових інфекцій, (а саме проблемою себорейного дерматиту) та засобами для їх лікування займалося чимало вітчизняних вчених, серед яких Баранова І.І., С.В. Заїка, Оксенюк О. Є. та багато інших. В той же час, нагальним є науково-практичний запит на проведення досліджень щодо розробки протигрибкових лікарських засобів, які є ефективними для застосування при лікуванні військовослужбовців у польових умовах, що зумовлює актуальність подальших досліджень.

**Мета дослідження.** Мета полягає в обґрунтуванні методологічних підходів щодо розробки складу та технології лікарського засобу для лікування себорейного дерматиту у військовослужбовців.

**Завдання:** охарактеризувати заходи із гігієни для профілактики грибкових захворювань у військовослужбовців; дати загальну характеристику себорейного дерматиту як дерматологічної проблеми; охарактеризувати етіологію й патогенез себорейного дерматиту; описати особливості лікування даної патології; проаналізувати вітчизняний ринок лікарських засобів для лікування себорейного дерматиту; обрати концепцію дослідження; охарактеризувати активні фармацевтичних інгредієнтів та допоміжні речовини; описати методику приготування експериментального зразка та розробку рецептури; розробити стадії технологічного процесу одержання пасти в умовах фармацевтичного виробництва; описати організацію контролю якості в процесі виробництва готового продукту.

***Новизна та значення одержаних результатів.***

Обґрунтовано та розроблено оптимальний склад лікарського засобу для лікування себорейного дерматиту у формі пасти місцевої дії з октопіроксом та цинку оксидом: октопіроксу – 1 %, цинку оксиду - 9,9 %, колагену 10,0 %, аеросилу 10,0 %, білої глини 10,0 %, ДМСО – 5,0 %, олії конопляної – 5,0 %, ланоліну б/в – 20,0 %, вазеліну 30,0 %. Розроблено технологічні стадії виробництва та обґрунтована раціональна рецептура готового лікарського засобу для лікування себорейного дерматиту.

Практичне значення отриманих результатів пов'язане із розробкою складу протигрибкового лікарського засобу у формі пасти. Дана лікарська форма є зручною у використанні, зокрема підійде для лікування військовослужбовців у польових умовах.

**Апробація результатів дослідження.** Результати випускної кваліфікаційної роботи апробовано на III міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі

фармацевтичної технології», присвячена 100- річчю з дня народження Д.П.Сала,  
24 листопада 2023 р., Харків

# **РОЗДІЛ 1 ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕБОРЕЇ**

## **1.1 Проблематика захворюваності військовослужбовців на хвороби шкіри під час війни**

Чисельність особового складу Збройних сил України (ЗСУ) станом на 2023 рік за даними Global Firepower нараховує близько 500 тисяч військовослужбовців, з них 200 тисяч – чинний військовий склад, 250 тисяч військовослужбовців складають резервні сили країни. В сучасних реаліях України ефективна профілактика та лікування захворювань у військовослужбовців є задачею національного рівня. Адже, захворюваність є основною причиною смерті, тимчасової та стійкої втрати працездатності, що, у свою чергу, призводить до економічних втрат суспільства, негативного впливу на здоров'я майбутніх поколінь і зменшення чисельності населення.

Однією із найважливіших задач тилового забезпечення військових є належна організація медичного супроводу особового складу з метою підтримки у боєвій здатності частин та підрозділів. Згідно даних американського командування, медичне забезпечення об'єднаних збройних сил НАТО здійснюється з метою збереження боєздатності особового складу, надання вчасної та професійної медичної допомоги пораненим і хворим, та швидшого повернення їх до лав військовослужбовців [1, 2].

Військовослужбовці є унікальною групою населення, яке піддається впливу різких змін температури, скупчених умов проживання, недотримання умов гігієни (відсутність водопостачання), забруднення навколишнього середовища отруйними речовинами внаслідок розриву снарядів та мін, травм шкіри та екстремальних температур, все це робить їх більш сприйнятливими до дерматологічних захворювань шкіри [3, 4, 5]. Важкі шкірні захворювання часто призводять до евакуації військовослужбовців з поля бойових дій і впливають на підготовку та моральний дух солдат. У той час як смертність від захворювань

шкіри у солдат доволі низька, проте, хвороби шкіри серед військовослужбовців складають велику частку серед інших захворювань.

Так, в оглядовій статті вчених Аміт Сінгала і Шарі Р. Ліпнера [6] під час участі військових у миротворчих операція звернення до лікарів з проблемами шкірних захворювань становили від 9,3% (під час війни в Перській затоці) до 25,2% (у Східному Тиморі). Зокрема, у солдат об'єднаних збройних сил НАТО (США) 10% (429 837 випадків) медичних діагнозів, встановлених у період з 2008 – 2015 роки були дерматологічними [7].

Клімат, навколишнє середовище та умови життя, в яких перебувають військовослужбовці, впливають на спектр шкірних захворювань [8, 9, 10]. Наприклад, амбулаторне звернення з приводу шкірних захворювань під час Другої світової війни становило 15–25% у помірному кліматі та 75% у тропічному кліматі [11, 12, 13].

Згідно аналізу загальних рівнів захворюваності військовослужбовців Збройних сил України за період 2009–2013 рр. серед структури загальних захворювань військовослужбовців перше місце посідають хвороби органів дихання, а друге місце у структурі захворюваності рядового складу займають хвороби шкіри та підшкірної клітковини (ХІІ клас) [1].

Так, згідно статті 58 розкладу хвороб військово-лікарської комісії (ВЛК) до пункту 58-б непридатні до військової служби в мирний час, обмежено придатні у воєнний час належить обмежена склеродермія, себорей, ускладнена абсцедувальними вуграми, хронічна кропивниця, рецидивний набряк Квінке [14].

Встановлено, що професійна діяльність військовослужбовців веде до розвитку в них вираженого психоемоційного стресу. Виниклий стрес є причиною загострення рецидивів, наявної хронічної шкірної патології, а також виникнення нового психосоматичного захворювання, зокрема й дерматологічного профілю. Виявлено, що з усього комплексу несприятливих чинників середовища проживання у військовослужбовців, які страждають на



хронічні дерматози, найвагомішими стрес-факторами, які призводять до розвитку і формування стресу, а отже, до виникнення або загострення наявної шкірної патології, є: постійна психоемоційна напруга, відчуття страху та остраху, відчуття реальної загрози життю та здоров'ю, факт участі в бойових діях, величезні фізичні навантаження. При цьому провідним стрес-фактором у розвитку і формуванні стресу, на думку всіх військовослужбовців, які брали участь у дослідженні, є фактор постійної присутності психомоційної напруги. Крім того, істотну роль у розвитку стресу відіграє достовірне підвищення рівня тривожності та зниження рівня самооцінки, а також і те, що переважна більшість військових вважають серйозним додатковим стрес-фактором наявність у них хронічного шкірного захворювання та його тривалість.

Під час нинішніх військових дій, які відбуваються на території України, кожен п'ятий військовослужбовець страждає на проблеми захворювання шкіри. До них належать: потертості шкіри, мікоз стоп (стопа атлета або спортсмена), мікоз нігтів (оніхомікоз), псоріаз, себорейний дерматит (СД), акне, atopічний дерматит тощо. Можна виділити три найпоширеніші проблеми шкіри тісно пов'язані з періодом військової служби, а саме: акне (35,6%), *tinea pedis* (15,2%) і atopічний дерматит (5,1%). До захворювань, які мають причинно наслідковий зв'язок, тісно пов'язаний з пережитим стресом, несприятливими умовами перебування, відсутністю елементарного догляду за гігієною шкіри, належать atopічний дерматит, себорейний дерматит, акне. Отже, грибкові захворювання становлять значну загрозу для здоров'я та працездатності людей.

Найбільш небезпечними шкірними захворюваннями є atopічний дерматит, лишай та себорейний дерматит. Доведено, що поширеність шкірних захворювань серед військовослужбовців є дуже високою, і що деякі шкірні захворювання можуть мати значний вплив на їх повсякденне життя та подальше сприйняття себе у соціумі.

## 1.2 Загальна характеристика себорей як дерматологічної проблеми сучасності

Себорейний дерматит це захворювання, на яке страждають переважно чоловіки, яке є хронічним рецидивуючим захворюванням шкіри, пов'язане з підвищеною секрецією шкірного сала, зміною його якісного складу та локалізацією в зонах скупчення сальних залоз (волосиста частина голови, обличчя, верхня частина тулуба, складки) [15]. Себорейний дерматит - це запальне захворювання шкіри, при якому сальні залози починають виробляти більше жиру, що призводить до розмноження патогенних бактерій.

Актуальність вивчення СД пояснюється його широкою поширеністю, локалізацією висипань на видимих ділянках шкіри та важкістю перебігу, що значно погіршує якість життя пацієнтів.

В зарубіжній літературі можна зустріти такі синоніми, як себорейна екзема (seborrheic eczema), лупа (dandruff), ліхен волосистої частини голови (pityriasis capitis) [16]. СД належить до групи найпоширеніших дерматологічних захворювань і зустрічається, за різними даними, у 2-11% населення. Відзначається 3 піки захворюваності на СД: період новонародженості (70% серед дітей перших 3 міс життя, обидві статі хворіють однаково часто), пубертатний період, 40-70 років (частіше хворіють чоловіки). У зв'язку з цим виділяють такі клінічні форми захворювання: СД дорослих (волосистої частини голови, обличчя, тулуба) і СД дітей (волосистої частини голови - "чепчик новонародженого", тулуба, хвороба Лейнера). Захворювання нерідко зустрічається у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Наприклад, за наявності ВІЛ-інфекції - у 30-83% випадків, хвороби Паркінсона - у 18-50%.

Клінічні прояви та частий рецидивний перебіг призводять до погіршення психоемоційного стану хворих, знижують їхню соціальну активність і якість життя, сприяють розвитку комплексу неповноцінності. Уявлення про власну зовнішню непривабливість сприяє розвитку дисморфофобії. Під останньою розуміють хворобливий стан психіки, що супроводжується побоюваннями або

переконаннями в уявній зовнішній потворності. Пацієнти стають замкнутими, легко дратуються, з'являються складнощі адаптації в соціальній та інтимній сферах. Якість життя пацієнтів значно знижується в разі локалізації процесу на обличчі і волосистій частині голови.

### 1.3 Етіологія та патогенез себорейного дерматиту

У розвитку себорейного дерматиту важливу роль відіграють багато факторів: генетична схильність, порушення імунного та гормонального статусу, зокрема гіперандрогенія, різні психічні та неврогенні розлади, захворювання шлунково-кишкового тракту, зміна складу мікрофлори товстої кишки, неправильне харчування, зловживання лікарськими засобами препаратами, забруднення навколишнього середовища (рис.1.1).



