

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: **«ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ДЕРМАТОЛОГІЧНОГО**
КРЕМУ З НЕФАРМАКОПЕЙНОЮ ЛІКАРСЬКОЮ РОСЛИННОЮ
СИРОВИНОЮ»

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 881Б
напряму підготовки (спеціальності) 226
«Фармація, промислова фармація»
Мельник В.В.

Керівник: Завідувач кафедри аптечної та промислової
технології ліків, доктор фармацевтичних
наук, професор Ж.М.Полова

Рецензент: Доктор педагогічних наук, професорка кафедри
аналітичної, фізичної та колоїдної хімії
Т.Д.Рева

Київ-2024 рік

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Атопічний дерматит (АД) є поширеним хронічним запальним захворюванням шкіри дорослого віку. АД має значне симптоматичне навантаження зі свербіжем у всіх пацієнтів, а також болем, порушенням сну та клінічними проявами психічного здоров'я.

Глибокі клінічні прояви та ураження шкіри можуть негативно вплинути на якість життя. Висока поширеність пацієнтів з АД роблять його найбільш обтяжливим розладом шкіри в усьому світі, за яким йдуть акне та псоріаз. На АД страждають 2-5% дорослих і 10-20% дітей у всьому світі. Це хронічний, довгостроковий стан, що характеризується сухою шкірою, яка лущиться, подразнюється й час від часу зазнає загострень з більш тривожними симптомами.

Люди з атопічним дерматитом часто відчують додаткові незручності - такі як відсутність сну, стрес, упередження та відсутність впевненості в собі. Як і у випадку звичайного щоденного догляду за шкірою, певні зміни в способі життя можуть полегшити симптоми. Хоча способу лікування атопічного дерматиту не існує, регулярний і послідовний догляд за шкірою може захистити її.

Особливу увагу привертає використання дерматологічних засобів, що чинять антивіковий ефект для пацієнтів з АД. Шкіра старіє не через одну причину, а у зв'язку з дією цілого набору чинників, як внутрішніх, так і зовнішніх. Розуміння цих причин допоможе розробити комплексний підхід до профілактики старіння шкіри. Зміни в структурі шарів шкіри проявляються на поверхні у вигляді ознак старіння. Уповільнення процесу відновлення клітин і зниження утворення ліпідів на поверхні означає, що збільшується загроза сухості шкіри. У процесі старіння цього шару шкіри вона стає більш чутливою

до УФ-променів. В епідермісі уповільнюються процеси регенерації, а зниження імунної функції може призвести до збільшення ймовірності зараження шкіри, а також до повільнішого загоєння ран. Починаючи з 25-річного віку, спостерігається зниження кількості колагену на 1% щороку, а це один з «будівельних блоків» шкіри. Разом зі зниженням кількості еластину, це призводить до дезорганізації тканини шкіри. Структура шкіри порушується, виникає ризик появи зморщок. Еластичність шкіри зменшується, що робить її більш вразливою до пошкоджень і до розривів капілярів. Зниження параметрів кровотоку означає, що надходження поживних речовин і кисню до поверхні шкіри стає менш ефективним. У глибших шарах найбільш помітні зміни відбуваються у розмірі та кількості жирових клітин, які накопичують ліпіди. Це зниження впливає на втрату об'єму, як ефект доміно, що, у свою чергу, може призвести до глибоких зморщок, запалих щік та погіршення загоєння ран.

Деякі з причин старіння шкіри обличчя неминучі та не можуть бути змінені. Наш біологічний вік визначає структурні зміни у шкірі та ефективність клітинних функцій. Вони уповільнюються з кожним роком.

Зовнішні фактори, що впливають на швидкість старіння шкіри, мають в основі один процес - окислювальний стрес. При цьому в організмі виділяються молекули, які називаються вільними радикалами або активними формами кисню. Теорія старіння під дією вільних радикалів стверджує, що ми старіємо через накопичення пошкоджень в результаті впливів вільних радикалів. Вільний радикал - це легкий атом або молекула, що містить один неспарений електрон на зовнішній електронній оболонці. Більшість з них має здатність сильно пошкоджувати всі клітинні структури, включаючи ліпіди і білки. За нормальних умов вільні радикали захоплюються й нейтралізуються в шкірі антиоксидантами - молекулами, які здатні поглинати і зупиняти їх. Однак з

часом здатність шкіри до деактивації вільних радикалів зменшується. В результаті відбувається пошкодження всіх компонентів клітини шкіри. Окислювальний стрес прискорюється і стимулюється різними факторами способу життя. Вплив сонячного випромінювання - це основний зовнішній чинник, відповідальний за старіння шкіри, пов'язане з окислювальним стресом. Пошкодження шкіри, яке спричиняється як тривалим, так і періодичним щоденним впливом УФ-променів, називається фотостарінням, яке також впливає на нерівномірну пігментацію.

