МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ФЕДОРОВСЬКА МАР’ЯНА ІВАНІВНА

УДК: 615.014.2:615.322:616.594.1:613.49

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ СУБСТАНЦІЙ ДЛЯ ТРИХОЛОГІЇ

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук**

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету.

Наукові консультанти: доктор фармацевтичних наук, професор
СОКОЛОВА ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИРІВНА,
Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, професор кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків;

доктор фармацевтичних наук, професор
ПОЛОВКО НАТАЛЯ ПЕТРІВНА,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, професор кафедри аптечної технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ГЛАДИШЕВ ВІТАЛІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ,
Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри технології ліків;

доктор фармацевтичних наук, професор
КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ,
Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», професор кафедри біотехнології та аналітичної хімії;

доктор фармацевтичних наук, доцент
ДРОЗДОВА АННА ОЛЕКСАНДРІВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, доцент кафедри фармацевтичної технології і біофармації.

Захист відбудеться 12 грудня 2019 р. о 10^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Із дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «___» листопада 2019 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор Л. І. Шульга

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Алопеція є найбільш поширеним трихологічним захворюванням у дерматології, яке погіршує якість життя та впливає на соціальну адаптацію людей обох статей. Відповідно до наявної статистики андрогенна алопеція (АА) становить 90 % усіх випадків облисіння та виявляється приблизно у 50 % чоловіків і 12 % жінок віком після 25 років. Поширеність АА за жіночим типом різко зростає у період постменопаузи та зустрічається у близько (30–40) % осіб жіночої статі. З іншого боку, у жінок не залежно від віку найчастіше виявляється телогенова алопеція (ТА), що виникає внаслідок впливу шкідливих чинників на волосяний фолікул (ВФ); за ТА слідом ідуть АА й хронічна ТА, тоді як інші види облисіння є менш поширеними.

Номенклатура дієтичних добавок (ДД) та косметичних засобів (КЗ), рекомендованих при АА і ТА, значна, проте кількість лікарських препаратів (ЛП) на вітчизняному фармацевтичному ринку обмежена. Для системної та місцевої фармакотерапії призначають ЛП з активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) синтетичного походження (міноксидил, фінастерид, спіронолактон та ін.), що характеризуються підтвердженою ефективністю, проте володіють численними побічними ефектами та протипоказаннями. Альтернативою для них можуть бути лікарські косметичні засоби (ЛКЗ) із рослинними АФІ.

Проблемним питанням розробки ЛП для нашкірного застосування при алопеціях присвячені праці В. В. Гладишева, Є. В. Гладуха, О. Ю. Галкіна, А. Г. Котова, О. І. Павх та інших вітчизняних учених, проте наукові підходи до опрацювання складу й технології ЛКЗ із рослинними АФІ у різних лікарських формах (ЛФ) вимагають подальшого ретельного теоретичного та експериментального обґрунтування.

Комбіновані фітопрепарати, призначені для нашкірного застосування при АА, переважно містять антиандрогени (фітостероли – інгібітори 5-α-редуктази, блокатори андрогенових рецепторів) та венотоніки (флавоноїди, сапоніни, кумарини, місцеводразнювальні засоби). При ТА застосовують венотоніки, капіляропротектори, а також АФІ з протигрибковою, протизапальною, регенерувальною та живильною дією, які усувають лупу та стимулюють відновлення клітин ВФ. Серед рослинної сировини багатим джерелом фітостеролів є пальми Сабаль плоди та кропиви дводомної корені. Софори японської плоди та каштана кінського листя містять комплекс флавоноїдів у високих концентраціях. Уся надземна частина кропиви дводомної (листя, трава) містить аліфатичні та гідроксикоричні кислоти (ГКК), хлорофіл, кремнійорганічні сполуки, комплекс вітамінів та мінеральних речовин, які здатні впливати на різні ланки патологічного процесу при алопеціях. Шавлії лікарської листя є джерелом ефірних олій і танінів, що впливають на зменшення лупи та зміцнення структури волосяного стержня.

У цьому аспекті проблема комплексного лікування АА і ТА із використанням комбінованих лікарських засобів (ЛЗ) із рослинними АФІ антиандрогенної, венотонічної, капіляропротекторної, регенерувальної дії, розроблених з урахуванням сучасних досягнень фармацевтичної технології, біофармації, фізико-хімічних властивостей дисперсних систем, є важливим і актуальним завданням вітчизняної медичної та фармацевтичної науки і практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету («Дослідження організаційно-маркетингових, фармакоекономічних, технологічних, фармакологічних та якісних аспектів лікарських засобів природного і синтетичного походження», № 0113U004136) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 80 від 17.04.2013 р.), тема дисертації затверджена Вченою радою Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 6 від 04.06.2013 р.).

Мета і завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи полягає в обґрунтуванні методологічних підходів щодо розробки м'яких і рідких ЛКЗ з АФІ рослинного походження антиандрогенної, венотонічної, капіляропротекторної та регенерувальної дії для комплексної топічної фармакотерапії андрогенної і телогенової алопецій.

Для вирішення зазначеної мети необхідно було виконати такі завдання:

– провести аналіз та узагальнити дані літературних джерел у розрізі сучасних уявлень про алопецію як дерматокосметичне захворювання, етіопатогенез та особливості фармакотерапії АА і ТА, статус лікувальної косметики і ЛКЗ в Україні й у світі;

– розробити методологічні принципи фармацевтичної розробки ЛКЗ із рослинними АФІ у різних ЛФ, що призначені для комплексної профілактики і терапії АА і ТА;

– реалізувати комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біологічних, мікробіологічних досліджень з метою обґрунтування оптимального складу і технології ЛКЗ із пружно-пластичним дисперсійним середовищем у формі крем-маски та гель-маски з пальми Сабаль екстрактом сухим (ПСЕС) та софори японської настойкою для профілактики та лікування АА;

– теоретично та експериментально розробити склад і технологію комплексної настойки для застосування при ТА на основі водно-спиртового витягу із суміші лікарської рослинної сировини (ЛРС), а саме кропиви дводомної листя, шавлії лікарської листя, каштана кінського листя;

– керуючись даними теоретичних та експериментальних досліджень, отримати витяги із сировини кропиви дводомної та розробити ЛКЗ на їх основі, а саме: стандартизований сік зі свіжої трави та гель-маску із соком кропиви дводомної для лікування ТА; олійний екстракт (ОЕ) із кропиви дводомної коренів, призначений для терапії АА;

– здійснити апробацію опрацьованої технології ЛКЗ в умовах аптек та промислового виробництва на підставі розроблених інформаційних листів та проектів технологічних регламентів (ТР);

– провести фізико-хімічний, фармакотехнологічний, мікробіологічний аналіз ЛКЗ, розробити проекти методів контролю якості (МКЯ) та встановити терміни їх придатності;

– вивчити специфічну фармакологічну активність, а також нешкідливість розроблених ЛКЗ.

Об'єкти дослідження: емульсійні та гелеві основи, ЛРС та АФІ рослинного походження (кропиви дводомної листя, шавлії лікарської листя, каштана кінського листя, кропиви дводомної корені, ПСЕС, настойка софори японської), крем-маска, гель-маска, складна настойка, сік, олійний екстракт, допоміжні речовини.

Предмет дослідження – наукові (методологічні) підходи до фармацевтичної розробки м'яких та рідких лікарських косметичних засобів нашкірного застосування з АФІ рослинного походження для профілактики і терапії АА і ТА.

Методи дослідження. Для вирішення зазначених завдань у роботі були використані загальнонаукові (аналіз та узагальнення даних наукової літератури), органолептичні (зовнішній вигляд, однорідність, запах, колір), фармакотехнологічні (вміст вологи, фракційний склад ЛРС, плинність, об'ємна та насипна густина, дисперсність емульсійних та суспензійних систем, колоїдна і термостабільність, структурно-механічні властивості та ін.), фізико-хімічні (розчинність, відносна густина, pH, сухий залишок, УФ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія та ін.), біофармацевтичні (вивільнення біологічно активних речовин (БАР) з м'яких ЛФ *«in vitro»*), мікробіологічні (ефективність антимікробних консервантів, мікробіологічна чистота експериментальних зразків), біологічні (специфічна фармакологічна дія і токсикологічні показники безпеки фармацевтичних розробок) та математичні (статистична обробка результатів) методи досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше запропоновано методологічний підхід до фармацевтичної розробки м'яких та рідких ЛКЗ з АФІ рослинного походження для комплексної профілактики та лікування ЛКЗ АА і ТА, а саме: крем-маски та гель маски з ПСЕС та настойкою софори японської, гель-маски «Уртиція» із соком кропиви дводомної, складної настойки «Стимуфіт», ОЕ «Коренефіт» з кропиви дводомної коренів.

За результатами аналізу вітчизняної та зарубіжної нормативно-правової бази щодо термінології, вимог до складу, якості, виробництва, реалізації ЛКЗ та парафармацевтичних «космецевтиків», а також враховуючи розбіжності у чинних нормативно-правових документах та реалії вітчизняного фармацевтичного й косметичного ринку, вперше запропоновані рекомендації щодо шляхів урегулювання категорії продукції «дерматологічний косметичний засіб».

Уперше здійснено узагальнений аналіз щодо визначення, класифікації, особливості складу косметичних форм «Лосьйони» та «Маски», в яких виготовляють як КЗ, так і ЛЗ для нашкірного застосування. Доведено необхідність доповнення ДФУ розділами «Лосьйони», «Маски» з метою проведення належної стандартизації ЛЗ у косметичних формах.

Результати досліджень викладені у методичних рекомендаціях «Актуальні аспекти та методологія створення лікарських косметичних засобів для профілактики та лікування різних видів алопеції» (затверджені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН «України», протокол №104 від 24.10.2018 р.), у навчальному посібнику для студентів медичних та фармацевтичних ЗВО «Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань». Отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 67042 «Фармакотерапія алопеції. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати. Методичні рекомендації».

Уперше за результатами фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і біологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і опрацьовано оптимальну технологію нового ЛКЗ із пружно-пластичним дисперсійним середовищем у формі крем-маски з ПСЕС та настойкою софори японської для нашкірного застосування при АА, що містить оригінальну емульсійну основу з олією насіння гарбуза як масляної фази, сучасні емульгатори I і II-го роду і стабілізатор-загущувач карбопол Ultrez 10. Новизна досліджень захище-

на патентом України № 119309 від 25.09.2017 р. «Крем-маска для лікувально-профілактичного застосування при андрогенній алопеції».

Уперше у м'яких ЛФ виявлено механізм нейтралізації карбополу і гелеутворювальної дії при застосуванні калію сорбату, який водночас зберігає властивості антимікробного консерванта. Ефективність комплексної дії калію сорбату доведено під час створення оригінальної гелевої основи-носія, що може бути використана для екстемпорального виготовлення гідрофільних мазей та гелів. Наукова новизна складу основи підтверджена патентом України № 116095 від 10.05.2017 р. «Гелева основа для м'яких косметичних та лікарських засобів».

За результатами теоретичних та експериментальних досліджень, враховуючи особливості уведення АФІ й допоміжних речовин (запашників, солюбілізаторів) у гелевий носій, а також їх вплив на органолептичні та реологічні властивості м'якого ЛКЗ, обґрунтовано склад і опрацьовано оптимальну технологію гель-маски з ПСЕС та настойкою софори японської для нашкірного застосування при АА. На розроблений ЛКЗ отримано патент України № 119311 від 23.02.2017 р. «Лікувально-косметичний гель для місцевого застосування при андрогенній алопеції».

Уперше, використовуючи фармакотерапевтичний та фітохімічний дизайн компонентів, було обрано кількісне співвідношення ЛРС для виробництва складної настойки, призначеної для терапії ТА. Всебічно вивчено основні технологічні показники ЛРС та фітокомпозиції, які впливають на повноту вилучення БАР у процесі екстракції; визначено оптимальні технологічні параметри виготовлення екстракційного препарату. На склад і технологію складної настойки «Стимуфіт» отримано патент України на винахід № 118910 від 25.03.2019 р. «Комплексний рослинний засіб для профілактики і лікування симптоматичної алопеції».

Опрацьовано технологію та здійснено стандартизацію соку зі свіжої трави кропиви дводомної. За результатами теоретичних та експериментальних досліджень обґрунтовано склад і технологію гель-маски «Уртиція» із соком кропиви дводомної для нашкірного застосування при ТА. Новизна досліджень захищена патентом України № 119310 від 23.02.2017 р. «Лікувально-косметичний гель для місцевого застосування при телогеновій алопеції».

Уперше, враховуючи технологічні властивості ЛРС, фізико-хімічні властивості БАР та дані хроматографічного аналізу, опрацьовано технологію ОЕ «Коренефіт» із кропиви дводомної коренів, що є джерелом фітостеролів і призначений для застосування при АА.

Всебічно вивчено органолептичні, фармакотехнологічні, фізико-хімічні властивості розроблених ЛКЗ та опрацьовано сучасні методи контролю їх якості; визначено стабільність ЛКЗ та встановлено умови і терміни їх зберігання.

На підставі узагальнених фармакологічних досліджень установлено виражену судинорозширювальну та фолікулостимулювальну дію ЛКЗ на моделі ТА і фолікулостимулювальну дію ЛКЗ на моделі АА.

Уперше на біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum* підтверджено наявність мембранопротекторної дії (гострий дослід) розроблених ЛКЗ та відсутність токсичності при хронічному експерименті.

Практичне значення отриманих результатів. Уперше створено та запропоновано для практичної медицини (трихології) п'ять нових ЛКЗ із рослинними АФІ

антиандрогенної, венотонічної, капляропротекторної та регенерувальної дії, які призначенні для нашкірного застосування при найбільш розповсюджених формах алопеції. Для профілактики та комплексного лікування АА розроблено крем-маску та гель-маску з ПСЕС та настойкою софори японської, олійний екстракт «Коренефіт» з кропиви дводомної коренів; для ТА – гель-маска «Уртиція» із соком кропиви дводомної та складна настойка «Стимуфіт».

Розроблена та зареєстрована відповідно до чинного законодавства України нормативна документація – технічні умови України ТУ 20.4-0201758-001:2019 «Косметичні засоби від облисіння», що регламентують якість «Соку кропиви дводомної», гель-маски «Уртиція», екстракту олійного «Коренефіт», лосьйону «Стимуфіт».

Розроблено нормативну документацію на рецептуру гель-маски з ПСЕС і настойкою софори японської та гель-маски «Уртиція» із соком кропиви дводомної (№ 602-123-202/4643) та отримано Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів (№ 602-123-20-1/4644 від 03.03.2017 р.).

Розроблено проекти технологічних регламентів на виробництво крем-маски та гель-маски при АА та гель-маски «Уртиція» при ТА. Технологію фармацевтичних розробок апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (Україна, м. Харків) (акти апробації від 23.03.2018 р., 30.03.2018 р., 17.05.2018 р.).

Розроблено проекти ТР на виробництво складної настойки «Стимуфіт» та олійного екстракту «Коренефіт». Технологію фармацевтичних розробок апробовано в умовах промислового виробництва ТОВ «Дослідний завод ДНЦЛЗ» (Україна, м. Харків) (акти апробації від 15.12.2017 р., 24.10.2018 р.).

Розроблено, затверджено ПК «Фармація» (протокол №103 від 25.10.2017 р.) та видано МОЗ України інформаційні листи, які запроваджено в практику виробничих аптек, а саме:

– інформаційний лист № 353-2017 «Технологія виготовлення в умовах аптек гелевої основи для м’яких косметичних та лікарських засобів»: аптека № 200 КП «Фармація», м. Харків; аптеки ПКВО «Фармація», м. Миколаїв; аптека клінічної лікарні «Феофанія», м. Київ; аптека № 4 ТОВ «Київська аптекарська мануфактура» м. Київ; Бориспільська центральна аптека № 24; Навчально-виробнича аптека № 1 Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) ім. Д. Галицького, м. Львів; аптеки ТзОВ «Іва-Фарм» № 5 «Екстемпоральна» і № 2 «Гомеопатична», ТОВ аптека «Центорія», навчально-виробнича аптека ІФНМУ № 1, м. Івано-Франківськ (акти впровадження від 23.03.2018 р, 22.11.2018 р., 20.11.2018 р., 22.03.2018 р., 28.09.2018 р., 12.03.2018 р., 16.11.2018 р., 27.03.2018 р., 30.03.2018 р. відповідно);

– інформаційний лист № 73-2018 «Технологія виготовлення в умовах аптек крем-маски з рослинними субстанціями, що призначена для застосування при андрогенній алопеції»: аптеки ПКВО «Фармація», м. Миколаїв; Навчально-виробнича аптека № 1 ЛНМУ імені Д. Галицького, м. Львів; аптеки ТзОВ «Іва-Фарм» № 5 «Екстемпоральна» та № 2 «Гомеопатична», ТОВ аптека «Центорія», навчально-виробнича аптека ІФНМУ № 1, м. Івано-Франківськ (акти впровадження від 23.11.2018 р., 26.10.2018 р., 16.11.2018 р., 27.06.2018 р., 24.06.2018 р. відповідно);

– інформаційний лист № 72-2018 «Технологія виготовлення гелю судинноро-зширюючої та фолікулостимулюючої дії в умовах аптек»: аптеки ПКВО «Фарма-

ція», м. Миколаїв; Навчально-виробнича аптека № 1 ЛНМУ ім. Д. Галицького, м. Львів; аптеки ТзОВ «Іва-Фарм» № 5 «Екстемпоральна» та № 2 «Гомеопатична», ТОВ аптека «Центорія», навчально-виробнича аптека ІФНМУ № 1, м. Івано-Франківськ (акти впровадження від 22.11.2018 р., 26.10.2018 р., 16.11.2018 р., 27.06.2018 р., 25.06.2018 р. відповідно).

Розроблено й упроваджено у роботу аптек методичні рекомендації «Фармакотерапія алопеції. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати»: навчально-виробнича аптека ІФНМУ № 1, ТОВ аптека «Центорія», м. Івано-Франківськ (акти впровадження від 21.12.2018 р., 29.01.2019 р. відповідно).

Розроблено проекти МКЯ на «Сік кропиви дводомної», рідкі та м'які ЛКЗ з урахуванням вимог ДФУ 2.0., які апробовано в Державній службі з лікарських засобів та контролю за наркотиками в Івано-Франківській області (акти впровадження від 7.11.2017 р., 20.09.2018 р., 27.09.2018 р., 23.10.2018 р.).

Окремі фрагменти роботи упроваджено в науковий та освітній процес ЗВО фармацевтичного (медичного) профілю із іноземних країн (Білорусія, Казахстан) та України, зокрема: кафедри промислової технології лікарських засобів з курсом факультету підвищення кваліфікації і перепідготовки кадрів Вітебського державного медичного університету, кафедри технології ліків та інженерних дисциплін Казахського Національного медичного університету, кафедр косметології та аромології, промислової фармації, технології ліків НФаУ, кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету, кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедри організації та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», кафедри дерматології і венерології Івано-Франківського національного медичного університету (акти впровадження від 01.11.2017 р., 24.05.2018 р., 25.10.2018 р., 28.11.2018 р., 20.12.2018 р., 20.09.2018 р., 30.11.2018 р., 14.11.2018 р., 27.09.2018 р., 12.12.2018 р., 19.06.2018 р., 20.12.2018 р. відповідно).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науково-експериментальним дослідженням. У комплексних випробуваннях з розробки складу й технології ЛКЗ для трихології, таких, як крем-маска і гель-маска з ПСЕС та настойкою софори японської, гель-маска «Уртиція» із соком кропиви дводомної, складна настойка «Стимуфіт», олійний екстракт «Коренефіт» із кропиви дводомної коренів, над якими працював науковий колектив співавторів, особисто дисертанту належить ключова роль у визначенні загальної мети досліджень, плануванні і реалізації експерименту, інтерпретації отриманих результатів, формуванні основних положень і висновків роботи.