Рисунок 1.1 - Причини себорейі

В даний час, незважаючи на те, що відсутня єдина загально визнана концепція розвитку СД, можна виділити 2 основних фактори: гіперколонізація грибами роду *Malassezia* і генетична схильність до розвитку СД [17]. При поєднанні низки несприятливих факторів змінюється рН шкіри в лужний бік, склад шкірного сала, підвищується його ліпофільність, що сприяє колонізації шкіри грибами роду *Malassezia*. Організм втрачає здатність контролювати зростання дріжджоподібних грибів, та їх кількість значно збільшується. Внаслідок бурхливого росту грибів підвищується їх ліпазна активність і, як наслідок, розвивається запальна реакція шкіри у місцях колонізації.

Численні дослідження показали значну участь у розвитку себорейного дерматиту дріжджоподібних грибів роду *Malassezia*. До 1995 р. завдяки генетичним дослідженням (ДНК, мРНК) було зареєстровано 104 штами грибів роду *Malassezia* та диференційовано декілька їх видів: *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffii* та *M. pachydermatis*. Ще у 1873 р. S. Rivolta припустив, що є зв'язок між дріжджоподібними грибами і лупою. Десять пізніше L.C. Malassez описав круглі та овальні суперечки, які спостерігав у зіскрібках шкіри пацієнтів, які страждають на лупу [18]. Гриби роду *Malassezia* є ліпофільними мікроорганізмами та єдиними представниками царства грибів, яких зараховують до резидентних комменсалів нормальної мікробіоти шкіри. В даний час у роді *Malassezia* виділено 17 видів, 10 з яких виявляються у людини: *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. obtusa*, *M. slooffiae*, *M. furfur*, *M. arunalokei*, *M. yamatoensis*, причому *M. globosa* і *M. restricta* зустрічаються найбільш часто у пацієнтів з СД [19]. Вивчення ролі грибів *Malassezia* spp. у патогенезі СД присвячено безліч робіт [19, 20]. Встановлено позитивну кореляцію між рівнем обсіменіння *Malassezia* spp. та перебігом захворювання СД. Гриби роду *Malassezia* індукують синтез протизапального ІЛ-1β і порушують профіль експресії інших прозапальних цитокінів за допомогою активації дектину-1 та Syk-сигнального каскаду [21]. У численних роботах, у тому числі в метааналізах, показано ефективність препаратів, що мають протигрибкову активність, таких як азоли, аліламіни, препарати селену та цинку [22, 23]. Гриби роду *Malassezia* не здатні продукувати ферменти для синтази жирних кислот (fatty acid synthase), у зв'язку з цим їхнє зростання багато в чому залежить від присутності в навколишньому середовищі джерела ліпідів, а також від інтенсивності експресії різних видів ліпаз. Під впливом останніх тригліцериди шкірного сала розщеплюються до ненасичених жирних кислот - олеїнової та арахідонової. Дані похідні порушують процеси диференціювання кератиноцитів: на фоні їх впливу відзначається розвиток паракератозу, накопичення жирових крапель у кератиноцитах та порушення будови клітинної

оболонки корнеоцитів. Результатом перерахованих змін стають дезорганізація рогового шару і, як наслідок, порушення бар'єрної функції шкіри [24], що зумовлює розвиток запальних реакцій. Крім того, самі по собі дані кислоти мають прозапальну дію та стимулюють кератиноцити до синтезу ІЛ 1 $\alpha$ , 6, 8 та ФНП $\alpha$ , що підтримує активне запалення [24]. Арахідонова кислота, крім вищезгаданого механізму, може бути джерелом простагландинів, які, у свою чергу, також підтримують запальний процес через активацію нейтрофілів та вазодилатацію [24].

Гриби локалізуються у середніх та поверхневих відділах рогового шару, всередині та між роговими лусочками, а також у волосяних фолікул. Місцями колонізації цих мікроорганізмів є ділянки шкіри, що характеризуються підвищеним салоутворенням (груди, спина, волосиста частина голови, заушна область, носогубні складки, надбрівні дуги, великі складки шкіри), – для підтримки їх життєдіяльності необхідна наявність достатньої кількості ліпідів. Гриби концентруються навколо сальних залоз і використовують їх секрет для зростання та розвитку. Класифікація мікозів за зоною ураження представлена в табл. 1.1.

**Таблиця 1.1**

**Класифікація мікозів за зоною ураження**

<b>Вид мікозу</b>	<b>Зона ураження</b>
<i>Tinea pedis</i> , стопа атлета	ступні
<i>Tinea unguium</i> , оніхомікоз	нігті на пальцях кистей та стоп
<i>Tinea corporis</i> , свербіж спортсмена	пахвові складки, пахви
<i>Tinea manuum</i>	шкіра долонь та тильного боку кистей рук
<i>Tinea capitis</i>	шкіра волосистої частини голови
<i>Tinea barbae</i>	волосся голови, включаючи волосисту частину та обличчя
<i>Tinea faciei</i>	шкіра обличчя
<i>Tinea versicolor</i>	висівкоподібний лишай, вся шкіра

При поєднанні низки несприятливих факторів змінюється рН шкіри в лужний бік, склад шкірного сала, підвищується його ліпофільність, що сприяє колонізації шкіри грибами роду *Malassezia*. Організм втрачає здатність контролювати зростання дріжджоподібних грибів, та їх кількість значно

збільшується. Внаслідок бурхливого росту грибів підвищується їх ліпазна активність і, як наслідок, розвивається запальна реакція шкіри у місцях колонізації. У нормі 30-50% мікрофлори волосистої частини голови складає *M. furfur*, при легкій формі себорейного дерматиту їхня частка зростає до 75%, середніх та тяжких формах - до 90%.

#### **1.4 Методи лікування**

Оскільки етіопатогенез себорейного дерматиту до кінця не вивчений, виникають складнощі при виборі тактики лікування. Відзначаються висока резистентність до існуючих методів терапії та рецидивування захворювання. Враховуючи, що найчастіше на СД страждають молоді люди і це захворювання асоціюється з важкими психоемоційними переживаннями, головним завданням терапії вважається швидке усунення клінічних проявів та збереження тривалої ремісії чи повне лікування. В даний час існує великий вибір лікарських препаратів для лікування пацієнтів із себорейним дерматитом. Як правило, в комплексну терапію включають вітамінні та антигістамінні препарати, ентеросорбенти.

Оскільки доведено, що однією з причин розвитку себорейного дерматиту є ліпофільні гриби роду *Malassezia*, застосовуються також протигрибкові препарати або препарати, які не належать до цієї групи, проте крім протизапальної та/або антибактеріальної дії мають фунгістатичну дію.

В Україні існує Настанова 00282 «Себорейний дерматит у дорослого», яка створена на засадах доказової медицини DUODECIM Medical Publications, Ltd.

До основних положень настанови належать :

- діагностика ґрунтується на типовому зовнішньому вигляді та локалізації висипу.
- себорейний дерматит має різні клінічні прояви.
- ведення включає симптоматичне лікування.

Терапія себорейного дерматиту залежить від багатьох факторів: поширеності на шкірі, ступеня запалення, віку пацієнта, супутніх захворювань, побічних ефектів терапії та ін.

У більшості випадків рекомендується місцева терапія, що включає протизапальні, протигрибкові та кератолітичні препарати. Системна терапія може бути потрібна при поширених ураженнях шкіри, а також при неефективності зовнішньої терапії.

В терапії СД з локалізацією на волосистій частині голови особливе місце займають шампуні, які володіють протигрибковими та протизапальними властивостями. До їх складу, як правило, входять пірітіон цинку, сульфід селену, циклопірокс або дьоготь.

Шампуні, що містять дьоготь, гальмують проліферацію клітин епідермісу, мають судинозвужуючу та в'язучу дії. Протигрибковий ефект виражений слабо. Їх використання сприяє видаленню надлишку жиру і лусочок з волосистої частини голови. Сульфід селену володіє протигрибковою, антимікробною та цитостатичною дією, проте при поганому змиванні шампуню може спостерігатися фарбування волосся в червонувато-жовтогарячий колір або знебарвлення. Протигрибкова дія циклопіроксу поширюється не тільки на *M. furfur*, але і на дерматофіти, дріжджі, диморфні гриби, еуміцети, актиноміцети, грамнегативні та грампозитивні бактерії. Тому, найбільш ефективними у лікуванні себорейного дерматиту волосистої частини голови є комбіновані препарати із широким спектром дії.

При легкій формі себорейного дерматиту (без еритематозних висипів або зі мізерними еритематозними висипаннями) рекомендуються протигрибкові або протизапальні шампуні.

При вираженому запаленні на волосистій частині голови коротким курсом рекомендується протизапальне лікування: (клубетазол пропіонат 0,05% шампунь 2 рази на тиждень 10-14 днів).

Алгоритми зовнішньої терапії себорейного дерматиту пропонує використовувати актуальні глюкокортикостероїдні препарати, ефективність та безпечність яких добре відома. Однак, при тривалому застосуванні можуть виникати такі небажані ефекти як розвиток вторинної інфекції, атрофія шкіри, що обмежує їх тривалість використання на відкритих ділянках шкіри, особливо при висипках в області обличчя. Хронічний характер захворювання підвищує ризик самостійного та безконтрольного застосування пацієнтом глюкокортикостероїдів. З іншого боку, стероїдофобія може призвести до зниження комплаєнтності та відсутності ефекту від лікування, що викликає невдоволення пацієнтів, що призводить до зниження якості життя та збільшення витрат на лікування.

Прихильність до місцевої терапії є ключовою проблемою при лікуванні хронічного дерматозу. При призначенні топічних засобів віддається перевага ЛЗ з високою ефективністю та безпечністю, зручними у використанні (комплаєнтними), які можна застосовувати протягом тривалого часу, на будь-якій ділянці шкірного покриву без формування стійкості до терапії.

Препарати, що застосовуються для лікування себорейного дерматиту голови у дорослих представлені в таблиці 1.2.