Якщо про шкіру недостатньо піклуватися, вона буде старіти швидше. Ретельне очищення з використанням продуктів, які підходять для певного типу шкіри, у поєднанні з регулярним застосуванням засобів по догляду, орієнтованих на першочергові потреби шкіри, може відчутно вплинути на шкіру. Використання ефективних засобів захисту від сонячних променів є ключовою частиною профілактики. Саме тому вважаємо актуальним розробку складу та технології дерматологічного емульсійного засобу з екстрактами *Phellinus linteus* (*Tropicoporus linteus*) та *Tremella fuciformis* з антивіковою активністю для людей з atopічним дерматитом.

Роботу виконано на базі кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Тема кваліфікованої випускної роботи затверджена на засіданні кафедри аптечної та промислової технології ліків та Вченої ради фармацевтичного факультету.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи було експериментально обґрунтувати склад, розробити технологію виготовлення та дослідження дерматологічного емульсійного засобу (крему) з екстрактами *Phellinus linteus* (*Tropicoporus linteus*) та *Tremella fuciformis* з антивіковою активністю для людей з atopічним дерматитом.

Для досягнення мети необхідно вирішити певні завдання дослідження:

- проаналізувати та систематизувати дані наукової літератури щодо аспектів місцевого лікування АД, а також перспективи використання у медицині екстрактів *Phellinus linteus* (*Tropicoporus linteus*) та *Tremella fuciformis*;
- узагальнити інформацію літератури щодо фармакологічних ефектів грибів с *Phellinus linteus* (*Tropicoporus linteus*) та *Tremella fuciformis*;
- обрати допоміжні речовини для отримання якісного складу крему;
- розробити оптимальний склад і технологію крему;
- вивчити фізичні, органолептичні та фармако-технологічні показники якості дерматологічного емульсійного засобу (крему) з екстрактами *Phellinus linteus* та *Tremella fuciformis* з антивіковою активністю для людей з атопічним дерматитом.

Об'єкти дослідження – інформаційні матеріали, *Phellinus linteus* екстракт сухий, *Tremella fuciformis* екстракт сухий; допоміжні речовини, експериментальні зразки емульсійних кремів.

Предмет дослідження – розробка технології емульсійного крему з нефармакопейною ЛРС.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у кваліфікованій випускній роботі завдань було використано такі методи: узагальнення та структурування інформації із джерел літератури; органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах,); фармако-технологічні (однорідність маси, реологічні параметри, стабільність).

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено та обґрунтовано оптимальний складі дерматологічного емульсійного засобу та розроблено технологію виготовлення із екстрактами *Phellinus linteus* (*Tropicoporus linteus*)

та *Tremella fuciformis* з антивіковою активністю для людей з атопічним дерматитом.

Апробація матеріалів кваліфікованої випускної роботи. Окремі результати кваліфікованої випускної роботи викладено та обговорено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку»

Публікації. За матеріалами кваліфікованої випускної роботи було опубліковано 1 тези доповідей та взято участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвяченій 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (19-20 грудня 2023 року).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ramírez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2022 May;39(3):345-353. doi: 10.1111/pde.14971. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35297082.
2. Weidinger, S.; Beck, L.A.; Bieber, T.; Kabashima, K.; Irvine, A.D. Atopic dermatitis. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2018, 4, 1.
3. Bylund, S.; von Kobyletzki, L.B.; Svalstedt, M.; Svensson, Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm. Venereol.* 2020, 100, adv00160.
4. Drucker, A.M. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc.* 2017, 38, 3–8.
5. Ständer, S. Atopic Dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 1136–1143.

6. Løset, M.; Brown, S.J.; Saunes, M.; Hveem, K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. *Dermatology* 2019, 235, 355–364.
7. Drislane, C.; Irvine, A.D. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020, 124, 36–43.
8. Schuler CF 4th, Billi AC, Maverakis E, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Novel insights into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 May;151(5):1145-1154. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.023. Epub 2022 Nov 22.
9. Boguniewicz M, Zeichner JA, Eichenfield LF, Hebert AA, Jarratt M, Lucky AW, Paller AS. MAS063DP is effective monotherapy for mild to moderate atopic dermatitis in infants and children: a multicenter, randomized, vehicle-controlled study. *J Pediatr.* 2008 Jun;152(6):854-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.11.031. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18492531.
10. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2022 Jan;71(1):31-39. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.001. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838450.
11. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, Luger T, Irvine AD. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):26-35. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.015. Epub 2018 Nov 23. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Apr;143(4):1660.
12. Kou F, Mei Y, Wang W, Wei X, Xiao H, Wu X. Phellinus linteus polysaccharides: A review on their preparation, structure-activity relationships, and drug delivery systems. *Int J Biol Macromol.* 2023 Dec 10;258(Pt 1):128702. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128702. Epub ahead of print. PMID: 38072341.
13. Han J, Wu T, Jin J, Li Z, Cheng W, Dai X, Yang K, Zhang H, Zhang Z, Zhang H, Fan R, Zheng S, Liu H, Li Y, Zhao H, Yao C, Lin T, Zhu C, Liu H.