У комплексному дослідженні особисто дисертантом:

– здійснено пошук та аналіз джерел літератури про етіопатологію та сучасні принципи фармакотерапії АА і ТА, вивчено проблемні питання нормативно-правової бази щодо вимог до складу, якості, виробництва та реалізації ЛКЗ і «кос-

мецевтиків», запропоновано рекомендації щодо шляхів урегулювання категорії продукції «дерматологічний косметичний засіб», узагальнено матеріали про КФ «Лосьйони», «Маски» та доведено необхідність доповнення ДФУ відповідними розділами;

– окреслено мету, завдання та методологічні підходи до їх вирішення, обрано об'єкти і методи дослідження, розроблено алгоритм експериментальних випробувань;

– виконано експериментальну частину роботи, яка описана у дисертації. На підставі теоретичного матеріалу та експериментальних випробувань автором обґрунтовано склад, показники контролю якості ЛКЗ із пружно-пластичним дисперсійним середовищем (крем-маски та гель-маски з ПСЕС і настойкою софори японської, гель-маски «Уртиція» із соком кропиви дводомної) та екстракційних препаратів (складної настойки «Стимуфіт», ОЕ «Коренефіт»), розроблено й апробовано їх аптечну та промислову технологію; розроблено проекти МКЯ і технологічних регламентів на отримані ЛКЗ; розроблено й упроваджено у виробничі аптеки інформаційні листи на м'які ЛКЗ;

– опрацьовано та узагальнено результати фармакологічних і біологічних досліджень про вивчення ефективності та нешкідливості розроблених ЛКЗ.

Персональний внесок у всіх опублікованих працях зі співавторами (Н. П. Половко, Л. В. Соколовою, Р. В. Куциком, О. П. Стрілець, І. К. Чурпієм, Л. А. Ковпак, В. О. Грудьком, О. В. Антимис, Н. С. Леочко, С. М. Феденько, І. О. Яремою) вказано в анотації, за текстом дисертаційної роботи, а також в авторефераті у списку публікацій.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: Половко Н. П. «Наукове та експериментальне обґрунтування складу і технології безводних гелів протигрибкової дії з похідними імідазолу», Харків, 2011; Соколова Л. В. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології отримання фітосубстанцій методом ліофілізації», Харків, 2012; Куцик Р. В. «Мікробіологічне обґрунтування нових підходів до лікування та профілактики стафілококових інфекцій на основі дослідження протимікробних властивостей похідних тіазолідину, фурану, хіноліну, акридину і біологічно активних речовин природного походження», Харків, 2008; Стрілець О. П. «Наукове і експериментальне обґрунтування складу і технології комбінованих таблетованих лікарських форм антигіпертензивної дії», Харків, 2013; Чурпій І. К. «Хірургічне лікування та реабілітація хворих на перитоніт залежно від патогномонічних факторів ризику та прогнозування перебігу захворювання», Вінниця, 2015; Грудько В. О. «Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность производных 6-R-бензтиазолил-2-амидов малоновой кислоты», Харків, 1990; Антимис О. В. (Саган О В.) «Морфофункціональний стан мікроциркуляторного русла та тканинних базофілів різних шарів шкіри в нормі та при дії загальної глибокої гіпотермії», Київ, 1998; Леочко Н. С. «Окиснення аліфатичних альдегідів C_2-C_6 в присутності кластерів паладію», Львів, 2005; Феденько С. М. «Фінансове забезпечення системи охорони здоров'я в Україні», Львів, 2015.

Усі наукові узагальнення, положення наукової новизни, результати, висновки і рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та експериментальні результати дослідження представлені на: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012); V, VI і VII науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація тех-

нологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013, 2016, 2018); I науково-практичній конференції молодих учених і аспірантів «Молодые учёные и фармация XXI века» (Москва, 2013); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі» (Луганськ, 2014); VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання наукової і практичної косметології» (Запоріжжя, 2014); II Міжнародній науково-практичній Internet-конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2014); 83-ій науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2014); IV, V і VI науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014, 2016, 2017); Міжнародній науково-практичній конференції «Нове у медицині сучасного світу» (Львів, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрямки розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (Дніпропетровськ, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (Київ, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.» (Одеса, 2015); II науково-практичній інтернет-конференції «Аналітична хімія у фармації» (Харків, 2016); II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2016); I науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 2016); VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016); VII Національному конгресі патофізіологів України «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 2016); I і II Міжнародних науково-практичних конференціях «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (Харків, 2017, 2018); I Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2017); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (Алмати, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 63 наукових праці: 23 статті у наукових фахових виданнях (з них 5 – у закордонних виданнях, в т. ч. 1 – у виданні, яке входить до міжнародних наукометричних баз Scopus); отримано 1 патент України на винахід та 4 патенти на корисну модель, 3 інформаційні листи, 1 навчально-методичний посібник, 2 методичні рекомендації, 1 авторське свідоцтво на твір, 10 публікацій в інших виданнях, 18 тез доповідей на з'їздах і науково-практичних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 528 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), шести розділів експериментальної частини (розділи 2–7), висновків, списку використаних дже-

рел і додатків. Обсяг основного тексту – 320 сторінок. Робота ілюстрована 83 таблицями та 65 рисунками. Бібліографія містить 441 джерело літератури, з них 276 кирилицею і 165 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано вибір теми, сформульовано мету та основні завдання дисертаційної роботи, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено відомості щодо упровадження результатів досліджень, а також представлена структура роботи.

У **розділі 1 «Сучасні аспекти етіопатогенезу та фармакотерапії облисіння. Перспективи створення фітопрепаратів для нашкірного застосування при андрогенній і телогеновій алопеції»** здійснено аналіз сучасних даних про алопецію як трихологічне захворювання, описано особливості етіопатогенезу АА у чоловіків та жінок, гострої і хронічної ТА у жінок. У результаті проведеного літературного пошуку окреслені тригерні ланки патогенезу, які враховують під час комплексної фармакотерапії АА, а саме: концентрація ферменту 5-α-редуктази та активного андрогену дигідротестостерону (ДГТ), послаблений периферичний кровообіг, мікрозапалення, резидентна мікрофлора, оксидаційний стрес. Отримані дані про перебіг гострої і хронічної ТА показали, що для ефективної терапії або самостійного завершення патології необхідно ідентифікувати та максимально усунути шкідливі чинники впливу на ВФ, а також посилити периферичний кровообіг, забезпечити регенерувальну, протизапальну дію тощо.

Надано детальну інформацію про принципи комплексної фармакотерапії АА і ТА, проаналізовано різні групи ЛЗ, дієтичних добавок та КЗ, які застосовуються для профілактики та лікування АА і ТА. Установлено, що АФІ синтетичного походження, такі, як міноксидил та фінастерид, є затвердженими препаратами вибору з доведеною ефективністю на початковій та прогресуючій стадіях АА, проте володіють численними побічними ефектами.

Представлено результати теоретичних досліджень про лікарські рослини, ЛРС, БАР та препарати на їх основі, які призначені для профілактики і терапії АА і ТА. Доведено, що при АА застосовується різна ЛРС із високим вмістом фітостеролів, які володіють антиандрогенною дією; екстракт плодів пальми Сабаль є найбільше вживаним фітотерапевтичним АФІ, ефективність якого при АА підтверджена подвійними сліпими дослідженнями. Проаналізовано, що в комплексній терапії як АА, так і ТА застосовується ЛРС, яка виявляє венотонічний, капіляропротекторний, протизапальний, антиоксидантний, антимікробний, регенерувальний, живильний ефект.

За результатами аналізу вітчизняної та зарубіжної нормативно-правової бази щодо термінології, вимог до складу, якості, виробництва, реалізації ЛКЗ та «космецевтиків», а також враховуючи розбіжності у чинних нормативно-правових документах та реалії вітчизняного фармацевтичного й косметичного ринку, запропоновано рекомендації щодо шляхів урегулювання категорії продукції «дерматологічний косметичний засіб». Наведено узагальнений аналіз щодо визначення, класифікації, особливості складу косметичних форм «Лосьйони» та «Маски», в яких виготовляють як КЗ, так і ЛЗ для нашкірного застосування. Доведено необхідність доповнення ДФУ розділами «Лосьйони», «Маски» з метою проведення належної стандартизації ЛЗ у косметичних формах.

Обґрунтована доцільність розробки ЛКЗ для комплексної профілактики і терапії АА і ТА з АФІ рослинного походження у ЛФ та КФ, що забезпечать трансепідермальний рівень проникнення та високу фармакологічну ефективність препаратів.

У **розділі 2 «Обґрунтування загальної концепції та методів дослідження»** викладено загальну методологію досліджень, яка відображає сутність роботи і полягає у виконанні низки наукових завдань з метою створення ЛКЗ із рослинними АФІ для нашкірного застосування в трихології при АА і ТА. Обґрунтована методологія базується на послідовному проведенні фізико-хімічних, мікробіологічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, біологічних та фармакологічних досліджень. На рис. 1 наведено схему методології вибору рослинних АФІ; на рис. 2–3 – схеми методології розробки м'яких та екстракційних ЛКЗ.

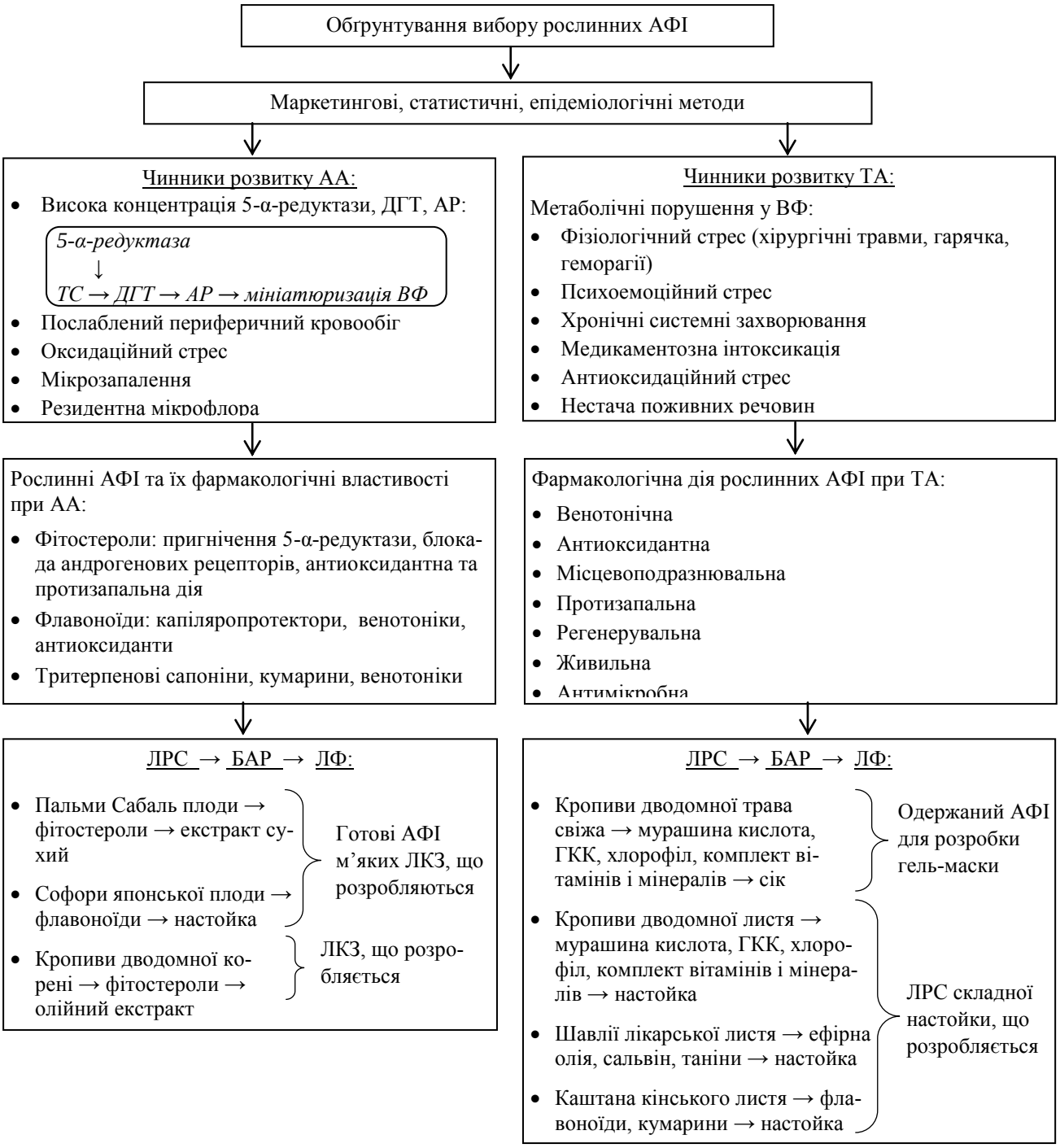

Рис. 1 – Схема методології вибору рослинних АФІ у складі ЛКЗ для АА і ТА

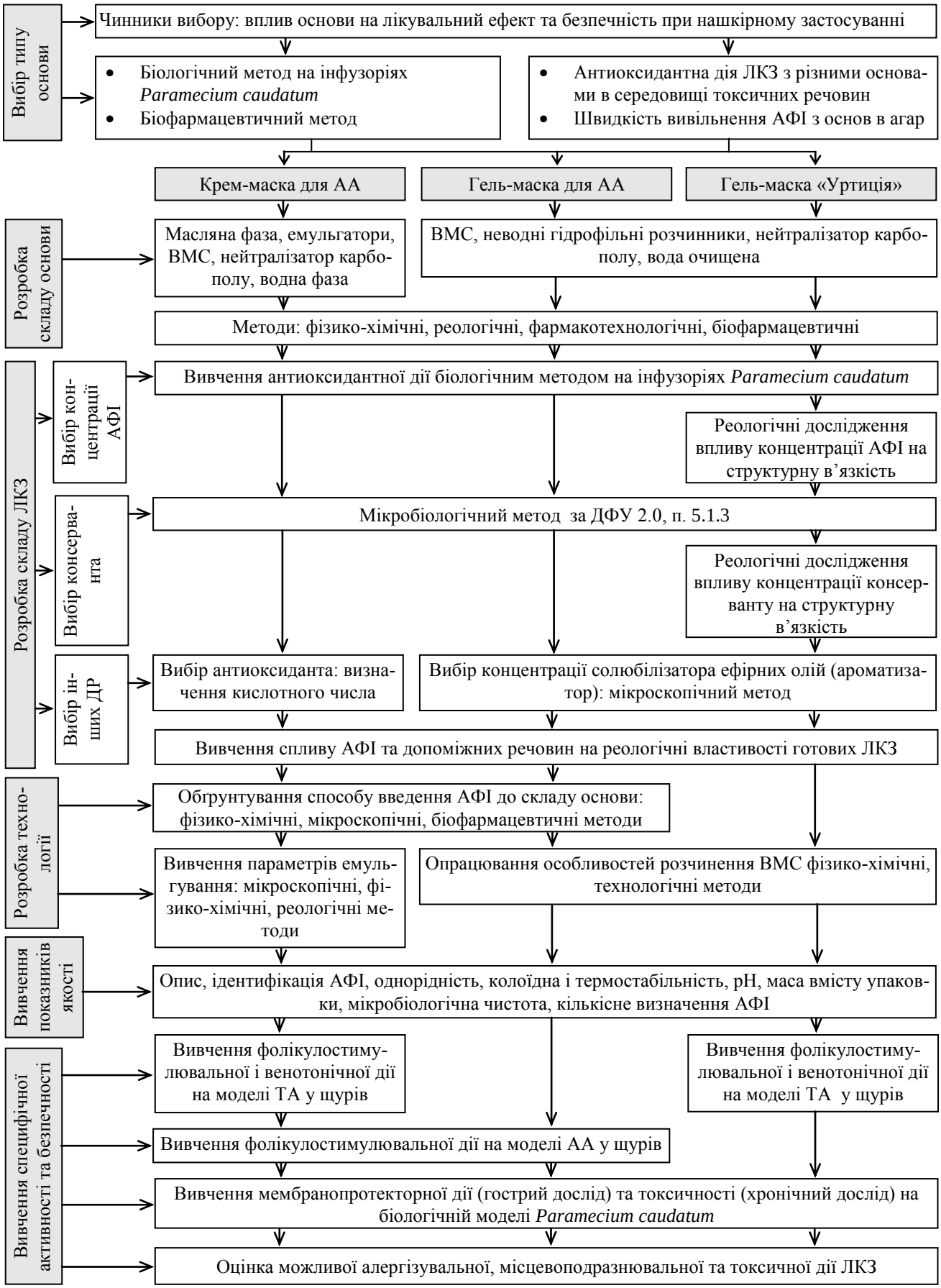

Рис. 2 – Схема методології розробки м'яких ЛКЗ для АА і ТА

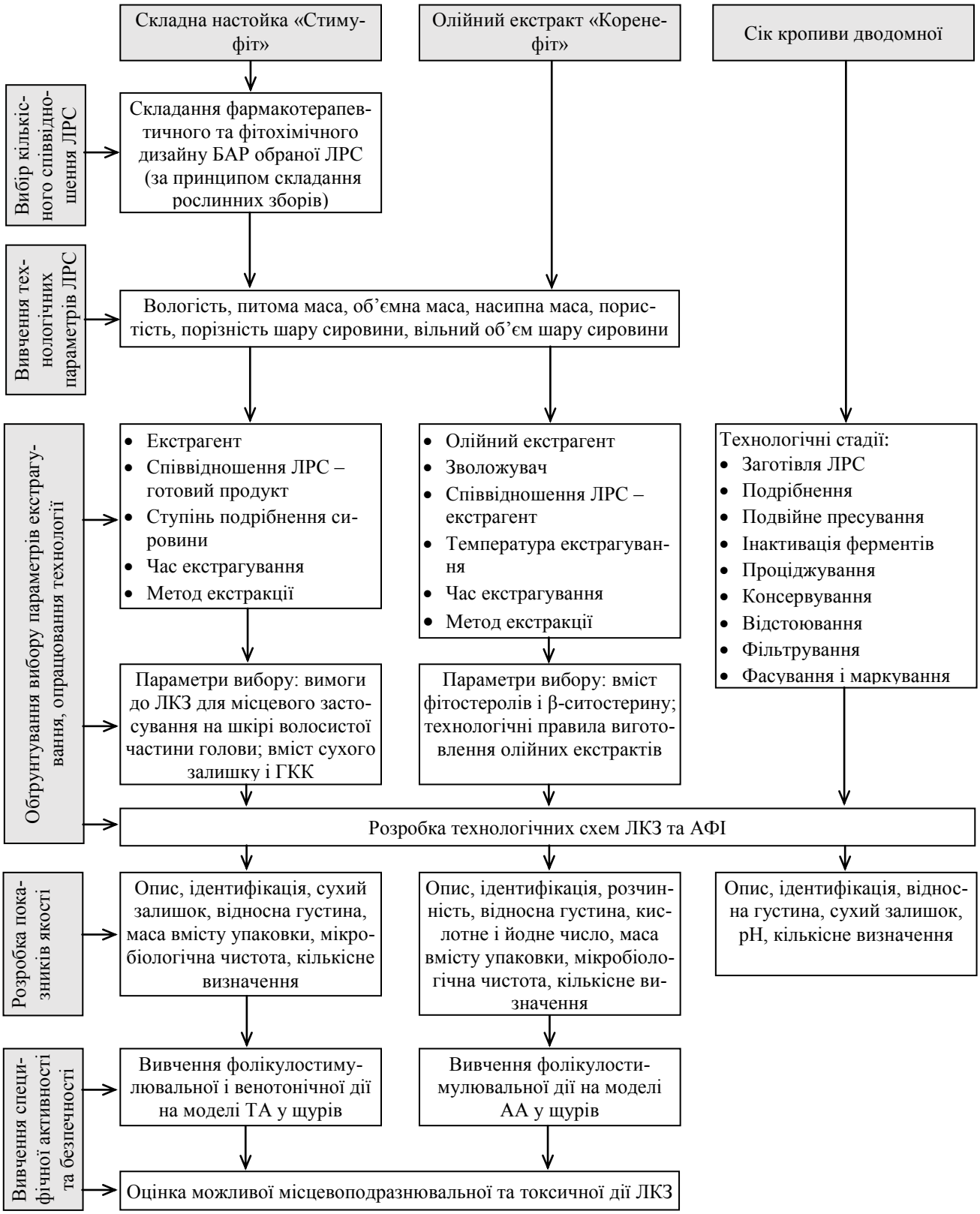

Рис. 3 – Схема методології розробки екстракційних ЛКЗ та АФІ для ТА і АА

Представлено об'єкти досліджень, визначено властивості рослинних АФІ, ЛРС та ДР, що входять до складу ЛКЗ для нашкірного застосування при АА і ТА. Обґрунтовано вибір методик для проведення фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, біологічних, фармакологічних, гістологічних досліджень, що були використані в *процесі розробки складу, технології та оцінки якості ЛКЗ.*