**Таблиця 1.2**

**ЛЗ для лікування себорейного дерматиту**

<b>ЛП</b>	<b>Частота використання</b>	<b>Побічні ефекти</b>
<b>Протигрибкові засоби для місцевого використання</b>		
Циклопірокс у формі шампуню 1 %	спочатку 1 раз в день, далі 2 рази на тиждень	печіння, контактний дерматит, свербіж
кетоконазол у вигляді шампуню з концентрацією 2%	спочатку 1 раз в день, далі 2 рази на тиждень	подразнення, свербіж, суха шкіра
<b>Місцеві глюкокортикоїди</b>		
клобетазол у формі шампуню 0,05%	2 р. на тиждень	печіння, еритема, запалення волосяних фолікул, гіпопигментація, свербіж, атрофія шкіри



флуоцинолон у формі шампуню 0,01%	щоденно	печіння, сухість шкіри, гіпопигментація, атрофія шкіри
розчину 0,01%	щоденно	гіпопигментація, свербіж, нежить, атрофія шкіри
Бетаметазону валерат у вигляді піни 0,12%	2 рази на добу	гіпопигментація, свербіж, атрофія шкіри, відчуття печіння
<b>Безрецептурні препарати</b>		
дігтярний шампунь	2 р. на тиждень	контактне запалення шкіри, запалення волосяних фолікул, підвищена чутливість до світла
шампунь з дісульфідом селену	2 р. на тиждень	випадіння волосся, зміна кольору волосся, подразнення
шампунь з піртіоном цинку	2 р. на тиждень	подразнення

### **1.5 Аналіз ринку лікарських засобів для лікування себорейного дерматиту**

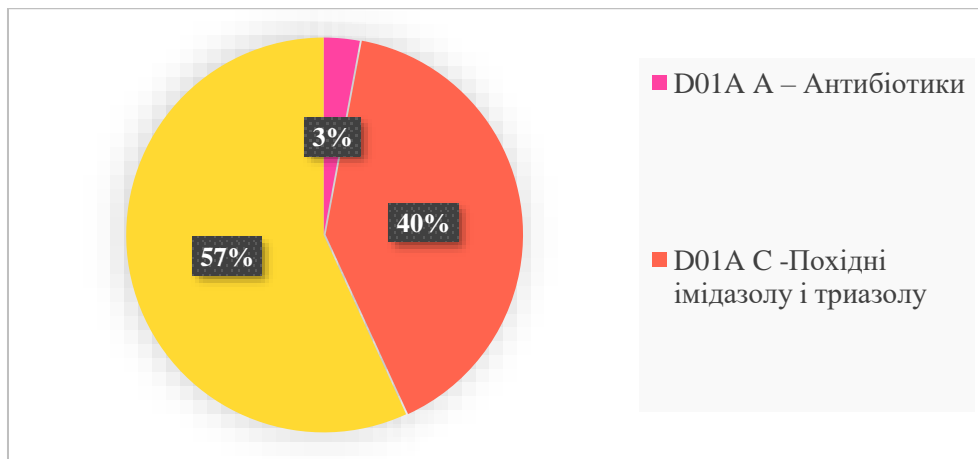
В останні роки очікується, що ринок протигрибкових препаратів буде швидко зростати протягом прогнозованого періоду. Протигрибкові препарати використовуються для лікування грибкових інфекцій з найменшою кількістю негативного впливу на організм. Згідно з останніми дослідженнями Global Action for Fungal Infections, понад 300 мільйонів людей у всьому світі щороку вражаються серйозною грибовою інфекцією.

Згідно даних Data Bridge Market Research, у 2021 році 13,1 мільярдів доларів становив ринок протигрибкових препаратів, а до 2029 року прогнозується, що він досягне максимуму на позначці 17,24 мільярдів доларів, з темпом приросту 3,49 % протягом періоду з 2022 по 2029 роки (рис. 1.2).



**Рисунок 1.2 - Прогнозована динаміка ринку протигрибкових препаратів на 2022 - 2029 рр. за даними Data Bridge.**

Згідно даних бази інформаційно-пошукової системи (ІПС) в довіднику лікарських засобів (ЛЗ) Компендіум згідно з міжнародною АТХ-класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) було встановлено, що протигрибкові препарати для місцевого застосування належать до групи D01A – Протигрибкові препарати для місцевого застосування в дерматології, до якої належать декілька підгруп, серед яких на вітчизняному фармацевтичному ринку представлені: D01A A – Антибіотики; D01A C – Похідні імідазолу і триазолу; D01A E – Інші протигрибкові засоби для місцевого застосування [25, 26]. Під час проведення аналізу зареєстрованих в Україні ЛЗ протигрибкової дії, встановлено, що 57 % протигрибкових препаратів для місцевого застосування належить до групи D01A E, 40 % до групи D01A C – Похідні імідазолу і триазолу та лише 3 % до групи D01A A – Антибіотики. Результати представлені на рис. 1.3.

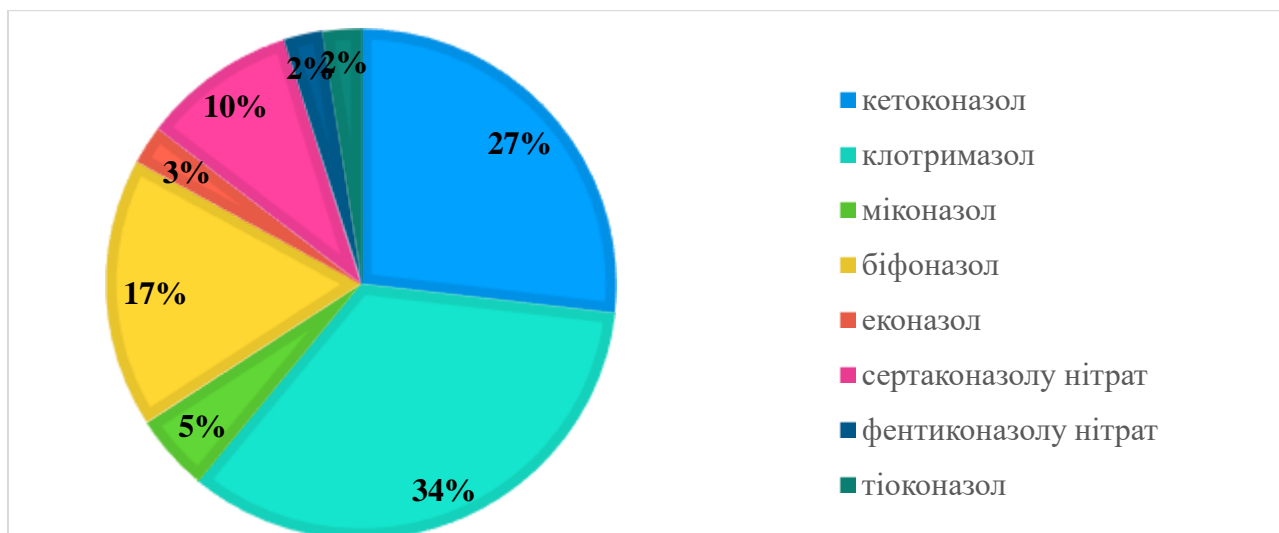


**Рисунок 1.3 - Співвідношення торгових найменувань протигрибкових лікарських засобів, зареєстрованих в Україні за групами класифікації АТХ**

Для більшості випадків лікування СД рекомендується місцеве лікування, яке включає протигрибкові, протизапальні та кератолітичні препарати. Найбільш ефективними вважаються протигрибкові засоби, що відносяться до групи імідазолів, внаслідок високої чутливості до них *M. furfur* досить успішно застосовується кетоконазол [27]. Найбільш керованим фактором у патогенезі лупи є чисельність грибка *Malassezia*, у зв'язку з цим найчастіше застосовуються засоби, що мають здатність регулювати його кількість.

Загальна кількість ЛЗ D01A C – Похідні імідазолу і триазолу в Державному реєстрі лікарських засобів (ДРЛЗ) становить 41 ЛЗ.

Розподіл зареєстрованих в Україні протигрибкових препаратів для місцевого застосування за складом активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які належать до підгрупи D01A C представлений на рис.1.4.



**Рисунок 1.4 - Розподіл зареєстрованих в Україні протигрибкових препаратів підгрупи D01A C за складом АФІ.**

Серед АФІ підгрупи D01A C, представлених найбільшою кількістю торгових найменувань, лідируючі позиції займали кетоконазол (11), клотримазол (14), біфоназол (7), сертаконазол (4).

Наступним етапом досліджень було проведення аналізу даної групи препаратів за лікарськими формами. На рис. 1.5 наведено розподіл асортименту протигрибкових препаратів підгрупи D01A C.



**Рисунок 1.5 - Розподіл асортименту протигрибкових препаратів підгрупи D01A C за ЛФ.**

Встановлено, що найбільш часто використовують для місцевого лікування СД ЛП у формі крему (22), шампуню (6), мазі (6) розчину для зовнішнього застосування (4), гелю (2), та одна ЛФ порошок на шкірний для зовнішнього використання. Для лікування СД ДРЛЗ включає ЛП з АФІ кетоконазол, клотримазол, біфоназол тощо, проте при ураженні волосистої частини голови

рекомендуються шампуні та креми , що містять крім перерахованих вище АФІ, ще й циклопірокс, піритіон цинку, сульфід селену, дьоготь. Дані препарати відповідно до Довідника лікарських засобів (ЛЗ) Компендіуму належать до косметичних засобів.

Проте, слід зауважити, що серед великого різномайття ЛФ для лікування СД, у ДРЛЗ не зареєстрований жодний ЛЗ у формі пасти, хоча паста як ЛФ належить до МЛФ відповідно до вимог фармакопейної статті ДФУ «М'ЯКІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ НАШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ Praeparationes molles ad usum» - м'які препарати для нашкірного застосування призначені для одержання місцевої або трансдермальної доставки діючих речовин [28]. Отже, в польових умовах, при відсутності вільного доступу до води та миючих засобів, найоптимальнішими лікарськими формами (ЛФ) для лікування СД будуть м'які ЛФ, зокрема пасти.

### **Висновки до розділу 1**

1. Розглянули та дослідили проблематику захворюваності військовослужбовців на хвороби шкіри під час війни. Визначили превентивні заходи гігієни для профілактики грибкових уражень шкіри.
3. Проаналізували загальну характеристику себореї як дерматологічної проблеми сучасності, встановили, що актуальність СД пояснюється його широкою поширеністю та локалізацією висипань на видимих ділянках шкіри, що безпосередньо впливає на якість життя пацієнтів.
4. Охарактеризували етіологію та патогенез себорейного дерматиту, встановили, що до розвитку себореї призводить гіперколонізація грибами роду *Malassezia* та генетична схильність.
5. Описали методи лікування себорейного дерматиту, та складнощі в терапії лікування, так як відзначаються висока резистентність до існуючих методів лікування та рецидивування захворювання.

6. Провели аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів для лікування себореї, встановили, що найбільш часто використовуються для місцевого лікування СД ЛП у формі крему (22), шампуню (6), мазі (6) розчину для зовнішнього застосування (4), гелю (2), та одна ЛФ порошок наскірний для зовнішнього використання.

## РОЗДІЛ 2 ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Обґрунтування вибору пасти як лікарської форми

Пасти — м'які препарати для наскірного застосування, які містять значну кількість твердих речовин, рівномірно розподілених в основі (ДФУ 2.4 Доповнення 2) [28].

Паста (Pasta - ім. п., од. ч., Pastae - рід. п., од. ч.) - різновид мазі з вмістом порошкоподібних речовин не менше 25 і не більше 65%, тобто паста - це щільна мазь. Так як пасти мають густу консистенцію, вони, на відміну мазей, при температурі тіла не розплавляються, а розм'якшуються. Паста призначена для нанесення на шкіру, рани або слизові оболонки. Проникність шкіри для різних лікарських речовин різко підвищується при гідратації шкіри зігріваючими компресами, теплими ваннами. Пасти складаються з лікарських речовин і основи.

Жировими основами для паст служать ті ж основи, що і для мазей: *Vaselinum*, *Lanolinum*, *Adeps suillus depuratus*, *unguentum Glycerini*, *unguentum Naphthalani*, *unguentum Cetacei*. Якщо порошкоподібних лікарських речовин у пасті менше 25%, то необхідно додавати індиферентні наповнювачі. В якості наповнювачів можуть бути використані: крохмаль пшеничний (*Amylum Triticici*), крохмаль кукурудзяний (*Amylum Maydis*), крохмаль картопляний (*Amylum Solani*), крохмаль рисовий (*Amylum Oryzae*), тальк (магнієва сіль кремнієвої кислоти) (*Talcum*), біла глина (каолін) (*Bolus alba*), спори плауна (*Lycoperodium*).