- Exosome-like nanovesicles derived from *Phellinus linteus* inhibit Mical2 expression through cross-kingdom regulation and inhibit ultraviolet-induced skin aging. *J Nanobiotechnology*. 2022 Oct 21;20(1):455. doi: 10.1186/s12951-022-01657-6. PMID: 36271377; PMCID: PMC9587628.
14. Hwang JS, Kwon HK, Kim JE, Rho J, Im SH. Immunomodulatory effect of water soluble extract separated from mycelium of *Phellinus linteus* on experimental atopic dermatitis. *BMC Complement Altern Med*. 2012 Sep 18;12:159. doi: 10.1186/1472-6882-12-159. PMID: 22988890; PMCID: PMC3479073.
15. Mineroff J, Jagdeo J. The potential cutaneous benefits of *Tremella fuciformis*. *Arch Dermatol Res*. 2023 Sep;315(7):1883-1886. doi: 10.1007/s00403-023-02550-4. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36757441.
16. Wu YJ, Wei ZX, Zhang FM, Linhardt RJ, Sun PL, Zhang AQ. Structure, bioactivities and applications of the polysaccharides from *Tremella fuciformis* mushroom: A review. *Int J Biol Macromol*. 2019 Jan;121:1005-1010. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.117. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30342120.
17. Wu T, Jin J, Li Z, Cheng W, Dai X, Yang K, Zhang H, Zhang Z, Zhang H, Fan R, Zheng S, Liu H, Li Y, Zhao H, Yao C, Lin T, Zhu C, Liu H. Exosome-like nanovesicles derived from *Phellinus linteus* inhibit Mical2 expression through cross-kingdom regulation and inhibit ultraviolet-induced skin aging. *J Nanobiotechnology*. 2022 Oct 21;20(1):455. doi: 10.1186/s12951-022-01657-6. PMID: 36271377; PMCID: PMC9587628.
18. Chen W, Tan H, Liu Q, Zheng X, Zhang H, Liu Y, Xu L. A Review: The Bioactivities and Pharmacological Applications of *Phellinus linteus*. *Molecules*. 2019 May 16;24(10):1888. doi: 10.3390/molecules24101888. PMID: 31100959; PMCID: PMC6572527.

19. Fu H, You S, Zhao D, An Q, Zhang J, Wang C, Wang D, Li M. Tremella fuciformis polysaccharides inhibit UVA-induced photodamage of human dermal fibroblast cells by activating up-regulating Nrf2/Keap1 pathways. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Dec;20(12):4052-4059. doi: 10.1111/jocd.14051. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33686752.
20. Bao C, Chen L, Geng S, Wang H, Xiao Z, Gong T, Ji C, Cheng B. Tremella fuciformis polysaccharides alleviates UV-provoked skin cell damage via regulation of thioredoxin interacting protein and thioredoxin reductase 2. *Photochem Photobiol Sci*. 2023 Oct;22(10):2285-2296. doi: 10.1007/s43630-023-00450-0. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37458972.
21. Shamsuddin A. M., Sekar M., Musa A. Z. Formulation and evaluation of antiaging cream containing mangiferin. *International research journal of pharmacy*. 2018. Vol. 9, p. 55–58.
22. Singhal M., Khanna S., Nasa A. Cosmeceuticals for the Skin: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutical and clinical research*. 2011. Vol. 4, p. 1–6.
23. Lin T., Zhong L., Santiago J. L. Santiago Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, p. 3–21.
24. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
25. Допоміжні речовини у розробці лікарських засобів: фармакологічні, фармацевтичні та технологічні аспекти / Д. С. Савченко, Ю. А. Курапов, Є. П. Воронін, І. С. Чекман. *Запорожский медицинский журнал*. 2011. Т. 13,
26. Podder I., Gokhale N., Jagadeesan S. Use of vegetable oils in dermatology: An overview. *International journal of dermatology*. 2017. Vol. 11, p. 45–54.

27. Campa M., Baron E. Anti-aging Effects of Select Botanicals: Scientific Evidence and Current Trends. *Cosmetics*. 2018. Vol. 5, p. 3–15.
28. Креми косметичні: ДСТУ 4765:2007 (Національний стандарт України). К.: Держспоживстандарт України, 2008. 7 с.
29. Міщенко О. І., Тихонов О.І. Вивчення впливу емульгаторів на реологічні властивості комбінованої м'якої лікарської форми хондропротекторної дії. *Вісник фармації*. 2011. № 3 (67). С. 3-7.
30. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Державне підприємство: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. Т. 1. 1128 с.
31. Настанова 42-3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. Київ, 2004. 15 с. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-1-2004/>
32. Настанова 42-3.3:2004 СТ–Н МОЗУ Лікарські засоби. Випробовування стабільності. Київ, 2004. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/stn-mozu-42-3-3-2004/>
33. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8). Київ, 2011. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>