Дослідження проведено згідно з договорами про співпрацю з науковими та навчальними установами України. *Фізико-хімічні, біофармацевтичні, фармакотехнологічні* дослідження проводились: у лабораторії практичної фармації № 3 кафедри організації та економіки фармації і технології ліків ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», наукових лабораторіях кафедр аптечної технології ліків та фармацевтичної хімії НФаУ та Державній науково-дослідній лабораторії з контролю якості лікарських засобів, м. Харків; *мікробіологічні* – на базі науково-дослідної лабораторії мікробіологічних досліджень кафедри мікробіології, вірусології й імунології ІФНМУ; *фармакологічні* – у віварії кафедри фармакології ІФНМУ; *гістологічні* – на базі навчально-наукової лабораторії морфологічного аналізу кафедри анатомії людини ІФНМУ; *біологічні* на моделі *Paramecium caudatum* – на базі науково-дослідної лабораторії кафедри біотехнології НФаУ, м. Харків.

У **розділі 3 «Розробка складу і технології крем-маски для застосування при андрогенній алопеції»** наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень розробки складу і технології крем-маски з ПСЕС та софори японської настойкою для профілактики і терапії АА.

Обґрунтовано вибір типу основи м’яких ЛКЗ для тривалого нашкірного застосування при алопеціях. Ключовими параметрами вибору були нешкідливість основи-носія для біологічного організму та здатність активно вивільняти АФІ. Для цього вивчався вплив різних основ (гель карбополу, адсорбційна основа вазелін-ланолін безводний, емульсійна в/м Кутумової, емульсійна м/в, емульсійна в/м/в із емульгатором Montanov 68) на фізіологічну активність інфузорій *Paramecium caudatum* у середовищі токсичних речовин, а також проводились біофармацевтичні дослідження з вивільнення БАР фенольної природи в агарове середовище. Враховуючи результати експериментів, для розробки м’яких ЛКЗ було обрано: емульсійну основу змішаного типу з комплексним «зеленим» емульгатором та розчином ВМС (крем-маска), гідрофільну основу з використанням карбополу марки Ultrez 10 (гель-маска).

Для опрацювання оптимального складу емульсійної основи крем-маски в комплексних експериментальних дослідженнях були використані модельні зразки емульсійних основ із комбінацією емульгаторів (Montanov 68, NatureMulse, Olivem 1000, Цетарет-20) та ВМС (гуарова і ксантанова камедь, натрію альгінат, Na КМЦ, карбополу Ultrez 10); олія насіння гарбуза – масляна фаза, гліцерин – розчинник ВМС та зволожувач, триетаноламін – нейтралізатор карбополу.

Основи оцінювали за органолептичними й споживчими властивостями, визначали колоїдну та термостабільність, pH, структурну в’язкість. За результатами отриманих експериментальних даних для проведення наступних мікроскопічних та біофармацевтичних досліджень було обрано 6 основ із найкращими показниками, а саме: зразки з поєднанням емульгатора Montanov 68 з NatureMulse або Olivem 1000 та різними ВМС: № 1 і 6 (з 1 % гуарової камеді), № 2 і 7 (з 1 % ксантанової камеді), № 5*і 10* (з 0,5 % карбополу).

Результати мікроскопічних досліджень показали (рис. 4), що зразки № 1, 2, 7 є неоднорідними за дисперсністю, оскільки в них значний відсоток становлять великі фракції (рис. 4 А, В, Г).

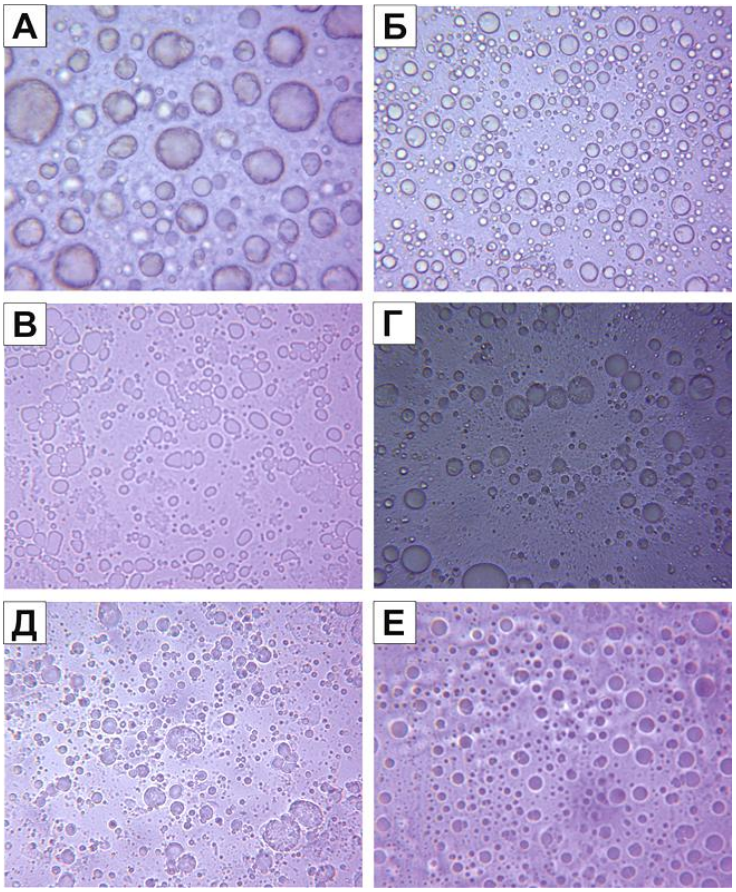

Рис. 4 – Дисперсність часток масляної фази (збільшення в 100 р.): А – основа № 1; Б – основа № 6; В – основа № 2; Г – основа № 7, Д – основа № 5*; Е – основа № 10*

Основи № 6, 10* є більш однорідними із середнім розміром часток дисперсної фази 3,2 мкм (рис. 4 Б) та 2,8 мкм (рис. 4 Д). Найменший середній розмір (2,6 мкм) та однорідність часток дисперсної фази характерні для основи № 5* (рис. 4 Е).

Біофармацевтичні дослідження з вивчення швидкості пенетрації фенольних сполук настойки софори японської в агарове середовище показали (табл. 1), що всі основи активно вивільняли БАР, але основи № 5*, 6 та 10* характеризувались найвищими показниками. Ці основи піддавали вивченню реологічних властивостей (структурної в'язкості, ступеня тиксотропності, механічної стабільності (МС)), які здійснювали при температурі 20 ºС на віскозиметрі типу Брукфільда (Viscotech Hispania, SL). Проведені дослідження показали, що структурна в'язкість при 20 об/хв та 20 ºС для основ була в межах: № 5* – (9058 ± 25) мПа·с, № 6 – (6121 ± 37) мПа·с, № 10* – (10998 ± 22) мПа·с (значення в'язкості виходить за межі реологічного оптимуму).

Таблиця 1 – Динаміка вивільнення БАР в агаровий гель із досліджуваних основ (n = 9, P = 95 %)

Час / Основи	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	75 хв	90 хв	150 хв
	$d_{сер.}$, мм	$d_{сер.}$, мм	$d_{сер.}$, мм	$d_{сер.}$, мм	$d_{сер.}$, мм	$d_{сер.}$, мм	$d_{сер.}$, мм
№ 1	15 ± 0,07	16 ± 0,07	17 ± 0,06	18 ± 0,07	19 ± 0,08	20 ± 0,06	20 ± 0,08
№ 2	15 ± 0,10	16 ± 0,11	17 ± 0,20	18 ± 0,11	19 ± 0,10	20 ± 0,15	21 ± 0,09
№ 5*	16 ± 0,2	17 ± 0,10	18,5 ± 0,08	20 ± 0,20	21 ± 0,25	22 ± 0,22	23 ± 0,10
№ 6	16 ± 0,11	17 ± 0,11	18,5 ± 0,10	20 ± 0,08	21 ± 0,08	22 ± 0,10	23 ± 0,20
№ 7	15 ± 0,08	16 ± 0,08	17 ± 0,12	18 ± 0,10	19 ± 0,20	20 ± 0,20	20 ± 0,20
№ 10*	16 ± 0,06	17 ± 0,05	19 ± 0,08	20,5 ± 0,20	21,5 ± 0,10	22,5 ± 0,25	23 ± 0,25

Усі основи характеризувались неньютонівським типом течії і тиксотропними властивостями (рис. 5). Для основ № 5* і 6 спостерігалися петлі гістерезису, що мали площу середньої величини; для основи № 10* характерна переривчаста петля гістерезису, оскільки висхідна та низхідна криві стикались при швидкості зсуву 54 $с^{-1}$. Значення МС (при оптимальному 1) для досліджуваних основ становили: № 5* – 1,16; № 6 – 1,22; № 10* – 1,18.

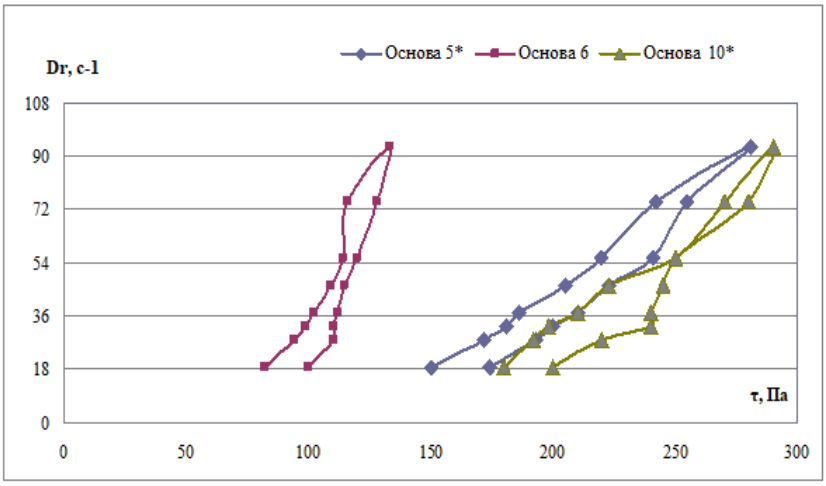

Рис. 5 – Реограма залежності напруги зсуву (τ_r) від швидкості зсуву (Dr) обраних емульсійних основ

Отже, враховуючи оптимальні значення всіх досліджуваних параметрів, обрано основу № 5*, яка містить: олію насіння гарбуза (10,0 г), Montanov 68 (3,0 г), Nature-Mulse (2,0 г), карбопол Ultrez 10 (0,5 г), триетаноламін (0,5 г), гліцерин (5,0 г), воду очищену (до 100,0 г).

Біологічними дослідження з вивчення впливу концентрації АФІ на протективні властивості м'яких ЛКЗ, які виявлялись у продовженні тривалості рухової активності інфузорій *Paramecium caudatum* у середовищі токсичних речовин, обґрунтовано кількісний вміст АФІ у складі крем-маски, а саме 5 % ПСЕС і 10 % настойки софори японської.

Дослідження ефективності антимікробних консервантів, яку вивчали *in vitro* за методикою ДФУ 2.0, показали, що калію сорбат (0,2 %) забезпечував необхідну консервувальну дію у ЛКЗ, оскільки lg зменшення мікроорганізмів відповідав вимогам ДФУ. Проте ефективність консервувальної дії була вищою в 0,2 % комбінованого консерванта, а саме суміші (1:1) калію сорбату та саліцилової кислоти.

Для забезпечення оксидаційної стабільності крем-маски було обрано оптимальну концентрацію антиоксиданта (АО) бутилгідрокситолуолу (БГТ) у кількості 0,02 % за показником «кислотне число» протягом 1 року зберігання ЛКЗ.

На останньому етапі розробки складу крем-маски вивчали вплив АФІ і ДР на реологічні та фізико-хімічні властивості ЛКЗ (табл. 2).

Таблиця 2 – Вплив ДР та АФІ на показники якості крем-маски (n = 9, P = 95 %)

Показник	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4
Структурна в'язкість η, мПа·с (20 об/хв η, Dr 18,6 $с^{-1}$, 20°С)	9050 ± 30	9560 ± 36	8770 ± 28	8860 ± 40
МС	1,16	1,1	1,12	1,09
Колоїдна стабільність	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна
Термостабільність	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна
pH	6,9 ± 0,11	7,0 ± 0,10	6,7 ± 0,09	6,6 ± 0,08

У дослідженнях використали 4 експериментальні зразки: 1 – основа № 5*; 2 – основа № 5* із 0,2 % консерванта (калію сорбат та саліцилова кислота – 1:1); 3 – основа № 5* із консервантом та 0,3 % триетаноламіну; 4 – готовий ЛКЗ. Як видно з табл. 2, при додаванні до основи № 5* (зразок 1) консерванта калію сорбату в'язкість зросла в межах 500 мПа·с і значення наближалось до граничного показника 10000 мПа·с при швидкості зсуву Dr 18,6 $с^{-1}$. В'язкість та pH зразка № 3, в якому кількість триетаноламіну була меншою і становила 0,3 %, були в межах 8720 мПа·с та 6,7 відповідно. Уведення до складу основи інших ДР (ефірна олія лаванди й АО) й

АФІ (ПСЕС, настойка софори японської) не значно впливало на зміну в'язкості та pH (зразок 4).

Враховуючи результати комплексних досліджень, було опрацьовано кінцевий склад крем-маски: ПСЕС – 5,0 г, софори японської настойка – 10 г, Montanov 68 – 3,0 г, NatureMulse – 2,0 г, карбопол Ultrez 10 – 0,5 г, гліцерин – 5,0 г, триетаноламін – 0,3 г, калію сорбат – 0,1 г, кислота саліцилова – 0,1 г, БГТ – 0,02 г, ефірна олія лаванди 0,2 г, вода очищена – до 100,0 г.

Подальші випробування базувались на експериментальному обґрунтуванні вибору способу введення АФІ до складу основи. Результати дослідження дисперсності ПСЕС при змішуванні з різними рідинами: олією насіння гарбуза, 48 % етанолом (екстрагент настойки софори), водою, гліцерином, пропіленгліколем, спирто-водно-гліцериновою сумішшю (1:6:3) показали, що не можна досягти повного розчинення ПСЕС із жодною рідиною, проте дисперсність частинок екстракту змінюється залежно від природи диспергуючої рідини. Отримані результати підтвердили, що ПСЕС найкраще диспергується з частковою розчинністю в олії насіння гарбуза і 48 % етанолі – розмір часток становив 0,005–0,05 та 0,005–0,07 мм, які рівномірно розподілені по всій площі спостереження.

Вибір оптимального способу введення АФІ до складу емульсійної основи обґрунтовували за результатами вивільнення гідрофобних БАР екстракту пальми Сабаль в агарове середовище (реактив – спирто-гліцериновий розчин Судану-III у кількості 25 %). В експерименті використовували 4 зразки, які відрізнялися введенням 5 % ПСЕС, а саме: № 1 – на початку технології ПСЕС змішували з олією насіння гарбуза; № 2 – ПСЕС диспергували з 48 % етанолом і додавали суміш до приготовленої основи в кінці технологічного процесу; зразки № 3 та 4 – ПСЕС уводили до готової основи у вигляді тонкодисперсної суспензії з гліцерином чи спирто-водно-гліцериновою сумішшю. Як видно з рис. 6, найкраще вивільнення БАР з емульсійної основи в агаровий гель спостерігали у зразка № 2.

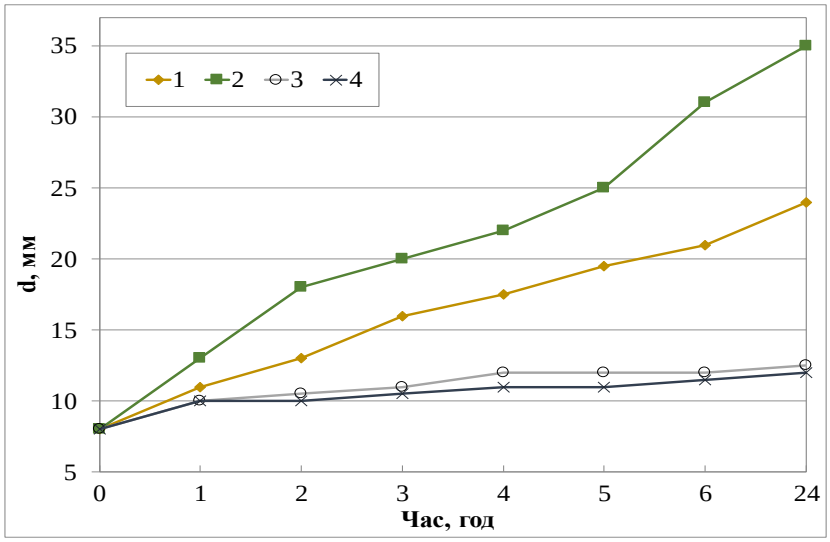

Рис. 6 – Діаграма швидкості вивільнення ліпофільних фракцій ПСЕС з емульсійної основи в агаровий гель залежно від технології приготування

Із метою отримання однорідної тонкої дисперсії гетерогенної системи та рівномірного розподілу допоміжних і АФІ вивчали вплив технологічних параметрів (метод, швидкість і час гомогенізації) на розміри дисперсної крем-маски. Для вивчення параметрів емульгування виготовляли зразки ЛКЗ із застосуванням різних методів, а саме: 1 зразок – пряме емульгування, 2-й – зворотне емульгування, 3-й – почергове емульгування. У зразках визначали ступінь дисперсності методом мікроскопії. Було встановлено (рис. 7), що найбільший відсоток частинок однорідних дрібних фракцій був у зразка, виготовленого методом зворотного емульгування. Також цей

метод, у порівнянні з почерговим емульгуванням, є технологічно простішим.