При нанесенні на шкіру пасти краще і довше утримуються, тому їх призначають для тривалої місцевої дії. Пасти триваліше мазей утримуються на поверхні шкіри і завдяки великому вмісту порошкоподібних речовин мають виражені адсорбуючі і підсушуючі властивості. Також важливим функціональним призначенням паст є використання їх на стадії мацерації рани. У формі паст призначають терпкі, антисептичні, припікаючі та інші лікарські речовини.

Наразі асортимент паст не дуже різноманітний. Основні пасти, які найчастіше використовується пацієнтами, це: цинкова паста, паста Лассара, паста Теймурова, сульсенова паста, цинкова, тощо.

Показаннями до застосування паст, являються запальні ураження шкіри, ураження шкіри інфекційно-алергічного характеру, дерматити (запалення шкіри), себорея, пролежні, попрілості, опіки, у тому числі і сонячні.

Основи для паст не є пасивними носіями лікарських речовин, а активно впливають на терапевтичну дію паст. Наприклад, паста кислоти борної 2% на консистентній емульсійній основі проявляє таку ж терапевтичну активність, як аналогічна паста 10% концентрації, приготовлена на вазеліновій основі. Паста пеніциліну, виготовлена на вазеліні, не володіє терапевтичною дією, а виготовлена на комбінованій основі вазелін - ланолін водний проявляє протимікробну дію.

Отже, правильний вибір ДР дозволяє знизити концентрацію лікарської речовини при збереженні терапевтичного ефекту.

## 2.2 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин як об'єктів досліджень

**Octopirox** (Октопірокс, Piroctone Olamine, 1-гідрокси-4-метил-6- (2,4,4-триметилпентил)-2(1H)-піридон (рис. 2.1); у комбінації з 2-аміноетанолом (1:1), «Clariant», Німеччина). Володіє фунгіцидною (протигрибковою) і антибакте-ріальною властивостями [29, 30, 31].

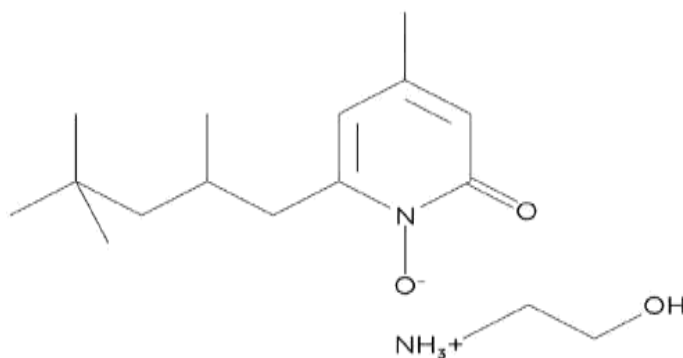


Рисунок 2.1 - Брутто-формула Octopirox



Осторігох виявляє широкий спектр активності не тільки проти грибів і дріжджів, а й проти бактерій. рН: (1 % водна суспензія, 200С) 8,5–10,0. Розчинність: вільно розчиняється в спирті (10 %), розчинний у водних розчинах ПАР і водо-спиртових розчинах (1–10 %), слабо розчинний у воді (близько 0,05 %) і оліях (0,05 – 0,1 %). Рекомендовано концентрацію: від 0,3 % до 1 %.

Октопірокс (Piroctone Olamine) - має високі антибактеріальні та антимікробні властивості, не токсичний, не забруднює навколишнє середовище в порівнянні з Zinc pyrithione, є високоефективною активною добавкою проти лупи та акне.

**Цинку оксид** неорганічна сполука з формулою ZnO. Білий порошок, практично нерозчинний у воді (рис. 2.2)

Назва CAS Оксид цинку (ZnO)

Реєстраційний номер CAS ® 1314-13-2

Молярна маса 81,408 г/моль

Густина 5,606 г/см<sup>3</sup>

Точка плавлення 1975 °С (розпадання)

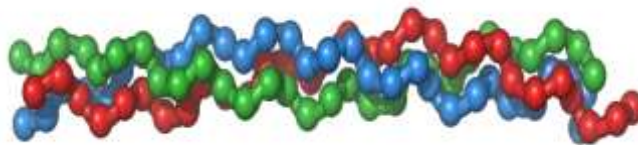
Щільність 5,607 г/см<sup>3</sup> при температурі: 20 °С



**Рисунок 2.2 - Цинкові білила**

**Колаген** (від фр. *collagène*, утвореного від грец. Κόλλα [колла]—«клей»+ γυνής— «твірний») - глікопротеїн, фібрилярний білок, що становить основу сполучної тканини організму (сухожилля, кістка, хрящ, дерма тощо) і забезпечує її міцність та еластичність. Колаген є головним білком сполучної тканини тварин, та є самим поширеним білком у ссавців. Колаген відсутній у рослин, бактерій, вірусів, найпростіших та грибів. На колаген припадає приблизно

третина всіх білків організму. Це один з ключових компонентів суглобів, кісток, сухожиль, волосся, шкіри, нігтів, зубів. Крім того, колаген утворює стінки вен, артерій і капілярів. **Тропоколаген** (рис. 2.3) – це основна структурна одиниця колагену. В кожному ланцюзі 1000 амінокислотних залишків.



**Рисунок 2.3 - Потрійна спіраль тропоколагену**

**Біла глина (Volus alba, синонім каолін)** - силікат алюмінію з домішкою силікатів кальцію і магнію, що має обволікаючі і адсорбуючі властивості [32].

Формула:  $H_4Al_2Si_2O_9$ , або  $Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot 2H_2O$ ; головна складова частина звичайної глини.

Призначають зовнішньо в мазях, присипках, пастах при захворюваннях шкіри, виразках, попрілостях, опіках і всередину (по 20-30 г) при шлунково-кишкових захворюваннях (коліти, ентерити і т. п.) та інтоксикаціях. Глина біла служить формотворчим речовиною для пігулок і таблеток. Форма випуску: порошок.

**Аеросил** лат. Aerosilum), оксил (лат. Oxylum) кремнію діоксид колоїдний, Silica colloidalis anhydrica (Ph Eur), Colloidal silicon dioxide (USP), Colloidal anhydrous silica (BP), Silica. Аеросил не розчиняється у воді, кислотах і розбавлених лугах. При концентрації у воді в кількості 10–12 % утворюється малов'язка плинна суспензія, при 17% — напівтверда маса, при 20% — крупчаста, яка при розтиранні перетворюється на гомогенну мазеподібну масу. У зв'язку з великою спорідненістю до води відноситься до гідрофільних речовин, проте аеросил марки R 972 має гідрофобні властивості.

Фізичні властивості: білий, аморфний, непористий, індиферентний порошок, що розпорошується, містить 99,3%  $SiO_2$  (діоксид кремнію безводний), належить до групи синтетичних активних високодисперсних мінеральних наповнювачів.

CAS № 7631-86-9

Діаметр часток 4–40 мкм (сферична або майже сферична форма)

питома адсорбційна поверхня - 50–450 м<sup>2</sup>/г;

насипний об'єм приблизно 50 г/л,

щільність — 2,36 г/см<sup>3</sup>;

pH водної суспензії — 4,0;

показник заломлення n<sub>20D</sub>=1,46.

У фармації використовується як допоміжна речовина, стабілізатор, гелеутворювач, адсорбент, поліпшує плинність таблетованих, мазевих, гелевих та інших сумішей.

#### ДМСО – диметилсульфоксид (рис. 2.4)

ДМСО являє собою 2-вуглецевий сульфоксид, в якому атом сірки має два метильні замісники. ДМСО є одним із найпоширеніших розчинників для розчинення лікарських засобів, які виявляють низьку розчинність у воді або фізіологічних середовищах для досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Фізичні властивості: безбарвна рідина; практично не має запаху

Молекулярна формула: C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>OS

Номер CAS: 67-68-5

Молекулярна маса: 78,14 г/моль

Температура плавлення: 18,5 °С

Температура кипіння: 189,0 °С

Відносна густина: 1,1010 г/см<sup>3</sup>

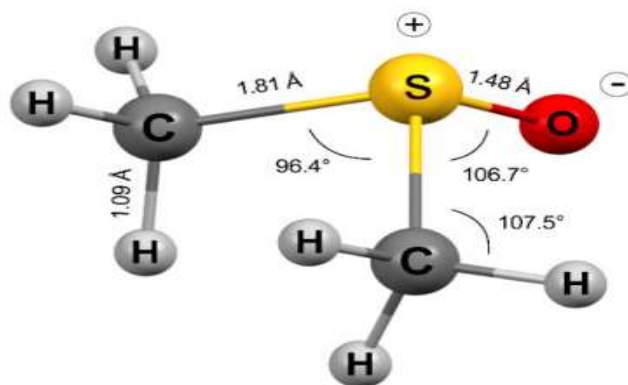


Рисунок 2.4 – Структурна формула ДМСО

**Конопляна олія / INCI Cannabis sativa seed oil** –рідина зеленого кольору із специфічним приємним запахом. Жирна рослинна олія, яку отримують із плодів конопель, зазвичай шляхом гарячої вичавки. В косметичних засобах для догляду за шкірою проявляє виражену зволожуючу, пом'якшуючу та протизапальну дію, за рахунок унікального збалансованого співвідношення есенціальних жирних кислот Омега -3 і Омега – 6 в співвідношенні 1:3. Конопляна олія містить 1,7 - 5,6 % стеаринової, 6 - 16 % олеїнової, 36-50 % лінолевої, 5,8 - 9,9 % пальмітинової, 15 - 28 % ліноленової кислот. Також, до складу олії входять мікроелементи та мінерали та вітаміни А, Е, К, D. [33]. Рекомендований відсоток введення в косметичний засіб до 10%.

**Вазелін медичний (Vaselinum, Paraffinum unguinosum, Petrolatum)** - мазеподібна біла рідина без запаху та смаку. При неповному очищенні колір змінюється від чорного до жовтого, при повному - до напівпрозорого. Складається із суміші мінеральної олії та твердих парафінів. Температура плавлення 27-60 ° С, в'язкість 28-36 мм<sup>2</sup>/с при 50 °С. Розчинний в ефірі та хлороформі, нерозчинний у воді та спирті, змішується з будь-якими маслами, крім касторового. Отримують із вакуум-дистилятних нафтових фракцій загущенням петролатумом, парафіном і церезином. Не омилюється розчинами лугів, не окислюється, не гірчить на повітрі, нетоксичний. Пом'якшує шкіру рук та обличчя після впливу на шкіру несприятливих температурних факторів.

**Ланолін** Adeps Lanae (Ph Eur), Lanolin (USP), Woolfar (BP), Anhydrous lanolin (), Lanolina, lanolin anhydrous та ін. — в'язка, густа, жирна на дотик маса зі слабким специфічним запахом. Отримують із вовняного воску, який є продуктом діяльності залоз шкіри овець. Хімічний склад Л. є досить різноманітним: жирні кислоти (міристинова, пальмітинова, церитинова), складні етери, вільні спирти (п-алкоголі, ізо-алкоголі), вуглеводні (п-алкани), холестерин, ізохолестерин. Характерною особливістю ланоліну є його здатність абсорбувати значну кількість води (180–200%), гліцерину (140%) і 40% етанолу (70%) за рахунок наявності оксихолестерину.