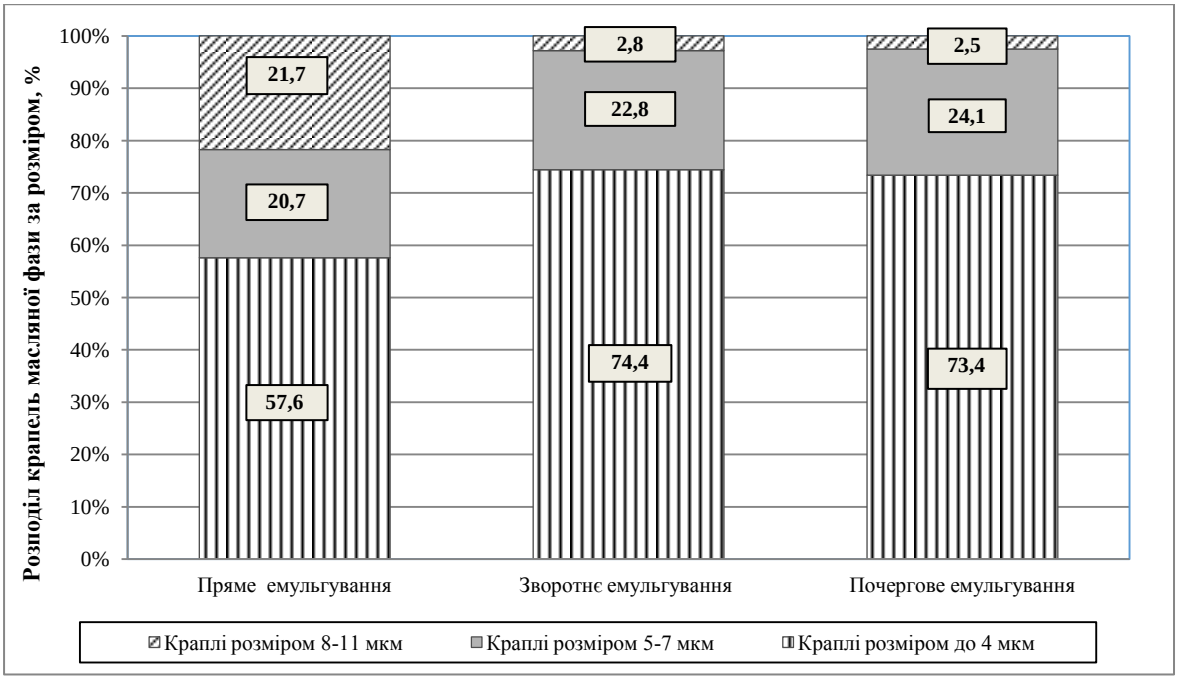

Рис. 7 – Вплив методу емульгування на розподіл крапель масляної фази в ЛКЗ

Наступний етап експерименту базувався на визначенні впливу швидкості і тривалості емульгування на розміри масляної фази ЛКЗ. Диспергування здійснювали на гомогенізаторі Polytron PT 3100 D «Kinematica AG» (Швейцарія) протягом 10 хв зі швидкістю 1000 об/хв, 1500 об/хв, 2000 об/хв, 2500 об/хв, 3000 об/хв, 5000 об/хв. Вплив тривалості гомогенізації на ступінь дисперсності гетерогенної системи встановлювали шляхом перемішування зразків при обраній швидкості протягом 10 хв, 20 хв, 30 хв, 40 хв, 50 хв, 60 хв. Для оцінки якості зразків визначали зовнішній вигляд, ступінь дисперсності масляної фази, колоїдну і термостабільність, структурну в'язкість. Отримані зразки були однорідні за зовнішнім виглядом, витримували випробування на колоїдну і термостабільність.

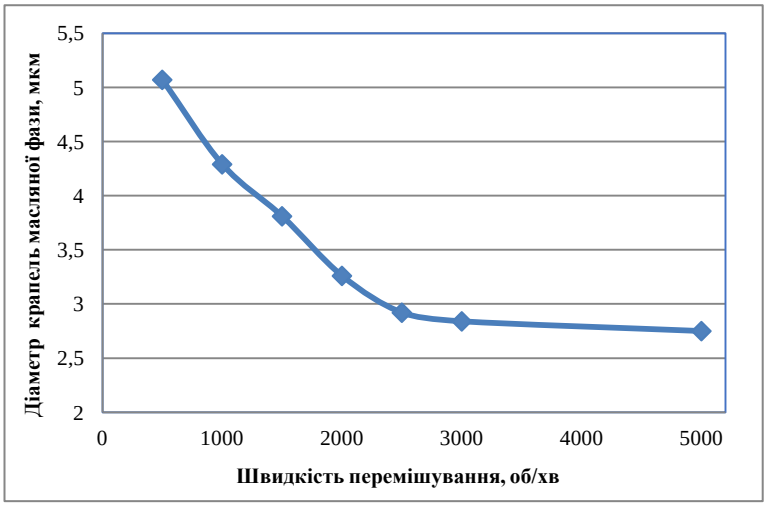

Рис. 8 – Вплив швидкості гомогенізації на середні розміри крапель масляної фази крем-маски

Вплив швидкості гомогенізації на середнє значення діаметра крапель масляної фази ЛКЗ (рис. 8), свідчить про те, що зі зростанням швидкості перемішування розміри частинок масляної фази інтенсивно зменшувалися. Проте з підвищенням швидкості перемішування від 2500 об/хв зменшення діаметра крапель сповільнювалось і при останній досліджуваній швидкості (5000 об/хв) становило 2,73 мкм.

Зі збільшенням швидкості гомогенізації знижувалась структурна в'язкість досліджуваних зразків (рис. 9). Так, із підвищенням швидкості до 2000 об/хв структурна в'язкість зразків була в межах (8870–9060) мПа·с, при швидкості понад 2000 об/хв цей показник знижувався до 8400 мПа·с. При цьому процес перемішування супроводжувався утворенням повітряної емульсії. Зразок, який емульгували зі швидкістю 5000 об/хв, розшарувався при визначенні показника колоїдної стабільності. Тому, враховуючи дисперсність масляної фази, результати визначення структурної в'язкості та стабільності досліджуваних зразків, визначили оптимальну швидкість перемішування – 2000 об/хв.

Результати вивчення впливу часу перемішування на розміри дисперсної фази крем-маски показали, що при гомогенізації протягом 20 хв розміри середнього діаметра крапель масляної фази зменшувались від початкового значення 5,07 мкм до значення 3,26 мкм (рис. 10).

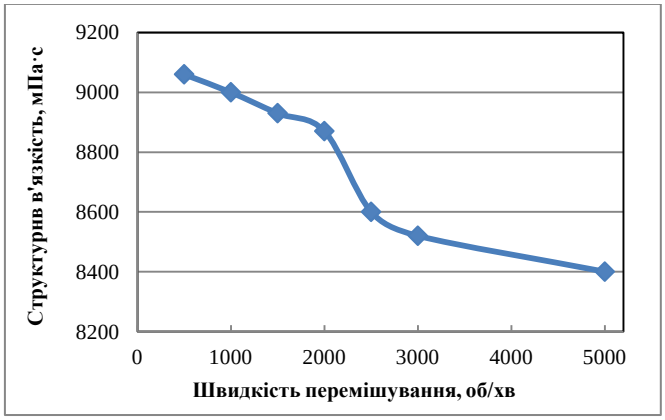

Рис. 9 – Залежність структурної в'язкості ЛКЗ від швидкості перемішування

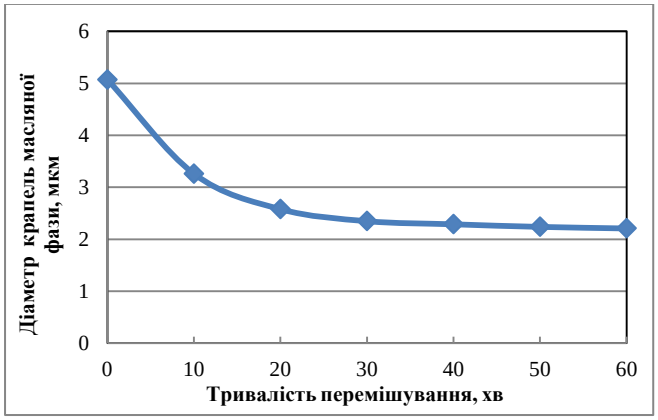

Рис. 10 – Вплив часу гомогенізації на середні розміри крапель масляної фази ЛКЗ

Подальше перемішування не значно впливало на зменшення дисперсності масляної фази.

Отже, експериментально визначено, що оптимальними параметрами приготування крем-маски є зворотне емульгування при температурі (75 ± 2) ºС та гомогенізації зі швидкістю 2000 об/хв протягом 20 хв. Результати технологічних досліджень були враховані при розробці технологічних схем виробництва ЛКЗ в умовах аптеки та промисловості (рис. 11).

На підставі відпрацьованої технології отримано інформаційний лист та розроблено проект технологічного регламенту на виробництво крем-маски, які апробовані у виробничих аптеках та в умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка».

Установлено, що за вимогами ДФУ 2.0 та показниками за розробленим проектом МКЯ (табл. 3), гель-маска була стабільною як відразу після виготовлення, так і протягом 2-х років зберігання в полімерних банках при температурі (25 ± 2) °С.

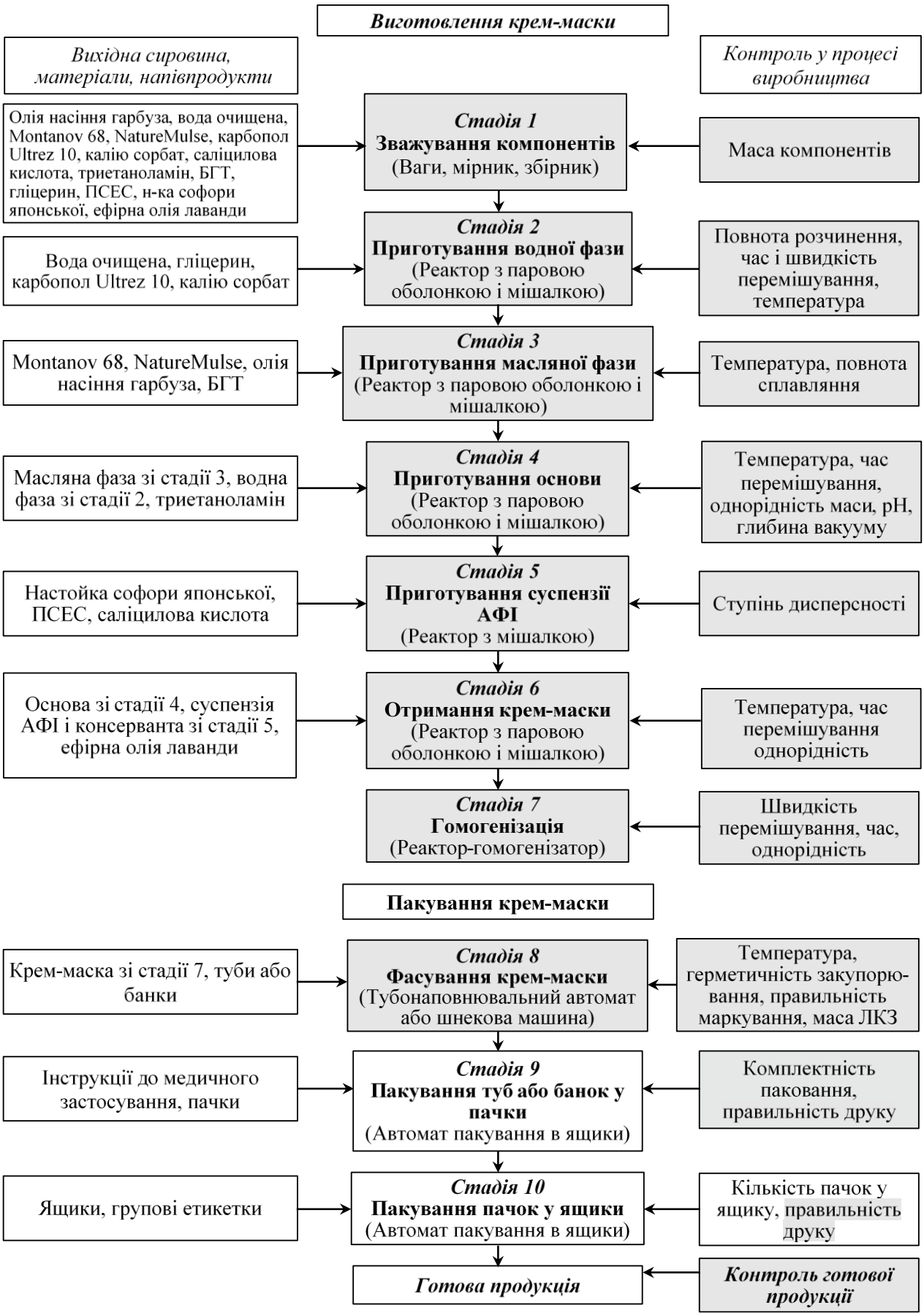

Рис. 11 – Технологічна схема виробництва крем-маски в промислових умовах

Таблиця 3 – Показники якості крем-маски, внесені до проекту МКЯ

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
Опис	Крем-маска жовто-коричневого кольору із зеленуватим відтінком, без видимих включень, із характерним запахом ефірної олії лаванди	Відповідає
Ідентифікація *Настойка софори японської*	Із *розчином заліза хлориду Р1* має утворитись чорно-зелене забарвлення Із розчином натрію гідроксиду розведеним має утворитись інтенсивно жовте забарвлення Абсорбційний спектр розчину в діапазоні (390–470) нм повинен мати максимум при довжині хвилі (425–427) нм	Відповідає Відповідає Відповідає
Екстракт пальми Сабаль	При додаванні до отриманого спиртового розчину суми неомилюваних речовин декількох кристалів ваніліну й обережному нашаровуванні кислоти сульфатної на межі двох шарів має з'явитися жовто-зелене кільце, яке поступово при стоянні переходить у червоно-фіолетове Абсорбційний спектр розчину в діапазоні (230–400) нм повинен мати максимум при довжині хвилі (311 ± 2) нм	Відповідає Відповідає
Однорідність	Має бути однорідною	Однорідна
pH	6,2–6,8	6,6 ± 0,1
Колоїдна стабільність	Має бути стабільною	Стабільна
Термостабільність	Має бути стабільною	Стабільна
Маса вмісту паковання	(97,5–102,5) г	Відповідає
Мікробіологічна чистота	В 1 г препарату допускається загальне число життєздатних непатогенних мікроорганізмів (не > 100 аеробних бактерій і грибів сумарно), відсутність бактерій родин *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, S. aureus*	Відповідає
Кількісне визначення *Флавоноїди*	Вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин має становити (1,48–2,22) мг/г препарату	1,85 ± 0,055
Сума стероїдних сполук	Вміст суми тритерпеноїдів та фітостеролів у перерахунку на β-амірин має становити (2,87–4,31) мг/г препарату	3,59 ± 0,097

У **розділі 4 «Розробка складу і технології гель-маски для застосування при андрогенній алопеції»** наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень розробки складу і технології гель-маски з ПСЕС і софори японської настойкою для нашкірного застосування при АА. Проведений порівняльний аналіз реологічних властивостей експериментальних зразків гелевих основ, що містили комбінацію карбополу марки Ultrez 10 і натрію альгінату в різних співвідношеннях і концентраціях; гліцерин – розчинник натрію альгінату і зволожувач, калію сорбат – нейтралізатор карбополу і консервант (табл. 4). Реологічні дослідження експериментальних зразків (структурна в'язкість, механічна стабільність (МС), коефіцієнт динамічного розрідження (Kd), ступінь тиксотропності) проводили при температурі 20˚С на віскозиметрі типу Брукфільда (Viscotech Hispania, SL), шпиндель SC4-21 (для камери об'ємом 8,3 мл).

Таблиця 4 – Склад експериментальних зразків гелевих основ

№ основи	Карбопол Ultrez 10, г	Натрію альгінат, г	Гліцерин, г	Калію сорбат, г	Вода очищена, г
1	0,5	0,5	5,0	0,2	до 100,0
2	0,5	1,0	5,0	0,2	до 100,0
3	0,5	1,5	5,0	0,2	до 100,0
4	0,5	2,0	5,0	0,2	до 100,0
5	1,0	0,5	5,0	0,2	до 100,0
6	1,0	1,0	5,0	0,2	до 100,0
7	1,0	1,5	5,0	0,2	до 100,0
8	1,0	2,0	5,0	0,2	до 100,0
9	1,5	0,5	5,0	0,2	до 100,0
10	1,5	1,0	5,0	0,2	до 100,0
11	1,5	1,5	5,0	0,2	до 100,0
12	1,5	2,0	5,0	0,2	до 100,0

Результати дослідження, наведені в табл. 5, показали, що основи № 8–12 володіли в'язкістю вище 10000 мПа·с, а в'язкість основи № 1 була на межі допустимої норми (оптимальні параметри в'язкості гелів – (2000–10000) мПа·с при швидкості зсуву (Dr) 18,6. МС майже всіх зразків була близькою до оптимального значення (1), із найкращими показниками в основ № 2–6. Високі показники Kd спостерігали в основ № 5–11. Проте, враховуючи усі параметри, найкращими реологічними властивостями володіли зразки № 5–7.

Таблиця 5 – Результати вивчення реологічних параметрів досліджуваних основ (n = 5, P = 95 %)

Показник	Основи										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
η, мПа·с (20 об/хв. Dr 18,6 $с^{-1}$, 20°С)	2540 ± 40	3380 ± 34	3900 ± 45	4500 ± 30	5700 ± 45	6900 ± 35	8200 ± 25	10600 ± 55	10700 ± 65	11500 ± 60	13000 ± 72
МС	1,163	1,033	1,044	1,037	1,050	1,040	1,091	1,051	1,051	1,071	1,064
K_d	60,63	60,06	60,25	60,00	63,16	63,77	64,63	63,21	65,42	66,96	70,77

Усі зразки основ характеризувався пластичним типом течії з певною тиксотропією, оскільки були присутні петлі гістерезису висхідних і низхідних кривих при дослідженні залежності «швидкість зсуву – напруга зсуву» (рис. 12). Для зразків № 4, 6, 11 висхідні і низхідні криві не перетиналися, для інших зразків характерні переривчасті петлі. Основи № 8–9 перебували біля межі оптимуму 2, основи № 10–11 не потрапляли в передбачені межі.

Отже, за результатами сукупності усіх досліджених параметрів, оптимальними реологічними властивостями володіла основа № 6, яка була обрана для подальших експериментальних досліджень.