Фізико-хімічні властивості: поганорозчинний у воді, 95% етиловому спирті, добре — в етері, бензолі, хлороформі, частково — в ацетоні;

CAS № 8006–54–0;

T пл. - 36–40 °C;

Щільність при 20 °C - 1,07 г/см<sup>3</sup>,

pH 6–8,

Показник заломлення n<sub>D</sub>40 =1,478–1,482,

Густина 0,930–0,945 г/см<sup>3</sup> при 15 °C,

Число омилення 94–106,

Йодне число 18–32,

Кислотне число не більше 1, водне — 150 %, зола >0,15%, сухий залишок після сушіння не більше 1.

Використання: у чистому вигляді як основа для мазі; як зволожуюча речовина: 3-8%.

## **Висновки до розділу 2**

1. Обґрунтували вибір лікарського засобу у формі пасти, так як пасти краще і довше утримуються на шкірі та чинять тривалу місцеву дію, та завдяки великому вмісту порошкоподібних речовин мають виражені адсорбуючі і підсушуючі властивості.

2. Охарактеризували активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини, які входять до складу розробленого модельного лікарського засобу.

## **РОЗДІЛ 3      ТЕОРЕТИЧНІ      АСПЕКТИ      ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕБОРЕЇ**

### **3.1                      Обґрунтування вибору діючої речовини з протигрибковими властивостями для фармацевтичної розробки**

Вибір протигрибкового засобу для клінічного застосування здійснюється насамперед на основі конкретного збудника. Спектр дії ліцензованих протигрибкових препаратів чітко визначений результатами доклінічних і клінічних випробувань із найбільш поширеними збудниками грибків. Цей підхід корисний для уникнення вибору протигрибкових засобів для видів грибів, які, як відомо, мають первинну стійкість до агента, але менш корисні у виборі протигрибкових засобів для видів, які, як відомо, розвивають вторинну (спричинену ліками) резистентність до певного агента.

Стійкість до протигрибкових препаратів стала зростаючою проблемою з розробкою більшої збірки протигрибкових засобів. Отже, питання щодо вибору протигрибкового агенту повинно вирушуватись, враховуючи всі фактори для забезпечення найбільшої ефективності від лікування. Враховуючи вищезазначене, перспективним представляється використання високоефективного фунгіцида і активної добавки проти лупи. Даний актив має високий ступінь антимікробної дії, виражений як мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) Octopirox для найбільш відомих грампозитивних і грамнегативних бактерій, які не викликають резистентності та мають підвищений профіль безпеки.

Октопірокс має безліч переваг в порівнянні з іншими АФІ, а саме:

- чинить виражену протизапальну дію;
- - володіє широким антибактеріальним і протигрибковим спектром дії;
- - знижує ступінь лущення шкіри;
- - усуває свербіж і подразнення шкіри голови;
- - чинить заспокійливу дію на запалену шкіру;

- - ефективний у засобах для лікування себорейного дерматиту.

### **3.2 Характеристика обраного складу лікарського засобу та допоміжних речовин**

Пасту як лікарська форма пропонує багато переваг над гелями і мазями і має великий потенціал для фармацевтичної розробки, щоб уникнути подразнення шкіри та покращити задоволеність лікуванням у пацієнтів. Однак його ефективність значною мірою залежить від вибору відповідних допоміжних речовин, які допоможуть покращити трансдермальний потік препарату та терапевтичну дію.

Основа-носій є важливою складовою МЛЗ, оскільки становлять 90 % і більше від загальної маси та впливає на активність АФІ й реологічні властивості лікарської форми [34]. В якості ДР для формування основи обрані наступні інгредієнти: колаген, аеросил, біла глина, ДМСО, конопляна олія та вазелін.

Перспективною допоміжною речовиною в технології паст є колаген. Передбачається, що лікарська речовина, потрапляючи в "петлі" молекул колагену, утворює сполуки - включення типу клатратів, забезпечуючи тим самим пролонговану дію. Доцільно використовувати в якості індиферентного наповнювача аеросил. Відомо, що зі збільшенням водопоглинання пасту в часі, за рахунок аеросила, який входить до складу пасту, зменшується швидкість розвитку запального процесу.

Доведена здатність диметилсульфоксиду легко проникати через шкіру, транспортувати, депонувати і пролонгувати дію АФІ в організмі. Отже, допоміжні речовини, які входять до складу паст, повинні забезпечувати повну фармакологічну та терапевтичну дію ЛП, а також забезпечити ефективну дію ЛР.

Різними дослідженнями доведено, що мазева основа не простий індеферентний носій, а активний компонент що впливає на фармакодинаміку пасту. В якості гідрофобної основи використовували універсальну вазелін – ланолінову основу в співвідношення (6:4).

Введення в основу конопляної олії дозволить надати отриманій пасті більш м'якої та пластичної консистенції. Крім того, конопляна олія рекомендується для лікування таких шкірних захворювань, як екзема, дерматит та псоріаз, також вона захищає шкіру від шкідливого впливу ультрафіолетових променів.

Отже, на основі обраної лікарської форми, а саме пасти, було підібрано оптимальні інгредієнти та досліджено наступний склад фармацевтичної композиції:

**Таблиця 3.1**

**Склад досліджуваної суміші пасти та призначення компонентів**

<b>Найменування компонентів</b>	<b>Призначення компонентів</b>	<b>Вміст компонентів</b>
Октопірокс	АФІ	1,0 г
Цинку оксид	АФІ	9,9 г
Колаген	ДР (індиферентний наповнювач)	10,0 г
Біла глина	ДР ((індиферентний наповнювач)	10,0 г
Аеросил	ДР ((індиферентний наповнювач)	10,0 г
ДМСО	Допоміжна речовина (Розчинник)	5,0 г
Олія конопляна	Допоміжна речовина	5,0 г
Ланолін б\в	Допоміжна речовина (основа)	20, 0 г
Вазелін	Допоміжна речовина (основа)	30,0 г

За фармако-технологічними показниками якості пасти відповідають вимогам ФС ДФУ «М'ЯКІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ НАШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ Praeparationes molles ad usum» - м'які препарати для нашкірного застосування призначені для одержання місцевої або трансдермальної доставки діючих речовин [ 28].



### **3.3                   Опис технології виробництва лікарського засобу**

Основна тенденція розвитку виробництва м'яких лікарських форм пов'язана з використанням все більш ефективних лікарських субстанцій і створення на їх основі комбінованих паст, призначених для лікування певних захворювань.

Технологія виробництва пасти передбачає послідовний багатостадійний виробничий процес, що зокрема включає підготовку сировини та елементів пакування, приготування фармацевтичної основи, фасування у туби, а також маркування та пакування у вторинну упаковку [35]. Технологія виготовлення ЛЗ має забезпечувати їх якість відповідно до вимог ДФУ та інших чинних нормативних документів. Технологічний процес виробництва фармацевтичної композиції у формі пасти складається з наступних стадій:

#### **Стадія 1. Підготовка сировини**

На стадії підготовки сировини кожен компонент окремо зважують на вагах (октопірокс, цинку оксид, аеросил, колаген, біла глина, ДМСО, олія конопляна, ланолін б/в, вазелін ). Далі наважки сировини передають на стадію 2.

#### **Стадія 2. Отримання пасти**

##### **Операція 2.1. Введення ЛР в розплавлену основу**

Раніше відважені та попередньо подрібнені цинку оксид і октопірокс розплавляють у розплавленій вазелін-ланоліновій основі. Основу розплавляють в електрочотлах або в котлах з паровими оболонками. Приготовану основу направляють на операцію 2.2 Гомогенізація пасти

##### **Операція 2.2. Гомогенізація пасти**

До напівохолодженої основи додають раніше відважені компоненти аеросил, колаген, білу глину.

##### **Операція 2.3 Приготування пасти**

Після гомогенізації основи додають раніше відважені компоненти ДМСО та конопляну олію.

Отриману пасту передають на стадію 3. Фасування й пакування готової продукції.

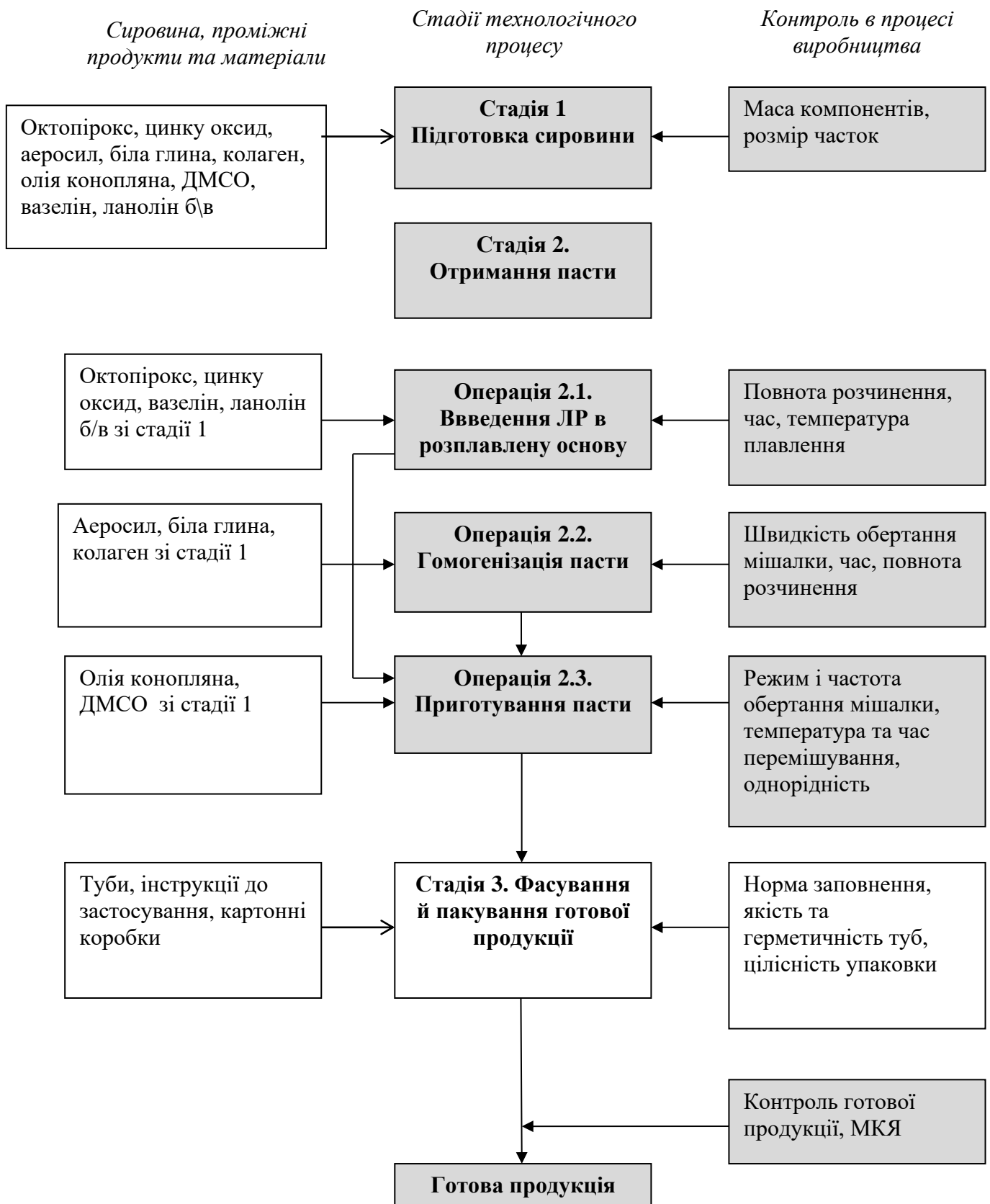
### **Стадія 3. Фасування й пакування готової продукції.**

Контроль туб заповнених на герметичність здійснюють наступним чином. Відбирають 10 туб лікарського засобу і ретельно витирають їх зовнішні поверхні фільтрувальним папером.