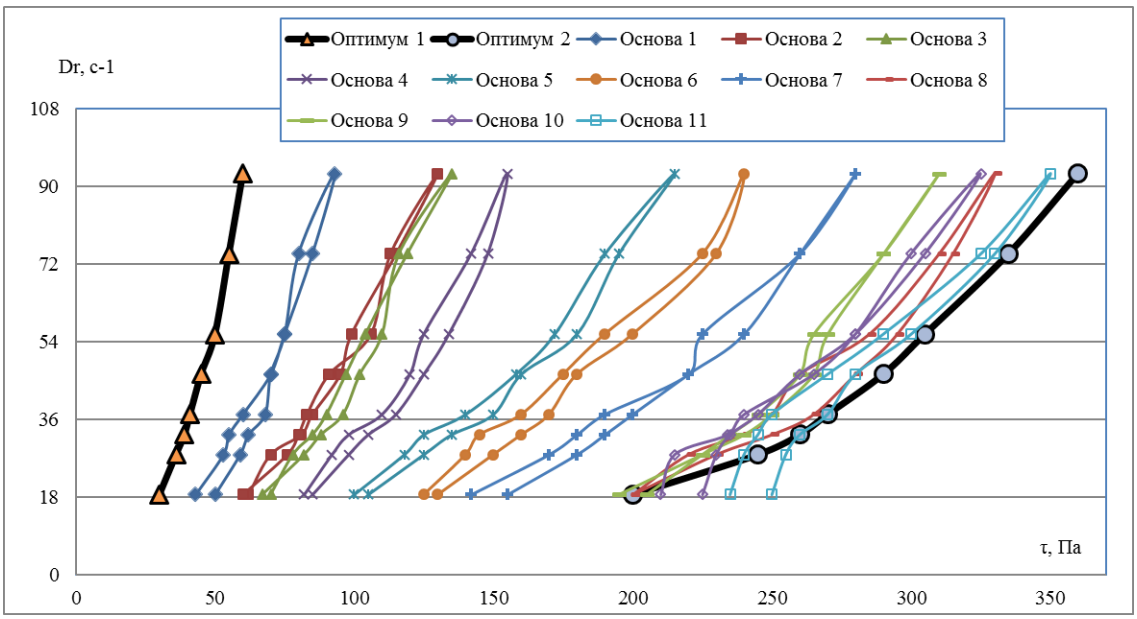

Рис. 12 – Реограма залежності напруги зсуву (τ_r) від швидкості зсуву (Dr) гелевих основ

Для установлення впливу концентрації калію сорбату на ефективність консервувальної дії в складі обраної основи нами було приготовлено 5 серій експериментальних зразків з різним вмістом консерванта: 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,3 %. Отримані результати показали, що зразки основ із вмістом консерванта від 0,15 до 0,3 % відповідали вимогам критерію А за ДФУ 2.0. Зі збільшенням концентрації спостерігалось підвищення консервувальної дії. Оскільки калію сорбат є загусником карбополу, остаточний вибір концентрації консерванта обґрунтовували за результатами визначення pH та реологічних параметрів (табл. 6).

Таблиця 6 – Результати дослідження pH та реологічних властивостей основ з різним вмістом калію сорбату (n = 5, P = 95 %)

Показник	Основа 1 (0,10 %)	Основа 2 (0,15 %)	Основа 3 (0,20 %)	Основа 4 (0,25 %)	Основа 5 (0,30 %)
η, мПа·с (20 об/хв. Dr 18,6 $с^{-1}$, 20°С)	4750 ± 40	6298 ± 60	6907 ± 55	8502 ± 70	10250 ± 50
МС	1,051	1,074	1,040	1,081	1,053
K_d	58,95	62,22	63,48	63,53	63,90
pH	4,2 ± 0,06	4,5 ± 0,05	5,0 ± 0,04	5,6 ± 0,06	6,2 ± 0,04

Як видно з табл. 6, вміст консерванта калію сорбату від 0,1 % до 0,3 % значно впливає на pH та реологічні властивості гелевих основ. Вміст консерванта 0,2 % у складі гелю забезпечує значення pH 5, яке відповідає кислотно-лужному балансу поверхі шкіри. При цьому структурна в’язкість і тиксотропні властивості, значення МС (1,04), близьке оптимальному, високий показник Kd (63,48) характеризують основу як таку, що володіє належними технологічними та споживчими властивостями.

При вивченні впливу різних гідрофільних неводних розчинників (ГНР) на вологоутримувальну здатність основи встановлено, що гель з 5 % гліцерину порівняно з іншими ГНР (пропіленгліколь, суміш пропіленгліколю і гліцерину – 1:1), володіє найкращою здатністю утримувати вологу у своєму складі (рис. 13).

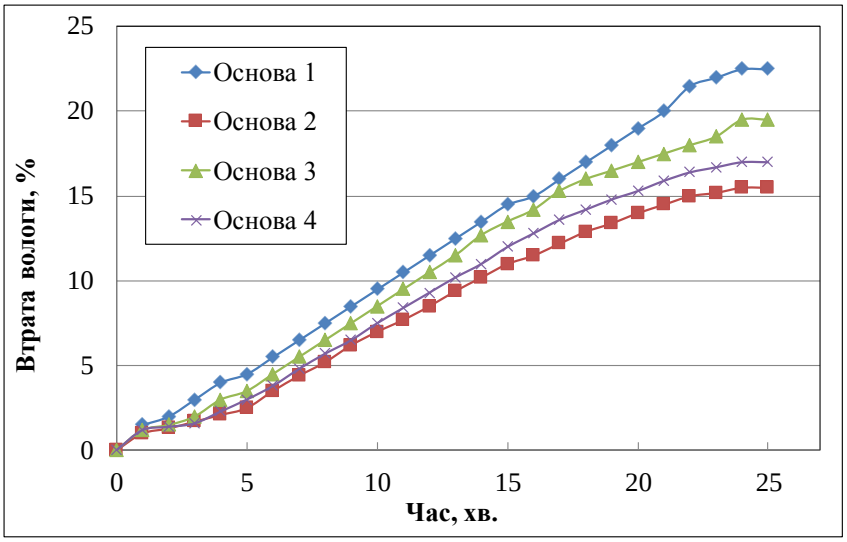

Рис. 13 – Дослідження вологоутримувальної здатності основ: 1 – без ГНР; 2 – з гліцерином; 3 – із пропіленгліколем; 4 – із сумішшю ГНР (1:1)

Вивчення осмотичних властивостей основи з різними ГНР, структурної в'язкості, тиксотропності підтвердило, що 5 % вміст гліцерину в гелевій основі забезпечує незначну осмотичну дію, характеризується належною в'язкістю та пружно-пластичними властивостями. На підставі комплексних випробувань обґрунтовано склад гелевої основи, яка містить карбополу марки Ultrez – 1,0 г, натрію альгінату – 1,0 г, гліцерину – 5,0 г, калію сорбату – 0,2 г, води очищеної – до 100,0 г.

За результатами мікроскопічного дослідження вивчено вплив концентрації солюбілізатора ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії (ПЕГ-40 ГРО) на ступінь дисперсності суміші ефірних олій при розподіленні їх у гелевій основі. Підтверджено, що оптимальною концентрацією є 0,4 % ПЕГ-40 ГРО, а саме співвідношення 1:1 відповідає вмісту ефірних олій. Отже, враховуючи результати експерименту щодо вибору АФІ (розд. 3), а також дані реологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних, мікроскопічних досліджень, розроблено склад гель-маски для нашкірного застосування при АА.

Опрацьовано технологічні параметри (особливості введення ДР та АФІ, послідовність змішування, температурний та часовий режими) гель-маски, на базі яких було розроблено блок-схеми технологічного процесу ЛКЗ в умовах аптеки (рис. 14) та промислового виробництва.

Установлено, що за показниками ДФУ 2.0 і закладеними в проект МКЯ (опис, ідентифікація АФІ, однорідність, pH, колоїдна і термостабільність, мікробіологічна чистота, кількісне визначення АФІ) гель-маска була стабільною як відразу після виготовлення, так і протягом 2-х років зберігання в полімерних банках при температурі (25 ± 2) °С.

У **розділі 5 «Дослідження фармакотехнологічних параметрів лікарської рослинної сировини та опрацювання технології складної настойки «Стимуфіт»»** наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень розробки складу і технології складної настойки, призначеної для профілактики та лікування ТА.

Був складений фармакотерапевтичний та фітохімічний дизайн компонентів рослинного збору, який дозволив теоретично обґрунтувати кількісне співвідношення ЛРС для виробництва складної настойки «Стимуфіт», а саме: кропиви дводомної листя – 50 %, шавлії лікарської листя – 30 %, каштана кінського листя – 20 %.

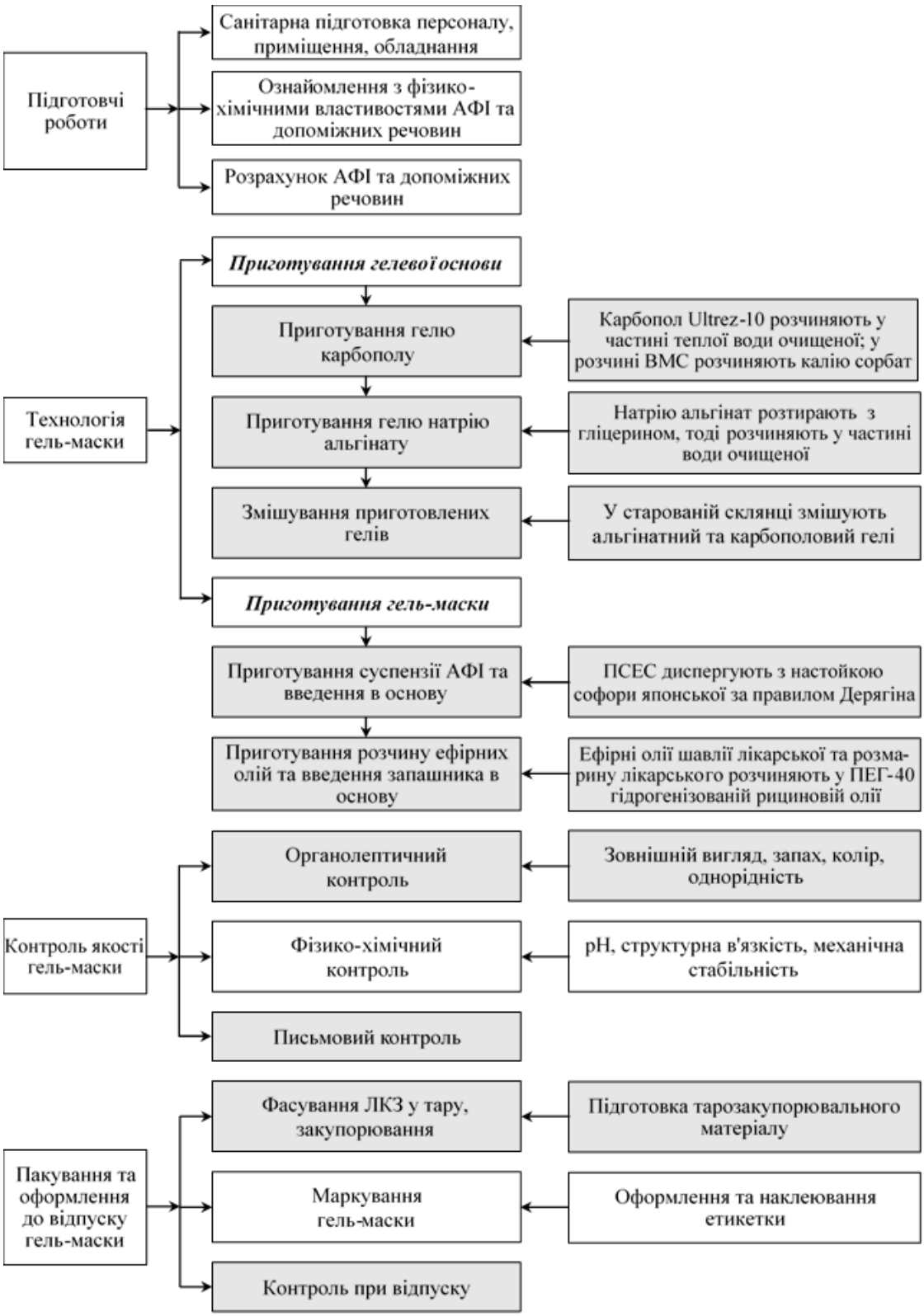

Рис. 14 – Технологічна схема виготовлення гель-маски в умовах аптеки

Вивчено основні технологічні показники ЛРС та фітокомпозиції (табл. 7). Експериментальні дані підтверджують залежність питомої та об’ємної маси від гістологічної будови ЛРС. Велика різниця між цими показниками є свідченням того, що листя характеризується низьким значенням об’ємної маси порівняно з питомою. ЛРС займає великий об’єм, що потрібно врахувати при розрахунках співвідношення ЛРС і екстрагенту, виборі розміру екстрактора, особливостей завантаження ЛРС.

Таблиця 7 – Результати дослідження технологічних параметрів ЛРС (n = 5, P = 95 %)

Технологічні параметри	Результати визначень			
	листя кропиви дводомної	листя шавлії лікарської	листя каштана кінського	фітокомпозиція ЛРС
Вологість, %	7,3660 ± 0,0121	7,9480 ± 0,0112	8,1520 ± 0,0114	7,7860 ± 0,0127
Питома маса, г/см^3	1,4236 ± 0,0480	1,3848 ± 0,024	1,4250 ± 0,0270	1,4090 ± 0,0110
Об'ємна маса, г/см^3	0,3578 ± 0,0014	0,4171 ± 0,0009	0,3847 ± 0,0008	0,3847 ± 0,0011
Насипна маса, г/см^3	0,0580 ± 0,0040	0,1604 ± 0,0060	0,0741 ± 0,0070	0,1022 ± 0,0030
Пористість	0,75	0,70	0,73	0,73
Порізність шару ЛРС	0,84	0,62	0,81	0,73
Вільний об'єм шару	0,96	0,88	0,95	0,93

Наступний етап роботи полягав в обґрунтуванні технологічних параметрів екстрагування настойки. Враховуючи те, що ЛКЗ передбачений для нашкірного застосування на волосистій частині голови, як екстрагент обрано 40 % етанол. Спирт з вищою концентрацією негативно впливатиме на ліпідно-епідермальний бар'єр шкіри, а з нижчою – не забезпечуватиме повноти екстракції з ЛРС флавоноїдів, ефірних олії, ГКК. Результати визначення динаміки вилучення суми екстрактивних речовин та ГКК, які залежать від співвідношення «ЛРС – готовий продукт», наведено на рис. 15.

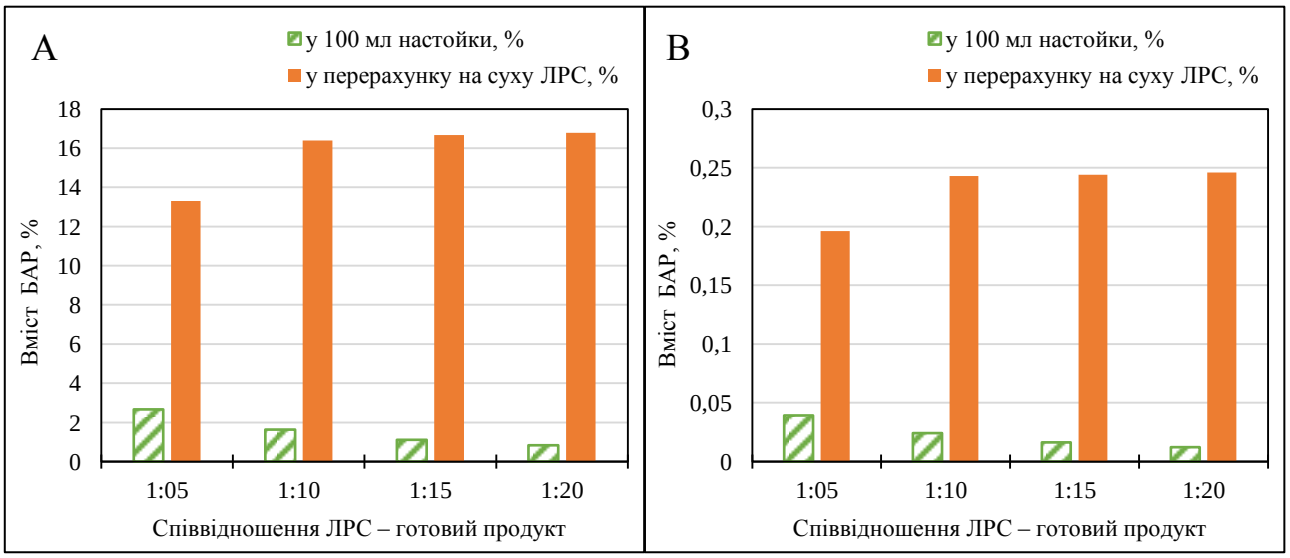

Рис. 15 – Динаміка екстрагування БАР залежно від співвідношення ЛРС – готовий продукт: А – вміст екстрактивних речовин; В – вміст ГКК

Отримані дані засвідчили, що зі зменшенням маси ЛРС на 100 мл готового продукту очікувано зменшувалась сумарна кількість екстрактивних речовин та концентрація ГКК у настойці. Проте при перерахунку на суху ЛРС ефективність екстракції зростала зі збільшенням об'єму екстрагенту. Тому, враховуючи концентрацію БАР у самій настойці та ефективність вилучення екстрактивних речовин і ГКК із ЛРС, нами обрано співвідношення 1:10. Результати визначення залежності вмісту БАР від ступеня подрібнення ЛРС, наведені в табл. 8, свідчать про незначний вплив ступеня подрібнення ЛРС на процес екстракції БАР. Розбіжність в отриманих ре-

зультатах зразків при виході екстрактивних речовин була (0,04 ± 0,01) %, ГКК – (0,01 ± 0,01) %. Усі рослини фітокомпозиції мають однакову ЛРС (листя), яка у висушеному стані досить крихка, легко та довільно подрібнюється при завантаженні в лабораторний екстрактор. Тому для економного використання ми обрали подрібнену ЛРС без процесу просіювання.

Таблиця 8 – Залежність виходу екстрактивних речовин та ГКК від ступеня подрібнення ЛРС (n = 9, P = 95 %)

Ступінь подрібнення ЛРС	Сухий залишок у 100 мл настойки, %	Вміст ГКК у перерахунку на суху ЛРС, %
Зразок № 1 (не просіяна ЛРС)	1,639 ± 0,036	0,243 ± 0,002
Зразок № 2 (5 і більше мм)	1,633 ± 0,036	0,239 ± 0,001
Зразок № 3 (3-4 мм)	1,644 ± 0,032	0,247 ± 0,002
Зразок № 4 (0-2 мм)	1,531 ± 0,025	0,228 ± 0,001

Результати визначення залежності вмісту екстрактивних речовин та ГКК від часу екстрагування наведено в табл. 9. Отримані дані показали, що найбільш інтенсивне вивільнення БАР відбувалось протягом першої доби екстрагування; продовження часу настоювання до 2 діб дещо підвищило відсоток вилучення екстрактивних речовин та ГКК; екстрагування ЛРС протягом 3 та 7 діб не мало суттєвого впливу на збільшення відсотка БАР у досліджуваних зразках.

Таблиця 9 – Залежність виходу екстрактивних речовин та ГКК від часу екстракції (n = 9, P = 95 %)

Час екстракції	Сухий залишок, %	Вміст ГКК у перерахунку на суху ЛРС, %
Зразок № 1 (6 год)	1,272 ± 0,036	0,1486 ± 0,0017
Зразок № 2 (1 доба)	1,522 ± 0,032	0,2128 ± 0,0017
Зразок № 3 (2 доби)	1,633 ± 0,044	0,2428 ± 0,0008
Зразок № 4 (3 доби)	1,638 ± 0,040	0,2431 ± 0,0006
Зразок № 5 (7 діб)	1,639 ± 0,036	0,2434 ± 0,0018

На завершальному етапі вивчали вплив методу екстракції на ступінь вивільнення БАР із ЛРС (табл. 10).