Туби поміщають у горизонтальному положенні на аркуш фільтрувального паперу і витримують у термостаті при температурі  $(60\pm 3)$  °C протягом 8 год. На фільтрувальному папері не має бути патьоків із жодної з туб. Якщо патьоки спостерігаються лише з однієї туби, випробування проводять додатково ще з 20 тубами. Результати випробування вважають задовільними, якщо не спостерігають патьоків з перших 10 туб або спостерігалися патьоки лише для однієї з 30 туб.

З метою раціоналізації виробничого процесу та створення оптимальних режимів роботи на фармацевтичному підприємстві складається технологічна схема, яка дозволяє наочно представити постадійне виробництво лікарського засобу. Тому для візуалізації технологічного процесу в промислових умовах розроблена технологічна схема виробництва модельного ЛЗ у формі пасти (рисунок 3.1). Під час розробки технології виготовлення лікувальної пасти та її складу було враховано реологічні властивості лікарської форми та конкретні властивості інгредієнтів, а саме розчинність, рН, спосіб отримання. Фізичної стабільності м'якої лікарської форми було досягнуто шляхом коректного підбору основи з активними фармацевтичними інгредієнтами та допоміжними речовинами.

На підставі результатів комплексних досліджень було розроблено оптимальний склад лікувального засобу у формі пасти місцевої дії з октопіроксом та цинку оксидом: октопіроксу – 1 %, цинку оксиду - 9,9 %, колагену 10,0 %, аеросилу 10,0 %, білої глини 10,0 %, ДМСО – 5,0 %, олії конопляної – 5,0 %, ланоліну б/в – 20,0 %, вазеліну 30,0 %.



**Рисунок 3.1. – Технологічна схема виробництва лікарського засобу у формі пасти**

Обладнання, яке було обране, призначене та оптимально підходить для технологічних процесів виробництва ЛЗ у формі пасти.

Розроблено послідовність технологічних стадій виробництва пасти: підготовка сировини, отримання пасти; фасування пасти в туби; пакування і маркування.

Контроль виробництва продукції здійснюється з контрольними точками, зазначеними в промисловому регламенті. Внутрішньоцеховий контроль паст здійснюється на кожній стадії та операції, особливо перед фасуванням препарату з тим, щоб переконатися в якісному виготовленні продукту. Остаточний висновок за всіма показниками якості готової продукції дає відділ контролю якості (ВКЯ) підприємства.

*МЛЗ зазвичай контролюють за такими показниками якості:* опис, ідентифікація, мікробіологічна чистота, кількісний вміст. За необхідності, додатково контролюють розмір частинок, рН, кислотне та перекисне числа, супутні домішки, стерильність, герметичність контейнера.

Для суспензійних паст визначається дисперсність частинок за допомогою мікроскопа з окуляр-мікромером. Норми ступеня дисперсності твердих частинок є індивідуальними для кожної пасти і повинні бути зазначені в НД.

Інші випробування МЛЗ проводяться відповідно до вимог чинної НД на окремі найменування мазей. Так, згідно з НД іноді в пастах потрібно визначити рН, структурно-механічні властивості (консистенцію), ступінь вивільнення ЛР з МЛЗ та стабільність їх за різних умов зберігання.

### 3.4 Підбір технологічного обладнання для виробництва м'яких лікарських засобів

Серед приладів, апаратів та інших пристроїв для виготовлення МЛЗ (креми, мазі, пасти) найбільш важливе місце займають наступні:

- мазетерки різних типів (дискова, валкова, жорнова);
- реактор-змішувач;
- електрокотел, або котел для плавлення з паровою сорочкою;
- гомогенізатори;
- зважувальні пристрої, мірний посуд;
- спеціальні пристосування для наповнення пляшок, тубиків, для закривання посудин і для наклеювання на них етикеток;

Було проведено підбір обладнання для виробництва фармацевтичної композиції у формі паст, з урахуванням вимог GMP.

#### 1. Аналітичні ваги AS.220.R2 (TM Radwag, Польща)

Ваги аналітичні електронні з рідкокристалічним дисплеєм AS-R TM Radwag (Польща) призначені для точного визначення маси матеріалів, предметів, рідких і сипучих матеріалів в лабораторних умовах. Даний тип вагів можна застосовувати практично у всіх галузях промисловості, різних наукових дослідженнях і фарміндустрії. Ваги пройшли оцінку відповідності вимогам Технічного регламенту щодо неавтоматичних зважувальних приладів - надається Декларація відповідності та наноситься відповідний знак на етикетці. Технічні характеристики аналітичних ваг AS.220.R2 приведені в таблиці 3.2.

**Таблиця 3.2**

#### **Технічні характеристики ємності EM-200**

Клас точності ДСТУ EN 45501	I
Максимальна межа зважування, г	220
Мінімальна межа зважування, г	0,01
Ціна поділки, г	0,0001

Діаметр платформи, мм	100
Габарити, мм	335 x 210 x 340
Тип живлення	від мережі
Матеріал платформи ваг	Нержавіюча сталь
Індикатор	Рідкокристалічний
Робочий діапазон температур, °С	від +10°С до +40°С
Напруга живлення мережі, В	220

2. Реактор пересувний СП-200 для приготування, зберігання та транспортування МЛФ

Змішувач призначений для приготування, зберігання та транспортування, МЛФ, що виробляються у харчовій, косметичній та фармацевтичній промисловості. На середній основній частині кришки встановлена мішалка з приводом Ущільнення пари “кришка-корпус” – з гуми медичного призначення (силікону). Якірна мішалка обладнана фторопластовими «плаваючими» скребками, які, при обертанні мішалки, потоком рідини, що перемішує, притискаються до внутрішньої поверхні корпусу, запобігаючи налипанню продукту, одночасно забезпечуючи інтенсивне його перемішування. Наявний комплект технічної (валідаційної) документації із протоколами OQ, IQ; FAT та SAT. Основні технічні характеристики даного змішувача наведені в таблиці 3.3.

**Таблиця 3.3**

**Технічні характеристики змішувача пересувного СП-200**

Об'єм корпусу, л:	
робочий	200
номінальний	235
Швидкість обертання мішалки, об/хв	від 40 до 80
Матеріал, що:	
контактує з продуктом	сталь AISI 316 L, ASTM США (03X17H9M2, ГОСТ 5632-72)

не контактує з продуктом	сталь AISI 304, ASTM США (07X17H9, ГОСТ 5632 – 72)
Маса, кг	250

### 3. Міксер гомогенізатор для м'яких лікарських форм РСГПП-200 ВК

Призначення: приготування мазей, гелів, емульсій та суспензій.  
Конструкція гомогенізатора відповідає вимогам GMP EU.

Винесений з корпусу гомогенізатор роторного типу 2-ступінчастий. 1-й ступінь являє собою шнековий осьовий насос, який проводить попереднє змішування та нагнітання компонентів продукту в камеру 2-го ступеня, а також забезпечує циркуляцію та вивантаження продукту; 2-й ступінь, що складається з ротора та статора, гомогенізує суміш.

Додаткові опції;

- механізм нахилу (повороту) корпусу;
- система введення компонентів продукту в зону гомогенізації (1-у камеру гомогенізатора) у складі воронки, трубопроводу та регульованого клапана.

Пульт може бути кнопочний або з панеллю оператора з управлінням усіма системами реактора. Основні технічні характеристики даного гомогенізатора наведені в таблиці 3.4.

**Таблиця 3.4**

#### **Технічні характеристики реактора РСГПП-200 ВК**

Робочий об'єм, л	200
T° max, в корпусі °C	до + 98
Матеріал, що:	
контактує з продуктом	сталь AISI 316 L (03X17H9M2)
не контактує з продуктом	сталь AISI 304 (07X17H9)
Встановлена потужність, кВт:	
привід якорної мішалки	3
привід гомогенізатора	11

привід підйому кришки корпусу	0,37
привід нахилу корпусу	0,37

4. Ємність проміжна EM-200 для транспортування продукту від реактора до ділянки фасування

Призначення: транспортування продукту (МЛФ, гелів, кремів, мазей, паст) до фасувальної машини. Наявний комплект технічної та кваліфікаційної документації з протоколами FAT/SAT, OQ/IQ. Основні технічні характеристики проміжної ємності EM-200 наведені в таблиці 3.5.

**Таблиця 3.5**

**Технічні характеристики ємності EM-200**

Тип ємності	Вертикальна посудина з конічним дном та плоскою кришкою
Конструктивне виконання	Пересувний (мобільний), з колесами (2 фікс. + 2-а поворотні з гальмом)
Робочий об'єм, л	200
Номинальний об'єм, л	250
Матеріали, що контактують із продуктом	Сталь AISI 316 L (03X17H9M2)
Матеріал зовнішніх поверхонь	Сталь AISI 304 (07X17H9)
Т° в корпусі, °С	Від 20 °С до 80 °С
Габарити, мм	Довжина 830 Ширина 735 Висота 1550

5. Тубонаповнювальна машина Axomatic Axo 3600





**Рисунок 3.2 – Тубонаповнювальна машина Axomatic Aho 3600**

Тубонаповнювальна машина АХО 3600 відрізняється більш високою продуктивністю та покращеними технічними характеристиками. Вона призначена для наповнення, пакування та фасування в тубу. Машина може працювати з пластиковими, ламінатними та алюмінієвими тубами.

Продуктивність: до 300 туб на хвилину.

Можливість фасування від 3 до 250 мл (і до 500 л опціонально).

Діаметр туби: 10–50 мм (60 опціонально).

Висота туби: 60–280 мм.

Опис обладнання:

Машина працює безшумно та безперебійно. Стабільна та якісна робота апарату дає чудові результати – міцну герметизацію при упаковці в тубу та точне наповнення. Використовується для пакування, фасування в туби мазей, гелів та інших продуктів фармацевтичної, косметичної та хімічної промисловості. При експлуатації обладнання є можливість запаювання туб гарячим повітрям.