Таблиця 10 – Залежність виходу екстрактивних речовин та ГКК від методу екстракції (n = 9, P = 95 %)

Метод екстракції	Сухий залишок, %	Вміст ГКК у перерахунку на суху ЛРС, %
Зразок № 1 (мацерація)	1,639 ± 0,036	0,243 ± 0,002
Зразок № 2 (ремацерація)	1,694 ± 0,040	0,263 ± 0,001
Зразок № 3 (перколяція)	1,722 ± 0,036	0,266 ± 0,001

Як свідчать результати досліджень, застосування методів ремацерації та перколяції дозволило більш повно виснажити ЛРС за удвічі менший період часу порівняно зі стандартною мацерацією. При перколяції вихід БАР був дещо вищим порівняно з методом ремацерації. Проте метод перколяції є більш складним в організації виробництва (вимагає додаткового обладнання та контролю за швидкістю перколяції). Беручи до уваги всі чинники (вихід БАР, час екстрагування, обладнання та кон-

троль у процесі виробництва), нами обрано метод ремацерації для виготовлення складної настойки. У результаті проведених досліджень нами були визначені оптимальні технологічні параметри отримання складної настойки «Стимуфіт», а саме: концентрація етанолу – 40 %; співвідношення ЛРС до готового продукту – 1:10; ступінь подрібнення сировини – подрібнена цільна ЛРС; час екстракції – 3 доби; метод екстрагування – ремацерація. Отримані результати використані при розробці промислової технологія складної настойки «Стимуфіт», яка апробована в промислових умовах на фармацевтичному підприємстві ТОВ «Дослідний завод ДНЦЛЗ». Технологічна схема виробництва препарату наведена на рис. 16.

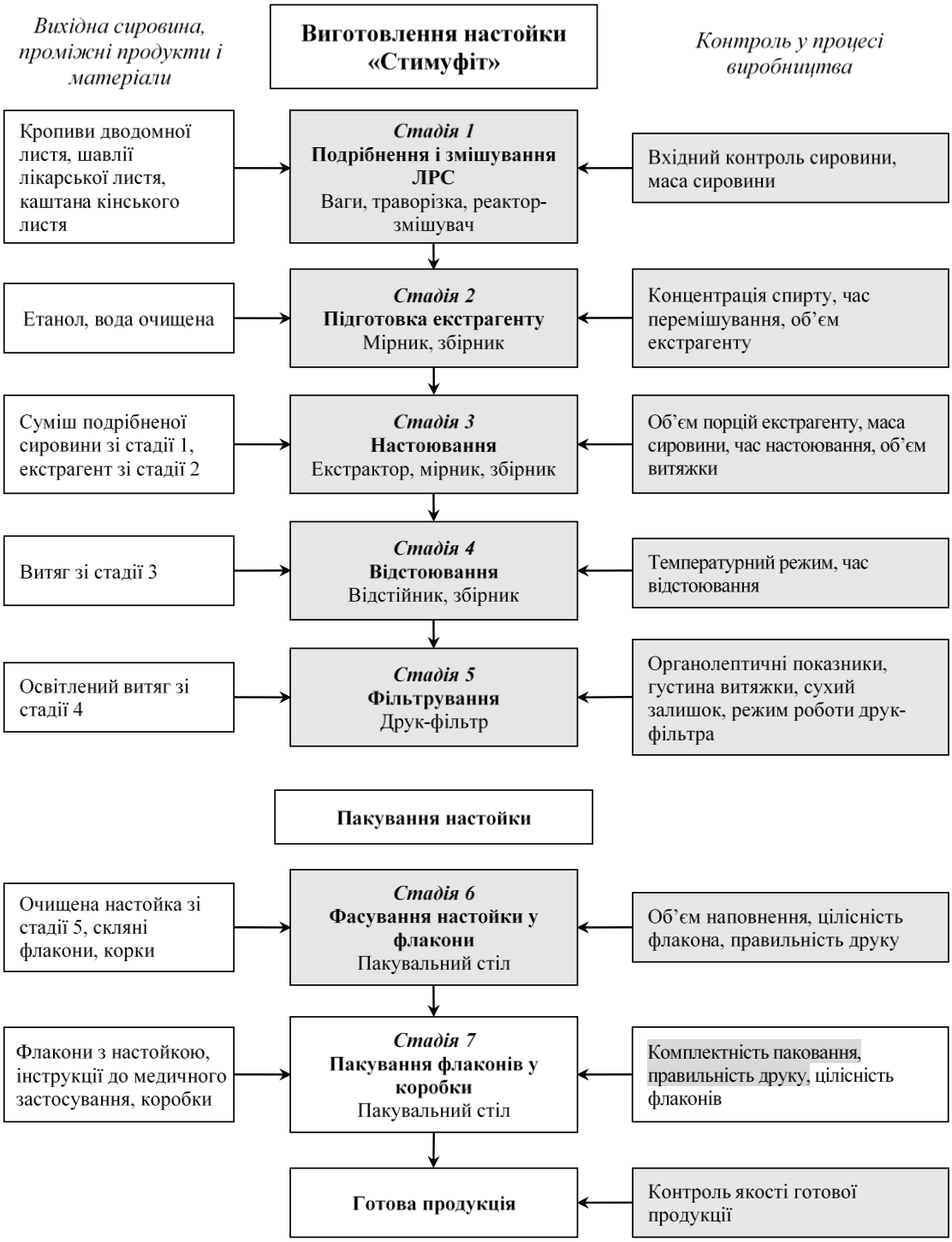

Рис. 16 – Технологічна схема виробництва складної настойки «Стимуфіт»

Установлено, що за вимогами ДФУ 2.0 і показниками, закладеними в проект МКЯ (табл. 11), складна настойка «Стимуфіт» є стабільною як відразу після виготовлення, так і протягом 2- х років зберігання у флаконах з темного скла при температурі (25 ± 2) °С.

Таблиця 11 – Показники якості настойки «Стимуфіт», внесені до проекту МКЯ

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
Опис	Прозора рідина темно-коричневого кольору із зеленуватим відтінком, характерного приємного трав'яного запаху; при зберіганні допускається утворення осаду	Відповідає
Ідентифікація *ГКК* *Флавоноїди*	Метод ТШХ в УФ-світлі при довжині хвилі 365 нм: мають бути виявлені зони з блакитною флуоресценцією, що характерні для кавової та хлорогенової кислоти Із розчином заліза хлориду має утворитись чорно-зелене забарвлення Із розчином натрію гідроксиду розведеним має утворитись інтенсивно-жовте забарвлення Абсорбційний спектр розчину в діапазоні (390–470) нм має мати максимум при довжині хвилі (425–427) нм	Відповідає Відповідає Відповідає Відповідає
Сухий залишок	Не менше 1,5 %	Відповідає
Відносна густина	Від 0,960 % до 0,980 г/см^3	Відповідає
Мікробіологічна чистота	У 1 г настойки допускається загальне число життєздатних непатогенних мікроорганізмів (не > 100 аеробних бактерій і грибів сумарно), відсутність бактерій родин *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, S. aureus*	Відповідає
Кількісне визначення АФІ *ГКК* *Флавоноїди*	 Вміст ГКК у перерахунку на хлорогенову кислоту не менше 0,022 % Вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин не менше 0,025 %	 Відповідає Відповідає

У **6 розділі «Отримання витяжок із сировини кропиви дводомної та розробка препаратів на їх основі»** наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень розробки складу і технології гель-маски «Уртиція» із кропиви дводомної соком та олійного екстракту «Коренефіт» з кропиви дводомної коренів для ТА і АА.

Була опрацьована технологія виготовлення соку зі свіжої трави кропиви дводомної, яка включала такі стадії: подрібнення ЛРС, подвійне пресування, інактивація ферментів (нагрівання протягом (15–20) хв при (55 ± 5) ºС), проціджування, консервування (95 % етанолом у кількості 15 % за масою), відстоювання, фільтрування, фасування і маркування.

Аналіз свіжоотриманого соку і соку при зберіганні проводили за органолептичними та фізико-хімічними показниками (опис, відносна густина, pH, сухий залишок, ідентифікація і кількісне визначення каротиноїдів, хлорофілу, ГКК). Була підтверджена стабільність соку кропиви при зберіганні у флаконах з темного скла при температурі (5 ± 3) ºС протягом 2-х років.

Сік кропиви дводомної використали як АФІ при розробці гель-маски «Уртиція». При введені соку кропиви до складу розробленої гелевої основи було помічено

різке зростання структурної в’язкості гелю – до показників вище 25000 мПа·с при Dr 18,6 $с^{-1}$, 20°С (табл. 12). Тому, враховуючи вплив концентрації ДР (гелеутворювачів – карбополу та натрію альгінату, консерванта і нейтралізатора – калію сорбату) та соку кропиви на в’язкість гелю, були підібрані оптимальні співвідношення ДР та АФІ, які потрапляли у межі необхідної в’язкості гелів (2000–10000) мПа·с, а саме ВМС по 0,5 %, калію сорбату 0,1 % та АФІ (10–20) %.

Таблиця 12 – Дослідження в’язкості різних складів ЛКЗ із соком кропиви дводомної

Вміст соку кропиви, %	ВМС по 1 %, 0,2 % калію сорбату	ВМС по 1 %, 0,15 % калію сорбату	ВМС по 0,8 %, 0,15 % калію сорбату	ВМС по 0,6 %, 0,15 % калію сорбату	ВМС по 0,5 %, 0,15 % калію сорбату	ВМС по 0,5 %, 0,1 % калію сорбату
	В'язкість гель-маски, мПа·с (20 об/хв, Dr 18,6 $с^{-1}$, 20°С)					
10	29820 ± 60	28600 ± 50	20900 ± 60	10400 ± 40	9100 ± 70	8000 ± 40
15	Більше 30 тис.	Більше 30 тис.	23800 ± 80	11500 ± 60	10400 ± 50	8800 ± 30
20	Більше 30 тис.	Більше 30 тис.	26700 ± 50	15300 ± 60	12300 ± 85	9930 ± 50

Для обґрунтування остаточної концентрації АФІ у складі гель-маски нами були проведені біологічні дослідження з вивчення мембранопротекторних властивостей ЛКЗ на моделі інфузорій *Paramecium caudatum*, які виявлялись у продовженні тривалості рухової активності інфузорій у середовищі токсичних речовин. За даними досліджень обґрунтовано оптимальний вміст соку кропиви дводомної – 15 %.

Проведені мікробіологічні дослідження підтвердили належні консервувальні властивості при застосуванні в складі гель-маски «Уртиція» калію сорбату в кількості від 0,1 % до 0,3 %. Проте, враховуючи властивість калію сорбату нейтралізувати та загущувати гелі карбополу, обрана концентрація ДР становила 0,1 %.

За результатами комплексних експериментальних досліджень запропоновано кінцевий склад гель-маски «Уртиція»: сік кропиви дводомної – 15,0 г, карбопол Ultrez (10–0,5) г, натрію альгінат – 0,5 г, гліцерин – 5,0 г, ефірна олія шавлії лікарської – 0,2 г, ефірна олія розмарину лікарського – 0,2 г, ПЕГ-40 ГРО – 0,4 г, вода очищена – до 100,0 г. Опрацьовано технологію гель-маски та розроблено технологічні схеми виробництва ЛКЗ в умовах аптеки та промисловості. На підставі відпрацьованої технології розроблено проекти технологічного регламенту на виробництво гель-маски «Уртиція» й апробовано його в умовах заводу ПАТ «ХФЗ «Червона зірка».

Установлено, що за показниками ДФУ 2.0 і закладеними в проект МКЯ (опис, ідентифікація АФІ (ГКК, хлорофіл), однорідність, pH, колоїдна і термостабільність, мікробіологічна чистота, кількісне визначення АФІ) гель-маска «Уртиція» була стабільною як відразу після виготовлення, так і протягом 2-х років зберігання в полімерних банках при температурі (25 ± 2) °С.

Досліджено сучасні дані про особливості складу, технології та застосування олійних екстрактів (ОЕ) і косметичних олій у різних галузях медицини та дерматокосметології. Обґрунтовано переваги отримання ОЕ кропиви дводомної коренів (КДК) як джерела фітостеролів для застосування при АА порівняно з іншими екст-

рактивними препаратами. Вивчено основні технологічні показники КДК, які підтвердили, що ЛРС характеризується низькими значеннями питомої, об'ємної і насипної мас та високими значеннями пористості, порізності, вільного об'єму шару сировини. Враховуючи вміст жирних кислот рослинних олій, а також результати визначення якісного та кількісного складу фітостеролів методом газової капілярної хроматографії обґрунтовано доцільність застосування як екстрагенту ОЕ кукурудзяної олії.

Наступний етап випробувань полягав у виборі оптимальних параметрів екстрагування ОЕ «Коренефіт». Для інтенсифікації переходу вільних фітостеролів та їх складних ефірів із жирних кислот використали зволожувач 90 % етанол у кількості 0,5–1,0 частини по відношенню до маси ЛРС; час набухання ЛРС становив 1,5–2 год.

Вибір оптимального співвідношення ЛРС – екстрагент обґрунтовували за результатами визначення вмісту суми фітостеролів та β-ситостерину методом газової капілярної хроматографії. Отримані дані засвідчили (рис. 17), що зі зменшенням маси ЛРС на 100 г готового продукту очікувано зменшувалась сумарна кількість БАР в ОЕ. Проте при перерахунку на суху ЛРС ефективність екстракції зростала зі збільшенням маси екстрагенту. Тому, враховуючи концентрацію фітостеролів в ОЕ та ефективність БАР, нами обрано співвідношення 1:5.

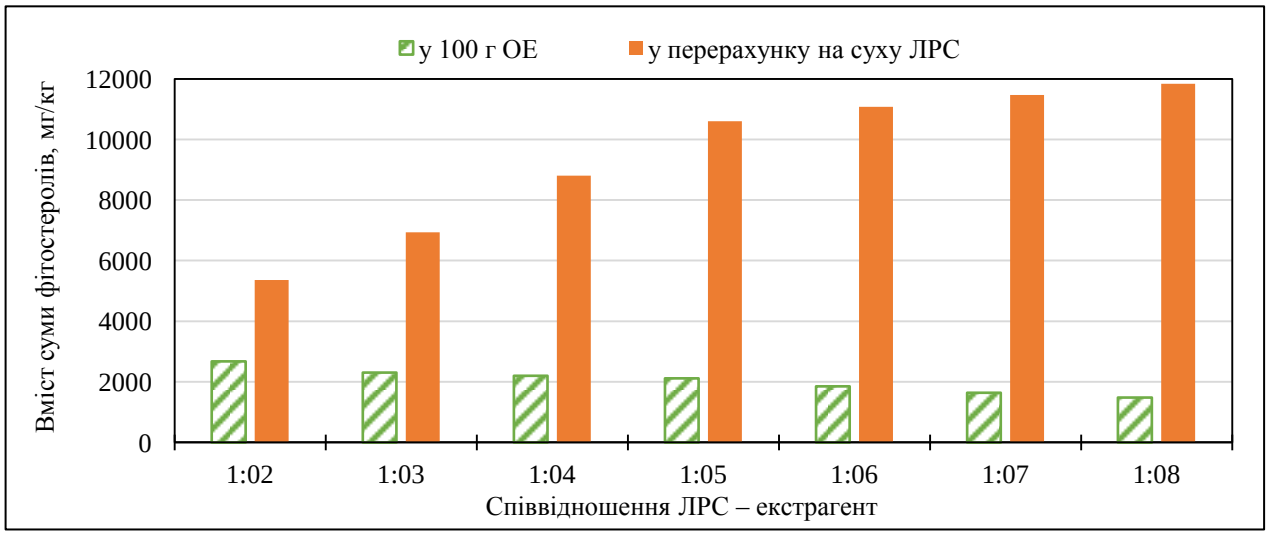

Рис. 17 – Вміст фітостеролів у ОЕ залежно від співвідношення ЛРС – екстрагент

При вивченні залежності виходу фітостеролів (мг/кг) із кропиви дводомної коренів від часу екстрагування встановили, що раціонально проводити настоювання протягом 6 год, оскільки протягом цього часу динаміка вилучених БАР інтенсивно зростала. Продовження часу екстракції до 9 і 12 год не значно впливало на інтенсивність вилучення БАР.

Отже, за даними теоретичних та експериментальних досліджень з вивчення впливу різних чинників на вміст суми фітостеролів у витяжках обґрунтовано оптимальні технологічні параметри виготовлення ОЕ «Коренефіт», а саме: зволожувач – 90 % етанол, температура екстракції – (+45 ± 5) ºС, співвідношення ЛРС до екстрагенту – 1:5, час екстрагування – 6 год, метод екстрагування – мацерація. Отриманні результати були використані при розробці промислової технології ОЕ «Коренефіт», яка була апробована в промислових умовах на фармацевтичному підприємстві ТОВ «Дослідний завод ДНЦЛЗ». Технологічна схема виробництва препарату наведена на рис. 18.