Машина компанії Axomatic вигідно відрізняється якістю зварювання зварного шва і точністю дозування при фасуванні в тубу і відповідає найкращим зразкам обладнання для наповнення туб, представленого на ринку.

Технічні характеристики:

- максимальна продуктивність: 12500 туб/год;
- панель управління із сенсорним екраном;

- автоматичне завантаження та орієнтація туб;
- гаряча запайка;
- високі бар'єрні властивості та повна герметичність;
- демонтаж проводиться без додаткового обладнання;
- бункер дозатор обладнаний мішалкою та теплообмінною сорочкою з електронагрівом.

Переваги обладнання:

- простота в обслуговуванні;
- продуктивність до 12500 туб/год;
- машина сконструйована та виготовлена відповідно до керівництва GMP та FDA;
- тривалий термін експлуатації;
- робота з продуктами високої в'язкості;
- упаковка та фасування у фігурні туби.

В наявності: автоматичний завантажувач труб; розвантажувальний контейнер для обрізків відходів; бункер для продукту; система закриття для металевих туб; система закриття гарячими губками для пластикових, поліетиленових та ламінатних туб; система закриття гарячим повітрям для пластикових та ламінатних туб; ультразвукова система запайки; спіральна мішалка для завантаження продукту в бункер; реєстраційний сканер для правильного положення туб; можливість виготовлення форм туб за кресленнями замовника.

Діаметр туб:

метал: мін. 13,5 – макс. 42 мм (50 мм – опція);

пластик та алюмін.: мін. 13,5 – макс. 50 мм (60 мм – опція);

висота туб (включаючи кришки): 70–250 мм.

#### 6. Котел з мішалкою і сорочкою

Котел з мішалкою і сорочкою для парфумерно-косметичних продуктів (кремів, мазей, суспензій, емульсій, паст) складається з ємності з конусним дном,

оснащеної теплоізолюваною пароводяною або паровою сорочкою. Нагрівальні елементи (ТЕНи) служать для підігріву води в сорочці та встановлені внизу ємності в спеціальній ТЕНовій коробці). За наявності зовнішнього джерела пари передбачено патрубков для її підведення. Змішувач може оснащуватися парогенератором.

Мішалка знімна (якірна або рамна - залежно від потреб) з приводом. Якщо продукт має схильність до грудкування, перемішувач може дооснащуватися міксером (турбінкою) для розбивання грудочок. Турбінка також сприяє більш якісному перемішуванню.

Завантаження і вивантаження здійснюється через спеціальні патрубки. У разі якщо продукт має високий ступінь в'язкості, то передбачено патрубков для підведення стисненого повітря.

Додатково змішувач може доукомплектовуватися:

- частотним перетворювачем - для регулювання частоти обертання мішалки і міксера (турбіни);
- насосом для перекачування продукту в іншу ємність для наступної операції;
- системою вакуумування, яка дасть змогу готувати продукт у котлі під вакуумом.

Температурні та часові параметри змішування задаються на виносному пульті управління. Обладнання виготовляється з перевірених якісних комплектуючих з нержавіючої сталі харчових марок. Основні технічні характеристики даного котла наведені в таблиці 3.6.

**Таблиця 3.6**

**Технічні характеристики котла з мішалкою і сорочкою**

Робочий об'єм, дм <sup>3</sup>	100	250	500
Внутрішній діаметр ємності, мм	530	650	800
Швидкість обертання мішалки	узгоджується з замовником		
Мішалка	Рамна, з'ємна		

Потужність приводу мішалки, кВт	1,5	2,2	3,0
Наявність парової сорочки	узгоджується з замовником		
Потужність ТЕНів сорочки, кВт	9	18	24
Максимальна температура в робочій ємності, °С	90	90	90
Наявність автоматичного регулювання температури			
Наявність запобіжного клапана в паровій сорочці			
Матеріал, що контактує з продукцією	сталь нержавіюча харчових марок		
Можливість вивантаження продукту під тиском (0,08 МПа (мах))			
Вивантаження на висоті, мм	300	400	750
Габаритні розміри, м (Д*Ш*В)	0,8*0,75*1,45	0,9*0,85*1,75	1,1*0,95*2,1

6. Автоматична машина для картонування СМР-200 (Heino Psemann GmbH, Німеччина)



**Рисунок 3.3 – Зовнішній вигляд машини для картонування СМР-200**

Через широкий діапазон форматів, дане обладнання уможливорює упаковку в картонні коробки з інструкцією блістерів, туб, ампул, флаконів і продуктів усіх

ходових форматів. Міцна та ефективна конструкція машини гарантує гнучку, надійну та економічну автоматизацію процесу упаковки.

Переваги:

- відповідність нормам GMP;
- швидка зміна формату;
- залежні від продукту пристрої, що подаються;
- синхронізація машини з попереднім обладнанням замовника таким як виробнича машина, тубонаповнювач, обгортаюча машина тощо;
- об'ємна валідаційна документація;
- легкий доступ до окремих модулів та блоків.

### **3.5 Розробка валідаційного мастер-плану**

Процес виробництва розробленого лікарського засобу для лікування СД у формі пасти є критичним аспектом, який безпосередньо впливає на його якість, безпеку та ефективність. Валідація має важливе значення, щоб гарантувати, що виробничі процеси відповідають заздалегідь визначеним специфікаціям і стандартам якості. Це допомагає ідентифікувати, контролювати та мінімізувати потенційні ризики, пов'язані з виробничим процесом [36-39].

Закон України «Про лікарські засоби» встановлює загальні вимоги до лікарських засобів встановлює згідно з яким ліки, що виробляються та реалізуються населенню, мають бути високоефективними, безпечними та якісними. Впровадження валідаційного мастер-плану необхідно, щоб продемонструвати відповідність виробництва стандартам GMP [40].

Оскільки розроблений ЛЗ призначений для лікування військовослужбовців у військово-польових умовах, тому під час виробництва даної асортиментної продукції, необхідно дотримуватися стандартів забезпечення якості, так як неякісні та неефективні ЛЗ можуть поставити під загрозу національну безпеку та обороноздатність країни. Належна валідація має

гарантувати, що препарат збереже свою цілісність, термін придатності та терапевтичні властивості протягом усього терміну придатності.

Відповідно до вимог GMP валідаційний мастер-план має включати наступні складові:

## 1. Вступ

Цей валідаційний мастер-план описує стратегію валідації та підхід до виробництва ЛЗ у формі пасти для лікування СД на основі октопіроксу та цинку оксиду. Метою є забезпечення незмінної якості, ефективності та відповідності нормативним вимогам протягом усього процесу виробництва ліків.

## 2. Обсяг і цілі

### 2.1. Сфера застосування

Валідація охоплюватиме весь процес виробництва лікарського препарату, включаючи підготовку сировини, приготування розчину, підготовку контейнерів, наповнення, закупорювання, маркування та пакування. Цей план також включає валідацію критичного обладнання та аналітичних методів, які використовуються під час процесу.

### 2.2. Цілі

До основних цілей валідації належать наступні:

- гарантувати, що продукт відповідає заздалегідь визначеним параметрам якості та специфікації.

- забезпечити відповідність виробництва нормативним вимогам, у тому числі вказівкам належної виробничої практики (GMP).

- встановити надійний, відтворювальний і контрольований виробничий процес.

- продемонструвати ефективність та надійність використовуваного обладнання та аналітичних методів.

## 3. Політика валідації

Буде сформовано Валідаційну комісію, до складу якої ввійдуть представники відділів забезпечення якості та контролю якості, виробничого, розробки та регулювання. До компетенції валідаційної комісії входить:

- оцінка валідаційного мастер-плану;
- пропозиції щодо складу валідаційних груп;
- керівництво валідаційними операціями;
- складання протоколів з валідації.

Валідаційна комісія також зобов'язана аналізувати дані та звітність по завершенню валідації, а також вирішувати всі інші питання, пов'язані із валідацією цього лікарського засобу.

#### 4. Підхід до валідації

Підхід до валідації базуватиметься на оцінці ризику, зосереджуючись на визначенні критичних параметрів процесу та кроків, які можуть вплинути на якість продукції. Це включатиме комплексне тестування та аналіз даних для забезпечення відповідності критеріям прийнятності, відповідно до вимог GMP та специфікації препарату.

#### 5. Діяльність з перевірки

##### 5.1. Перевірка обладнання

Стадія 1. необхідно перевірити роботу обладнання для зважування всіх інгредієнтів розроблюваного засобу, щоб забезпечити його точність.

Стадія 2-3: необхідно перевірити обладнання для приготування пасти, зосереджуючись на його здатності забезпечити ступінь дисперсності та однорідність приготованої основи.

Стадія 4-6: необхідно перевірити функціональність, точність і узгодженість роботи кожної машини на відповідних етапах (наповнення, закупорювання, маркування, пакування у вторинну упаковку).

##### 5.2. Перевірка процесу

Підготовка сировини: необхідно упевнитися, що процес зважування здійснюється у спосіб, що забезпечує необхідну точність вимірювань.

Приготування розчину: необхідно перевірити весь процес приготування розчину, забезпечуючи належне змішування, правильне відважування маси та дотримання заданих параметрів процесу.

Наповнення та закупорювання: необхідно перевірити процес наповнення та закупорювання, включаючи точність дозування та герметичність.

Маркування та пакування: необхідно перевірити процес маркування та пакування, щоб забезпечити правильне маркування, належне пакування та дотримання специфікацій.

### 5.3. Перевірка очищення

Потрібно перевірити процедури очищення для всього обладнання, що використовується у виробничому процесі, щоб переконатися, що між партіями не відбувається перехресного забруднення.

### 5.4. Валідація аналітичних методик

Аналітичні методи мають, що використовуються для контролю якості, мають бути валідовані, включаючи методики аналізу вмісту в пасті октопіроксу. Валідація проводиться, щоб забезпечити валідаційні характеристики методик (правильність, точність, специфічність, лінійність, межі виявлення, діапазон застосувань).

### 6. Протоколи валідації

Детальні протоколи валідації мають будуть розроблені для кожної діяльності з валідації із зазначенням критеріїв прийнятності, методів випробувань, планів вибірки та формату звітності.

### 7. Графік валідації

Має бути встановлено комплексний графік діяльності з валідації, який узгоджуватиметься із загальним графіком функціонування підприємства, забезпечуючи належне тестування та аналіз.

### 8. Документація та звітність



Документація щодо валідаційної діяльності, результатів, відхилень, коригувальних дій, включаючи остаточні звіти з валідації має зберігатися протягом часу не менше, ніж до проведення повторної валідації.

#### 9. Контроль змін та повторна валідація

Цей валідаційний мастер-план передбачає проведення повторної валідації у разі внесення істотних змін в технологічні процеси, використовуване обладнання, аналітичні методики або при змінах нормативних вимог до виробничого процесу. Контроль змін і проведення повторної валідації необхідні задля забезпечення постійної ефективності виробництва лікарського засобу.

Розроблений валідаційний мастер-план має посприяти керівництву діяльністю з валідації, необхідною для досягнення відповідності нормативним вимогам, галузевим стандартам і виробництва безпечного та ефективного лікарського засобу у формі пасти для лікування СД. Валідаційний мастер-план забезпечить структурований підхід до перевірки критичних параметрів, процесів і обладнання, забезпечуючи постійну якість і ефективність протягом усього виробничого процесу.

### **Висновки до розділу 3.**

1. Обґрунтували вибір діючої речовини з протигрибковими властивостями для фармацевтичної розробки модельного зразка лікарського засобу у формі пасти.
2. Охарактеризували обраний склад лікарського засобу та допоміжних речовин.
3. Описали технологію виробництва лікарського засобу та розробили технологічну блок-схему. Вказали критичні точки, які необхідно контролювати в процесі виробництва.
4. Підбирали технологічне обладнання необхідне для виробництва модельного лікарського засобу.
5. Розробили валідаційний мастер-план модельного зразка лікарського засобу у формі пасти.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчили етіологію та патогенез себорейного дерматиту (себореї) та встановили, що розробка ефективних протигрибкових препаратів має першочергове значення, особливо в контексті військовослужбовців, які стикаються із проблемами, пов'язаними з умовами життя та потенційним впливом грибкових патогенів. Грибкові інфекції можуть серйозно вплинути на здоров'я та боєздатність військовослужбовців, що потребує вдосконалення методів лікування.

2. Дослідили поширеність і характеристики грибкових інфекцій, що вражають військовослужбовців, зокрема визначили критичну важливість запобігання та лікування цих інфекцій, особливо в польових умовах, де підтримання адекватної гігієни є складним завданням.

3. Розробили новий оптимальний склад лікарського засобу для лікування себорейного дерматиту у формі пасти місцевої дії з октопіроксом та цинку оксидом: октопіроксу – 1 %, цинку оксиду - 9,9 %, колагену 10,0 %, аеросилу 10,0 %, білої глини 10,0 %, ДМСО – 5,0 %, олії конопляної – 5,0 %, ланоліну б/в – 20,0 %, вазеліну 30,0 %.

4. Розробили стадії технологічного процесу одержання пасти в умовах фармацевтичного виробництва; описали організацію контролю якості в процесі виробництва готового продукту, підібрали технологічне обладнання для виробництва МЛЗ у формі пасти, яке відповідає вимогам GMP.

5. Обґрунтували практичну цінність та значущість дослідження, яка полягає в успішному створенні протигрибкового препарату у формі пасти, оптимізованого для військового використання, який демонструє підвищену ефективність проти грибкових патогенів.

6. Провели фармацевтичну розробку, яка здатна значно покращити результати лікування військовослужбовців, уражених грибковими інфекціями, запропонували практичне та зручне рішення.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Кучер, В. І. "Захворюваність військовослужбовців Збройних сил України на хвороби шкіри та підшкірної основи." *Український журнал дерматології, венерології, косметології* 2 (2016): 31-34.
2. Шекара О.Г. Стратегічний курс медичного забезпечення збройних сил країн НАТО // <http://nato.pu.if.ua/journal/2009/2009-38.pdf>.
3. Aiello AE, Lowy FD, Wright LN та ін. Метицилін-стійкий *Staphylococcus aureus* серед ув'язнених і військовослужбовців США: огляд і рекомендації для майбутніх досліджень. *Lancet Infect Dis* . 2006 рік; 6 ( 6 ):1–21. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70491-1. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®] , [Google Scholar]
4. Morrison SM, Blaesing CR, Millar EV та ін. Оцінка стратегій профілактики інфекцій шкіри та м'яких тканин, стійких до метициліну *Staphylococcus aureus*, у військовому навчальному центрі. *Infect Control Hosp Epidemiol* . 2013 рік; 34 ( 8 ):841–843. doi: 10.1086/671278. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®] , [Google Scholar]
5. Stahlman S, Williams VF, Oh GT та ін. Інфекції шкіри та м'яких тканин, активний компонент, Збройні сили США, 2013-2016. *Msr* . 2017;24(7):2–11
6. Amit Singal & Shari R. Lipner (2023) A review of skin disease in military soldiers: challenges and potential solutions, *Annals of Medicine*, 55:2, DOI: 10.1080/07853890.2023.2267425
7. Gregory JF, Taylor EA, Liu YE, et al. The burden of skin disease on deployed servicemembers. *Mil Med*. 2019;[184\(11-12\)](#):889–893. doi: 10.1093/milmed/usz110.
8. Gelman AB, Norton SA, Valdes-Rodriguez R, et al. A review of skin conditions in modern warfare and peacekeeping operations. *Mil Med*. 2015;180(1):32–37. doi: 10.7205/MILMED-D-14-00240. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]

9. Selvaag E. Skin disease in military personnel. *Military Med.* 2000;165(3):193–194. doi: 10.1093/milmed/165.3.193. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
10. Gan WH, Low R, Koh D. Dermatological conditions in military conscripts. *Occup Med.* 2013;63(6):435–438. doi: 10.1093/occmed/kqt077. [Crossref], [Google Scholar]
11. Schissel DJ, Wilde JL. Operational dermatology. *Mil Med.* 2004;169(6):444–447. doi: 10.7205/milmed.169.6.444. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
12. Pillsbury DM, Livingood CS. Experiences in military dermatology: their interpretation in plans for improved general medical care. *Arch Derm Syphilol.* 1947;55(4):441–462. doi: 10.1001/archderm.1947.01520040010002. [Crossref] [PubMed], [Google Scholar]
13. Mac KR. On military dermatology. *Br Med Bull.* 1945;3(7–8):158–161. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar].
14. Наказ від 08.08.2023 № 457 «Про затвердження Змін до Положення про військово-лікарську експертизу в Збройних Силах України»
15. Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruff-afflicted human scalps / H.K. Park, S.-G. Park et al. *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N2: e32847. Published online 2012 February 29. doi: 10.1371/journal.pone.0032847
16. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):343-351. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.01.001
17. Gupta AK, Nicol KA. Seborrheic dermatitis of the scalp: etiology and treatment. *J Drugs Dermatol.* 2004;3(2):155-158.
18. Nagata M. *Med Mycol J.* 2013;54(1):45-47. doi:10.3314/mmj.54.45
19. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegriaki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(1):106-141. doi:10.1128/CMR.00021-11

20. Cho O, Sugita T. Low DNA Sequence Diversity of the Intergenic Spacer 1 Region in the Human Skin Commensal Fungi *Malassezia sympodialis* and *M. dermatis* Isolated from Patients with *Malassezia*-Associated Skin Diseases and Healthy Subjects. *Mycopathologia*. 2016;181(11-12):839-842. doi:10.1007/s11046-016-0034-3
21. Miyachi H, Wakabayashi S, Sugihira T, et al. Keratinocyte IL-36 Receptor/MyD88 Signaling Mediates *Malassezia*-Induced IL-17-Dependent Skin Inflammation. *J Infect Dis*. 2021;223(10):1753-1765. doi:10.1093/infdis/jiab194
22. Bhattacharya S, Sae-Tia S, Fries BC. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(6):312. Published 2020 Jun 9. doi:10.3390/antibiotics9060312
23. Chen SC, Sorrell TC. Antifungal agents. *Med J Aust*. 2007;187(7):404-409. doi:10.5694/j.1326-5377.2007.tb01313.x
24. Park HR, Oh JH, Lee YJ, et al. Inflammasome-mediated Inflammation by *Malassezia* in human keratinocytes: A comparative analysis with different strains. *Mycoses*. 2021;64(3):292-299. doi:10.1111/myc.13214
25. Компендіум online [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>;
26. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>
27. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician*. 2015;91(3):185-190.
28. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. — 600 с. ISBN 978-966-97390-5-6.

29. Dall'Oglio F, Nasca MR, Gerbino C, Micali G. An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:1537-1548. Published 2022 Aug 6. doi:10.2147/CCID.S284671
30. Piquero-Casals J, Hexsel D, Mir-Bonafé JF, Rozas-Muñoz E. Topical Non-Pharmacological Treatment for Facial Seborrheic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(3):469-477. doi:10.1007/s13555-019-00319-0
31. Tang CF, Paz-Alvarez M, Pudney PDA, Lane ME. Characterization of piroctone olamine for topical delivery to the skin. *Int J Cosmet Sci*. 2023;45(3):345-353. doi:10.1111/ics.12839
32. Awad ME, López-Galindo A, Setti M, El-Rahmany MM, Iborra CV. Kaolinite in pharmaceuticals and biomedicine. *Int J Pharm*. 2017;533(1):34-48. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.09.056
33. Farinon B, Molinari R, Costantini L, Merendino N. The seed of industrial hemp (*Cannabis sativa* L.): Nutritional Quality and Potential Functionality for Human Health and Nutrition. *Nutrients*. 2020;12(7):1935. Published 2020 Jun 29. doi:10.3390/nu12071935
34. Шматенко О., Підлісний О., Приходько Т., Соломенний А., Притула Р., Семенченко Г., Тахтаулова Н. (2020). ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН. Український військово-медичний журнал, 1 (1), 50-63. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-050](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-050).
35. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. та допов. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с. : іл. – (Серія «Національний підручник»).
36. МОЗ України. (2020). СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Настанова «Технологічний процес. Документація». Київ, Україна: МОЗ України. 42 с.

37. МОЗ України. (2016). СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 Настанова «Лікарські засоби. Валідація процесів». Київ, Україна: МОЗ України(23 с).
38. МОЗ України. (2011). СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. «Настанова. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q 9). Київ, Україна: МОЗ України (35 с.).
39. МОЗ України. (2011). СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. «Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q 10)». Київ, Україна: МОЗ України (24 с.)
40. МОЗ України. (2020). СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». Київ, Україна: МОЗ України 356 с.
41. Дорошенко О.П., Савченко Д. С., Полова Ж.М., Шумейко М. В. Перспектива розробки протисеборейної паст для застосування у екстремальних умовах /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. 278-279

## Додатки



Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет  
Кафедра аптечної технології ліків  
Кафедра заводської технології ліків

# Сертифікат №196

Даний сертифікат засвідчує, що

**Дорошенко О.П.**

брав(ла) участь у III Міжнародній науково-практичній конференції  
**"ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ", ПРИСВЯЧЕНІЙ 100-РІЧЧЮ З ДНЯ  
НАРОДЖЕННЯ Д. П. САЛА**

24 листопада 2023 р., м. Харків, Україна

Проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ, проф.



Інна ВЛАДИМИРОВА



## SUMMARY

The qualification thesis is devoted to the development of the composition and manufacturing technology of a medicinal product based on octopyrox in the form of a paste for military personnel. Characterization of seborrheic dermatitis, treatment methods, prevention strategies was carried out, drugs available in Ukraine for the treatment of the disease were evaluated, and promising active pharmaceutical ingredients for further development were determined. Various methods used for the assessment of antimicrobial activity are highlighted. Approaches to pharmaceutical development are described, including the selection of the appropriate dosage form, drug composition, and production technology.

The qualification thesis offers a comprehensive study of the development of a pharmaceutical composition for the treatment of seborrheic dermatitis, from an overview of the disease and available treatments to the rationale of a new agent.

**Key words:** medicinal treatment, pasta, octopyrox, seborrheic dermatitis