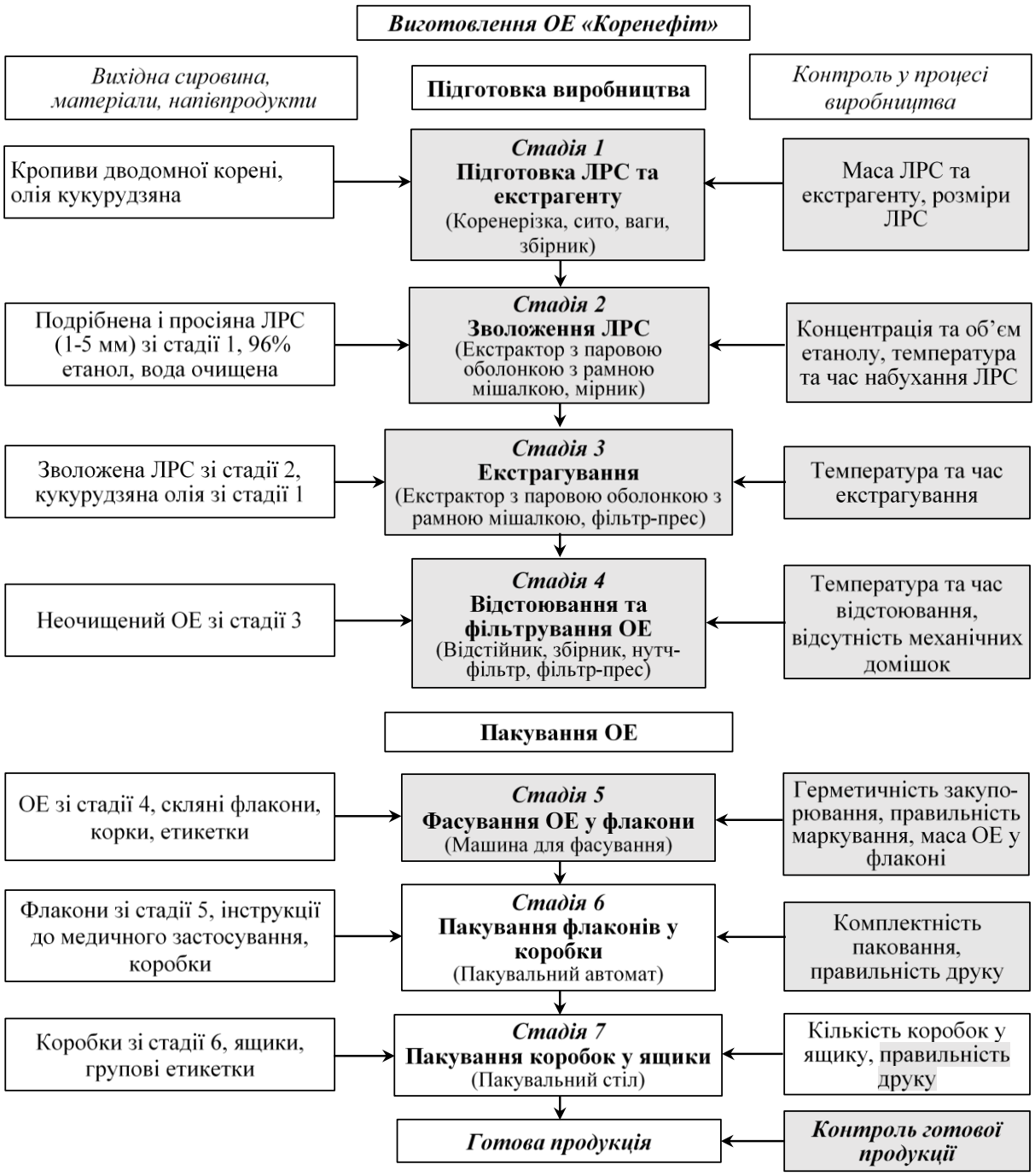

Рис. 18 – Технологічна схема промислового виробництва ОЕ «Коренефіт»

Встановлено, що за показниками ДФУ 2.0 і закладеними в проект МКЯ (опис, ідентифікація АФІ (*фітостероли*), розчинність, відносна густина, кислотне та йодне числа, мікробіологічна чистота, кількісне визначення АФІ) ОЕ «Коренефіт» був стабільний як відразу після виготовлення, так і протягом 1-го року зберігання при температурі (5 ± 3) °С.

У **розділі 7 «Дослідження специфічної фармакологічної активності та безпечності застосування фармацевтичних розробок в експерименті»** наведено результати дослідження специфічної фармакологічної активності та безпечності застосування розроблених ЛКЗ.

При вивченні специфічної фармакологічної активності на моделі симптоматичної алопеції у щурів, викликаної пероральним застосування розчину борної кисло-

ти, встановлено, що розроблені ЛКЗ, а саме крем-маска при АА, гель-маска «Уртиція» та настойка «Стимуфіт» зумовлювали регенерацію клітин у тканинах шкіри і ВФ. У табл. 13 показано, що у порівнянні з II групою (неліковані тварини) розроблені ЛКЗ значуще прискорювали відновлення росту шерсті щурів, покращували її якість за рахунок збільшення маси та зменшення відсотка дистрофічних волосин.

Таблиця 13 – Вплив розроблених ЛКЗ на масу та структуру шерсті щурів

Показник	I група (інтактні)	II група (неліковані)	III група (ЛП порів.)	IV група (крем-маска при АА)	V група (гель-маска «Уртиція»)	VI група (настойка «Стимуфіт»)
Маса шерсті з вистриженої ділянки, мг	499,2 ± 6,8	370,5 ± 9,8	472,0 ± 8,7[1]	475,9 ± 10,6[1,2]	480,3 ± 9,3[1,2]	483,8 ± 8,5[1,2]
% дистрофічної шерсті	10,32 ± 0,38	37,72 ± 2,15	19,51 ± 1,05[1]	17,75 ± 1,15[1,2]	16,87 ± 0,90[1,2]	17,85 ± 1,43[1,2]

Примітки: 1 – $p < 0,05$ по відношенню до II групи (неліковані щурі); 2 – $p < 0,05$ по відношенню до III групи (щури, ліковані препаратом порівняння – спреєм «Аллотон», виробник ПАТ «Лубнифарм», Україна).

Були проведені гістологічні дослідження тканин шкіри дослідних тварин, якими доведено, що при місцевому застосуванні ЛКЗ значно розширювались судини підсосочкової та дермальної капілярних сіток (рис. 19).

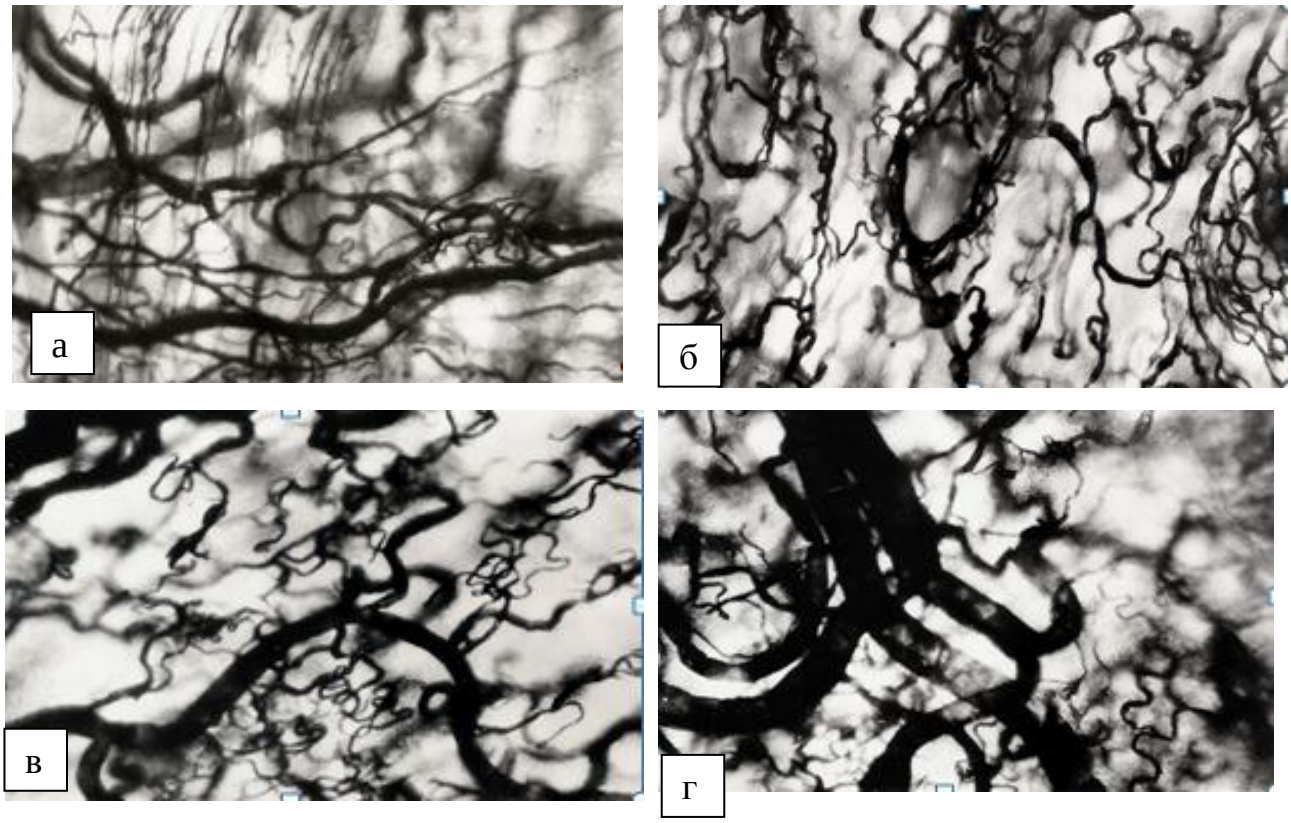

Рис. 19 – Дермальна артеріальна сітка шкіри білого щура: а – I група; б – II група; В – III група; г – V група. Ін'єкція судин паризькою синьою. Збільшення: а, б, в, – ок. 10, об. 40

Посилення кровопостачання ВФ підтвердилось збільшенням кількості мастоцитів та їх активною дегрануляцією. Покращання кровообігу зумовило ріст клітин епідермісу шкіри та ВФ. Методом морфометричного аналізу встановлено, що засто-

сування розроблених ЛКЗ значуще підвищило фолікулогенез у порівнянні з нелікованими тваринами. У шкірі щурів, лікованих розробленими ЛКЗ (групи IV–VI) в стадії анагену було 89 %, 93 % та 91 % ВФ відповідно (у порівнянні: I група тварин – 87 %, II група тварин – 74 %, III група тварин – 88 %).

На моделі АА алопеції у щурів (викликана підшкірним уведенням тестостерону) підтверджено (табл. 14), що при нашкірному застосуванні крем-маски та гель-маски для АА і ОЕ «Коренефіт» маса шерсті щурів із вистриженої ділянки шкіри значно перевищувала масу шерсті нелікованих тварин та була приблизно на однаковому рівні, як і в III групі з препаратом порівняння.

Таблиця 14 – Вплив розроблених ЛКЗ на масу шерсті щурів

Показник	I група (інтактні)	II група (неліков.)	III група (ЛП порів.)	IV група (крем-маска при АА)	V група (гель-маска при АА)	VI група (ОЕ «Коренефіт»)
Маса шерсті з вистриженої ділянки, мг	505,5 ± 5,6	393,0 ± 10,5	494,3 ± 8,4[1]	498,2 ± 9,3[1,2]	493,0 ± 10,2[1,2]	491,5 ± 7,5[1,2]

Примітки: 1 – $p < 0,05$ по відношенню до II групи (неліковані щури); 2 – $p < 0,05$ по відношенню до III групи (щури, ліковані препаратом порівняння спреєм «Мінокс 2», виробник «MinoX», Україна; АФІ – 2 % розчин міноксидилу).

Гістологічні дослідження структур шкіри здійснювали із забарвленням гематоксиліном і еозином. Кількість ВФ визначали методом морфометричного аналізу (табл. 15).

Таблиця 15 – Густина волосяних фолікул в 1 мм^2 шкіри досліджуваних щурів

№ групи тварин	I група	II група	III група	IV група	V група	VI група
Кількість ВФ	37,33 ± 2,07	23,22 ± 2,42	38,56 ± 3,06[1]	38,44 ± 0,35[1,2]	36,89 ± 2,32[1,2]	35,44 ± 3,06[1,2]

Примітки: 1 – $p < 0,05$ по відношенню до II групи; 2 – $p < 0,05$ по відношенню до III групи.

Як видно з табл. 15, інтенсивність відновлення ВФ у тварин IV та V груп значно перевищує результати у нелікованих тварин II групи. Так кількість ВФ на 1 мм^2 у шкірі щурів IV та V груп становила близько 38 та 37 ВФ у фазі анагену, а в нелікованих тварин – 23 ВФ. У шкірі інтактних тварин (I група) та лікованих препаратом порівняння (III група) густина ВФ на одиниці площі в середньому була на такому ж рівні, як і в піддослідних щурів (IV–VI групи).

На біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum* установлено (табл. 16), що розроблені м’які ЛКЗ володіли мембранопротекторною дією, яка статистично значуще виявлялась у відтермінуванні зупинки руху парамецій під впливом клітинних токсикантів.

У хронічному досліді на інфузоріях доведено, що на клітинному рівні досліджувані ЛКЗ були нетоксичні для біоорганічної системи. Під їх впливом помітно підвищувалися рухова активність і частота поділу клітин парамецій, у результаті чого на третю добу (через 72 год) їх кількість перевершувала контроль у 3–4 рази.

Доклінічними дослідженнями на морських свинках та білих щурах доведено, що розроблені ЛКЗ при нашкірному застосуванні не викликали алергічних реакцій, місцевоподразнювальної і токсичної дії, тому є безпечними при нашкірному застосуванні.

Таблиця 16 – Вплив досліджуваних зразків на тривалість збереження рухової активності парамецій після додавання клітинних отрут (гострий дослід) (n = 5, P = 95 %)

Досліджувані зразки	Тривалість рухової активності парамецій, хв	
	в 1 % р-ні пероксиду водню	в 14 % розчині етанолу
Крем-маска	6,56 ± 0,13	4,47 ± 0,03
Гель-маска	7,40 ± 0,13	5,14 ± 0,04
Гель-маска «Уртиція»	7,17 ± 0,05	4,82 ± 0,17
Контроль	5,16 ± 0,06	2,21 ± 0,04

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальну проблему сучасної медицини та фармації: проведено теоретичне обґрунтування й експериментальне підтвердження методології створення м’яких та рідких ЛКЗ з АФІ рослинного походження для комплексної профілактики та лікування найбільш поширених видів алопеції на прикладі крем-маски, гель-маски й олійного екстракту антиандрогенної та венотонічної дії, гель-маски та складної настойки венотонічної, капіляропротекторної та регенерувальної дії.

1. Проаналізовано й узагальнено сучасні дані про алопецію як поліетіологічне захворювання, окреслено особливості етіопатогенезу та статеві відмінності клінічних проявів АА, причини виникнення та перебіг гострої і хронічної ТА у жінок. За результатами літературного пошуку показано вирішальну роль полівалентної дії ЛРС для лікування та профілактики АА і ТА. Запропоновано шляхи врегулювання реалізації категорії продукції косметичний, дерматокосметичний та лікарський косметичний засіб. Результати представлено в методичних рекомендаціях, затверджених ПК «Фармація» МОЗ і НАМН «України» (протокол № 95 від 17.02.2016 р.), і в навчальному посібнику для студентів медичних та фармацевтичних ЗВО «Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань».

2. Уперше обґрунтовано методологію вибору рослинних АФІ у складі ЛКЗ та фармацевтичної розробки м’яких та рідких екстракційних ЛКЗ для комплексної топічної фармакотерапії андрогенної і телогенової алопецій, враховуючи особливості етіопатогенезу захворювання та специфічну біологічну дію рослинних БАР. Результати представлено в методичних рекомендаціях, затверджених ПК «Фармація» МОЗ і НАМН «України» (протокол № 104 від 24.10.2018 р.).

3. Розроблено склад і технологію ЛКЗ із пружно-пластичним дисперсним середовищем у формі крем-маски та гель-маски з ПСЕС і настойкою софори японської для профілактики й лікування АА:

– методами вивільнення БАР фенольної природи в агарове середовище та вивчення мембранопротекторної дії на біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum* «*in vitro*» обґрунтовано вибір типу основ-носіїв м’яких ЛКЗ, а саме гідрофільної та емульсійної типу в/м/в із комплексним «зеленим» емульгатором та розчином ВМС; на моделі *Paramecium caudatum* у середовищі токсичних речовин вивчено вплив концентрації АФІ на мембранопротекторні властивості ЛКЗ та обрано оптимальний вміст АФІ, а саме 5 % ПСЕС та 10 % софори японської настойки;

– крем-маска: опрацьовано оптимальний склад емульсійної основи, що містить комплексні «зелені емульгатори» Montanov 68 (3 %) і NatureMulse (2 %) та стабіліза-

тор-загущувач карбопол Ultrez 10 (0,5 %); мікробіологічними дослідженнями підтверджено переваги застосування 0,2 % комплексного консерванта (калію сорбат і саліцилової кислоти – 1:1) у порівнянні з ефективністю моноконсервантів; вивчено вплив АО на оксидаційну стабільність ЛКЗ та обрано 0,02 % БГТ; підтверджено вплив АФІ й ДР (консерванта, АО, запашника) на реологічні властивості ЛКЗ; обґрунтовано спосіб уведення АФІ до складу основи, а саме ПСЕС додають у вигляді тонкодисперсної суспензії в настойці софори японської в кінці технологічного процесу; встановлено оптимальні параметри виготовлення крем-маски, а саме: метод змішування фаз: зворотне емульгування, температура нагрівання масляної та водної фаз – (70 ± 2) ºС і (75 ± 2) ºС, температура, швидкість і час гомогенізації – (75 ± 2) ºС, 2000 об/хв протягом 20 хв;

– гель-маска: експериментально доведено, що консервант калію сорбат впливає на в’язкість карбополового гелю, тому виконує додаткову функцію загущувача-нейтралізатора карбополу; враховуючи вплив співвідношення ВМС на реологічні властивості (тип плину, тиксотропність, структурна в'язкість, механічна стабільність, коефіцієнт динамічного розрідження), концентрації калію сорбату на мікробіологічну стабільність і в’язкість, а також вплив ГНР на осмотичні властивості досліджуваних зразків, розроблено оптимальний склад комбінованої гелевої основи, яка містить карбопол марки Ultrez (10–1,0) г, натрію альгінат – 1,0 г, гліцерин – 5,0 г, калію сорбат – 0,2 г, воду очищену – до 100,0 г; за результатами мікроскопічних досліджень підтверджено необхідність застосування солюбілізатора ПЕГ-40 ГРО для уведення запашника до складу гелевої основи та обґрунтовано його оптимальну концентрацію 0,4 % (співвідношення ПЕГ-40 ГРО до запашника – 1:1).

4. Теоретично та експериментально розроблено раціональний склад і технологію складної настойки «Стимуфіт» для нашкірного застосування при ТА: враховуючи особливості технології екстракційних препаратів, а також лікувальний ефект рослинних БАР, теоретично обґрунтовано доцільність вибору ЛРС з однаковою гістологічною будовою, БАР якої виявляє регенерувальні, протизапальні, антимікробні, венотонічні, капіляропротекторні властивості, а саме: кропиви дводомної листя, шавлії лікарської листя, каштана кінського листя; на основі фармакотерапевтичного та фітохімічного дизайну компонентів рослинної суміші обрано кількісне співвідношення вказаної ЛРС – 50 %, 30 % і 20 % відповідно; враховуючи вміст суми екстрактивних речовин та ГКК, обґрунтовано оптимальні параметри приготування настойки: концентрація етанолу – 40 %, співвідношення ЛРС до готового продукту – 1:10, ступінь подрібнення сировини – подрібнена ЛРС, час екстракції – 3 доби, метод екстрагування – ремацерація.

5. За результатами теоретичних та експериментальних досліджень обґрунтовано перспективи комплексного використання ЛРС кропиви дводомної, а саме отримано сік зі свіжої трави та опрацьовано склад і технологію гель-маски «Уртиція» на його основі для ТА, розроблено олійний екстракт «Коренефіт» із кропиви дводомної коренів для АА:

– опрацьовано технологію виготовлення соку зі свіжої трави кропиви дводомної, визначено його показники якості (густина – від 0,996 г/см^3 до 1,030 г/см^3; pH – від 6,5 до 7,2; сухий залишок – не менше 3,5 %; ідентифікація – метод ТШХ та кількісне визначення методом УФ спектрофотометрії: ГКК – не менше 8 мг %, каротиноїдів – не менше 2 мг %, хлорофілу – не менше 3 мг %) та установлено термін придатності при зберіганні у флаконах з темного скла при температурі (5 ± 3) ºС протягом 2-х років;

– гель-маска «Уртиція»: враховуючи вплив концентрації ДР (гелеутворювачів – карбополу та натрію альгінату, консерванта і нейтралізатора – калію сорбату) та соку кропиви на в'язкість розробленої гелевої основи, підібрано оптимальні співвідношення ДР та АФІ, а саме: ВМС – по 0,5 %, калію сорбату – 0,1 %, АФІ – (10–20) %; за результатами експерименту на біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum* обрано оптимальну концентрацію АФІ – 15 % соку кропиви; враховуючи результати мікробіологічних та реологічних випробувань обґрунтовано концентрацію консерванта-загущувача – 0,1 % калію сорбату;

– ОЕ «Коренефіт»: враховуючи фізико-хімічні властивості фітостеролів коренів кропиви, переваги олій як екстрагенту та вимоги до ЛКЗ для трихології, доведено доцільність розробки ОЕ для АА; враховуючи вміст жирних кислот рослинних олій, особливості технології ОЕ результати визначення якісного та кількісного складу фітостеролів методом газової капілярної хроматографії, обґрунтовано вибір технологічних параметрів екстрагування ОЕ: екстрагент – кукурудзяна олія, зволожувач – 90 % етанол, температура екстракції – (+45 ± 5) ºС, співвідношення ЛРС до екстрагенту – 1:5, час екстрагування – 6 год, метод екстрагування – мацерація.

6. На технологію крем-маски при АА, гелевої основи, гель-маски при ТА в умовах аптек розроблено та розіслано інформаційні листи, за якими виготовлення розробок апробовано у виробничих аптеках України. Теоретично та експериментально опрацьовано промислову технологію фармацевтичних розробок та проведено апробацію в умовах промислового виробництва на підставі проектів технологічних регламентів: крем-маски та гель-маски для АА, гель-маски «Уртиція» в ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (Україна, м. Харків), складної настойки «Стимуфіт» та ОЕ «Коренефіт» в ТОВ «Дослідний завод ДНЦЛЗ» (Україна, м. Харків).

7. Розроблено та затверджено проекти МКЯ для ЛКЗ за органолептичними, фізико-хімічними, фармакотехнологічними, мікробіологічними показниками й установлено їх термін придатності, а саме: для м'яких ЛКЗ та складної настойки «Стимуфіт» – 2 роки при температурі (25 ± 2) °С, для ОЕ «Коренефіт» – 1 рік при температурі (5 ± 3) °С.

8. Вивчено специфічну фармакологічну активність, а також нешкідливість ЛКЗ із використанням фармакологічних та біологічних досліджень:

– на моделі симптоматичної алопеції у щурів, викликаної пероральним застосуванням борної кислоти, встановлено що крем-маска, гель-маска «Уртиція» і комплексна настойка «Стимуфіт» порівняно з групою контролю виявляють виражену судинорозширювальну та фолікулостимулювальну дію;

– на моделі АА алопеції у щурів підтверджено, що при нашкірному застосуванні крем-маска та гель-маска для АА, ОЕ «Коренефіт» володіють фолікулостимулювальною дією: маса шерсті щурів із вистриженої ділянки шкіри значно перевищувала масу шерсті нелікованих тварин; гістологічними дослідженнями з використанням методу морфометричного аналізу доведено, що інтенсивність відновлення росту ВФ у піддослідних групах значуще вища порівняно з групою контролю;

– на біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum* обґрунтовано, що розроблені крем-маска та гель-маска для АА, гель-маска «Уртиція» володіли мембранопротекторною дією, яка статистично значуще виявлялась у відтермінуванні зупинки руху парамецій під впливом клітинних токсикантів; у хронічному досліді на інфузоріях доведено, що на клітинному рівні досліджувані ЛКЗ були нетоксичні для біоорганічної системи;

– експериментально встановлено, що при нашкірному застосуванні у морських свинок та білих щурів розроблені ЛКЗ не викликали алергічних реакцій, місцевоподразнювальної і токсичної дії, тому безпечні для організму.

9. Окремі фрагменти дисертаційної роботи у вигляді впроваджені у науковий та освітній процес фармацевтичних та медичних ЗВО України та закордонних країн для підготовки здобувачів першого, другого (магістерського) і третього (освітньо-наукового) рівнів вищої освіти та науково-педагогічних працівників.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

1. Федоровська М. І. Перспективи застосування лікарських рослин при різних формах алопеції. *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 2. С. 40–44.

2. Федоровська М. І. Розробка складу основи крем-маски для профілактики і терапії осіб з андрогенною алопецією. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 2. С. 4–7.

3. Федоровська М. І. Теоретичне обґрунтування складу комплексної настойки для місцевого застосування при телогеновій алопеції. *Фітотерапія. Часопис.* 2014. № 3. С. 73–77.

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

5. Федоровська М. І. Характеристика лосьйонів як лікарської форми. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 5. С. 31–37.

6. Федоровська М. І., Соколова Л. В., Половко Н. П. Обґрунтування співвідношення лікарської рослинної сировини та визначення її технологічних параметрів при розробці складної настойки для терапії телогенової алопеції. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 6. С. 44–49. (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

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

8. Fedorovska M., Polovko N. Development of the composition of the gel base for treating telogen effluvium. *Вісник фармації*. 2016. № 4 (88). С. 38–42. *(Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації)*.

9. Федоровська М. І., Половко Н. П., Леочко Н. С. Розробка технології крем-маски з рослинними субстанціями для терапії андрогенної алопеції. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. № 3. С. 19–24. *(Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації)*.

10. Федоровська М. І., Половко Н. П., Антимис О. В. Вивчення фолікулостимулюючої дії крему з рослинними субстанціями. *Клінічна фармація*. 2017. № 3. С. 35–40. (*Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

11. Федоровська М. І. Половко Н. П., Куцик Р. В. Вивчення мікробіологічної чистоти лікувально-косметичних засобів, що призначені для корекції алопеції. *Збірник наукових праць НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. С. 470–477. *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*

12. Федоровська М. І., Половко Н. П., Ярема І. О. Методологія створення дерматокосметичних засобів для профілактики та лікування алопеції. *Клінічна фармація*. 2018. № 1. С. 20–27. (*Особистий внесок: формулювання мети, узагальнення даних, опрацювання методології створення ЛКЗ, підготовка публікації*).

13. Fedorovska M., Polovko N., Grudko V. Development of methods for identification and quantitative determination of active substances in the medicated cosmetic cream for use in trichology. *Вісник фармації*. 2018. № 1 (93). С. 17–22. *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*

14. Федоровська М. І., Половко Н. П., Леочко Н. С. Дослідження з розробки технології настойки «Стимуфіт», призначеної для застосування при телогеновій алопеції. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 34–40. *(Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації)*.

15. Федоровська М. І., Половко Н. П., Стрілець О. П. Вивчення антиоксидантних властивостей дерматокосметичних засобів з рослинними субстанціями на біологічній моделі *Paramecium caudatum*. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 2 (55). С. 22–25. *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*

16. Федоровська М. І., Половко Н. П., Феденько С. М., Куцик Р. В. Вивчення стабільності складної настойки «Стимуфіт». *Збірник наукових праць НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2018. Вип. 30. С. 108–119. (*Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення отриманиxx результатів, підготовка публікації*).

17. Федоровська М. І., Половко Н. П., Антимис О. В. Вивчення фолікулостимулюючої дії м’яких лікарських косметичних засобів на моделі андрогенної алопеції у щурів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 2 (59). С. 50–54. *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*

18. Федоровська М. І., Половко Н. П., Стрілець О. П. Розроблення складу гель-маски з соком кропиви дводомної, що призначена для нашкірного застосування за телогенової алопеції. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 76–85 *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*

19. Fedorovska M. I., Yarema I. O. Technology development of herbal remedies for androgenic alopecia external application. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. Vol. 4 (8). P. 26–28. *(Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації)*.

20. Федоровская М. И., Половко Н. П. Изучение реологических параметров основы гель-маски, предназначенной для лечения телогеновой алопеции. *Вестник фармации (Беларусь)*. 2016. № 2 (72). С. 35–41. *(Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації)*.

21. Fedorovska M. I., Polovko N. P. Study of nettle juice stability during storage. *The Pharma Innovation Journal*. 2017. Vol. 6 (7). P. 15–17. (*Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

22. Fedorovska M. I., Polovko N. P., Fedenko S. M., Antymys O. V. Study of vasodilating and regenerative effect of the gel with nettle juice intended for telogen effluvium treatment. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2018. Vol. 8 (1). P. 93–97. (Scopus). (*Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

23. Fedorovska M., Polovko N., Strilets O. Optimal concentration selection of active pharmaceutical ingredients in the cream-mask intended for androgenic alopecia treatment according to experimental results on *Paramecium caudatum* biological model. *The Pharma Innovation Journal*. 2019. Vol. 8 (4). P. 696–700. *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*

Патенти

24. Комплексний рослинний засіб для профілактики і лікування симптоматичної алопеції : пат. 118910 України на винахід. Федоровська М. І., Половко Н. П. № 201707180 ; заяв. 07.07.17 ; опубл. 25.03.19, Бюл. № 6. 4 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології препарату, підготовка формули та опису до патенту).*

25. Гелева основа для м’яких косметичних та лікарських засобів : пат. 116095 України. Федоровська М. І., Половко Н. П., Леочко Н. С. № 201611206 ; заявл. 07.11.16 ; опубл. 10.05.17, Бюл. № 9. 4 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології гелевої основи, підготовка формули та опису до патенту)*.

26. Крем-маска для лікувально-профілактичного застосування при андрогенній алопеції : пат. 119309 України. Федоровська М. І., Половко Н. П. № 201701710 ; заявл. 23.02.17 ; опубл. 25.09.17, Бюл. № 18. 4 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології крем-маски, підготовка формули та опису до патенту).*

27. Лікувально-косметичний гель для місцевого застосування при телогеновій алопеції : пат. 119310 України. Федоровська М. І., Половко Н. П., Чурпій І. К. № 201701712 ; заявл. 23.02.17 ; опубл. 25.09.17, Бюл. № 18. 4 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології препарату, підготовка формули та опису до патенту).*

28. Лікувально-косметичний гель для місцевого застосування при андрогенній алопеції : пат. 119311 України. Федоровська М. І., Половко Н. П., Чурпій І. К. № 201701714 ; заявл. 23.02.17 ; опубл. 25.09.17, Бюл. № 18. 3 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології препарату, підготовка формули та опису до патенту).*

Інформаційні листи та науково-методичні рекомендації

29. Федоровська М. І., Половко Н. П. Технологія виготовлення в умовах аптек гелевої основи для м'яких косметичних та лікарських засобів : інформ. лист. № 353-2017. Київ, 2017. 3 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа).*

30. Федоровська М. І., Половко Н. П. Технологія виготовлення гелю судинорозширюючої та фолікулостимулюючої дії в умовах аптек : інформ. лист. № 72-2018. Київ, 2018. 3 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа).*

31. Федоровська М. І., Половко Н. П. Технологія виготовлення в умовах аптек крем-маски з рослинними субстанціями, що призначена для застосування при андрогенній алопеції : інформ. лист. № 73-2018. Київ, 2018. 3 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа).*

32. Федоровська М. І., Ярема І. О., Половко Н. П. Фармакотерапія алопеції. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати : наук. метод. рек. Івано-Франківськ ; Харків : Вид-во ІФНМУ : НФаУ, 2016. 52 с. *(Особистий внесок: планування змісту, узагальнення даних, участь у написанні відповідних розділів метод. рекомендацій).*

33. Федоровська М. І., Половко Н. П. Актуальні аспекти та методологія створення лікарських косметичних засобів для профілактики та лікування різних видів алопеції : наук. метод. рек. Івано-Франківськ ; Харків : Вид-во ІФНМУ : НФаУ, 2018. 59 с. *(Особистий внесок: планування змісту, узагальнення даних та написання метод. рекомендацій).*

Навчальні посібники

34. Половко Н. П., Вишневська Л. І. , Ковальова Т. М., Федоровська М. І., Коноваленко І. С. Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань : навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів. Харків : НФаУ, 2017. 91 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання відповідних розділів навчального посібника).*

Авторські свідоцтва на твір

35. Фармакотерапія алопеції. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати. Методичні рекомендації : свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 67042. Федоровська М. І., Ярема І. О., Половко Н. П. Заявка № 67686 від 03.06.2016. 60 с.

Публікації в інших виданнях

36. Федоровська М. І. Алопеція: види, етіопатогенез та сучасні можливості фармакотерапії. *Навигатор фармации*. 2012. № 3. С. 48–53.

37. Федоровська М. І. Лупа як дерматокосметична проблема та сучасні препарати для її лікування. *Навигатор фармации*. 2013. № 1. С. 65–68.

38. Гавкалюк М. И., Гулейчук И. О. Перспективы применения экстракта плодов пальмы сабаль для лечения андрогенной алопеции. *Молодые учёные и фармация XXI века* : материалы науч. тр. первой науч.-практ. конф. мол. учен. и асп., г. Москва, 25–26 февр. 2013 г. Москва : ВИЛАР, 2013. С. 47–50.

39. Федоровська М. І., Половко Н. П., Ковпак Л. А. Технологічні дослідження та стандартизація соку кропиви дводомної в процесі розробки фітопрепарату для лікування облисіння. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015. № 3–4. С. 114–119.

40. Федоровська М. І., Половко Н. П. Олійний екстракт коренів кропиви дводомної як джерело фітостеролів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : матеріали V наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 листоп. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 632–634.

41. Федоровская М. И., Половко Н. П., Куцик Р. В. Изучение эффективности антимикробного консерванта в составе гель-маски с соком крапивы двудомной, предназначенной для применения при телогеновой алопеции. *Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук.* 2017. № 1. С. 200–204.

42. Федоровська М. І., Половко Н. П. Технологія виготовлення лікувально-косметичного засобу антиандрогенної та фолікулостимулючої дії в умовах аптеки. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 3–4 берез. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 212–214.

43. Федоровська М. І., Половко Н. П. Фармакотерапія телогенової алопеції. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 30–31 берез. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017, Т. 1. С. 308–312.

44. Федоровська М. І., Половко Н. П., Євтушок Л. Є. Визначення технологічних параметрів кореневищ з коренями кропиви дводомної. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : матеріали VI наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 13 жовт. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 304-307.

45. Федоровська М. І., Половко Н. П. Характеристика масок як косметичної форми. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : матеріали ІІ Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 1–2 берез. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 266–269.

Тези доповідей

46. Гавкалюк М. І., Гулейчук І. О. Характеристика і особливості складу фітопрепаратів для лікування алопеції. *Хімія природних сполук* : матеріали ІІІ Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 30–31 жовт. 2012 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. С. 65–66.

47. Федоровська М. І. Перспективи розробки препаратів на основі соку кропиви для застосування при алопеції. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 верес. 2013 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. С. 61–63.

48. Федоровська М. І., Соколова Л. В. Опрацювання складу основи крем-маски для застосування при андрогенній алопеції. *Український медичний альманах*. 2014. № 1 : Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Луганськ, 27–28 берез. 2014 р. С. 117.

49. Федоровська М. І., Соколова Л. В. Розробка складу основи гель-маски для застосування при симптоматичній алопеції. *Актуальні питання наукової і практичної*

косметології : матеріали VIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 23–24 квіт. 2014 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. С. 44–45.

50. Дмитрів О. В., Федоровська М. І. Біофармацевтичне обґрунтування вибору основи при розробці мазі із стандартизованим соком кропиви для дерматологічного застосування. *Інновації в медицині* : матеріали 83-ої наук.-практ. конф. студ. і молод. вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 27–28 берез. 2014 р. Івано-Франківськ : ІФНМУ, 2014. С. 192–193.

51. Ярема І. О., Федоровська М. І. Вибір способу введення екстракту пальми сабаль до складу фітоемульсії для застосування в трихології. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16–17 жовт. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 339.

52. Федоровська М. І. Перспективи створення лосьйону, призначеного для стимуляції росту волосся при андрогенній алопеції. *Нове у медицині сучасного світу* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 28–29 листоп. 2014 р.: у 2 т. Т 2. Львів, 2014. С. 44–46.

53. Федоровська М. І. Перспективи розробки фітопрепарату для лікування і профілактики телогенової алопеції. *Перспективні напрямки розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 13-14 лют. 2015 р. Дніпропетровськ, 2015. С. 98–100.

54. Ярема І. О., Федоровська М. І. Соціологічні дослідження впливу андрогенної алопеції на якість життя. *Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ, 6–7 берез. 2015 р. Київ, 2015. С. 107–109.

55. Федоровська М. І., Ярема І. О. Біофармацевтичні дослідження дерматологічних засобів, призначених для застосування при андрогенній алопеції. *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 17–18 квіт. 2015 р. Одеса, 2015. С. 35–38.

56. Федоровська М. І., Половко Н. П. Дослідження ліпофільних фракцій соку кропиви дводомної. *Аналітична хімія у фармації :* матеріали II наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 17 берез. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 103–104.

57. Федоровська М. І., Половко Н. П. Вивчення реологічних властивостей основи в процесі розробки крем-маски, призначеної для лікування андрогенної алопеції. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 24–25 берез. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 93–94.

58. Федоровська М. І., Половко Н. П. Перспективи розробки лікарських косметичних засобів на основі рослинних субстанцій для лікування облисіння. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 21–23 берез. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 248–249.

59. Федоровська М. І., Половко Н. П. Вибір методу змішування фаз при опрацюванні технології крем-маски. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи :* матеріали VIII Нац. з'їзду фармац. України, м. Харків, 13–16 верес. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 289.

60. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Виявлення можливої алергізуючої дії засобів, призначених для застосування при андрогенній алопеції. *Патофізіо-*

логія і фармація: шляхи інтеграції : матеріали VII Нац. конгр. патофізіол. України з міжнар. участю, м. Харків, 5–7 жовт. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 260.

61. Федоровська М. І., Половко Н. П. Опрацювання технології гель-маски з соком кропиви дводомної. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 10–11 листоп. 2016 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2016. С. 161.

62. Федоровська М. І., Половко Н. П. Розробка методів контролю якості складної настойки «Стимуфіт». *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня народж. д-р фармац. наук., проф. О. М. Гайдукевича, м. Харків, 12–13 квіт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 304–305.

63. Федоровська М. І., Половко Н. П., Стрілець О. С. Вивчення впливу типу основи м'яких лікарських форм на біологічну активність *Paramecium caudatum*. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 верес. 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 297–298.

АНОТАЦІЯ

Федоровська М. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології лікарських косметичних засобів на основі рослинних субстанцій для трихології. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2019.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному обґрунтуванню та експериментальному підтвердженню методології розробки м'яких та рідких лікарських косметичних засобів з АФІ рослинного походження для комплексної профілактики та лікування андрогенної і телогенової алопецій на прикладі крем-маски, гель-масок, складної настойки й олійного екстракту антиандрогенної, венотонічної, капіляропротекторної та регенерувальної дії.

Уперше науково обґрунтовано склади і технологію п'ятьох ЛКЗ, а саме: для терапії АА розроблені крем-маска та гель-маска з ПСЕС і настойкою софори японської, олійний екстракт «Коренефіт» з кропиви дводомної коренів, для ТА – гель-маска «Уртиція» з кропиви дводомної соком та складна настойка «Стимуфіт» з кропиви дводомної листя, шавлії лікарської листя та каштана кінського листя. Новизна досліджень підтверджена 5 патентами України.

На основі проведених досліджень розроблено та зареєстровано технічні умови України ТУ 20.4-0201758-001:2019 «Косметичні засоби від облисіння»; розроблені проекти ТР і МКЯ на ЛКЗ.

Окремі фрагменти роботи упроваджено в науковий та освітній процес фармацевтичних і медичних ЗВО України та закордонних країн (Білорусія, Казахстан).

Ключові слова: трихологія, андрогенна алопеція, телогенова алопеція, технологія, лікарські косметичні засоби, крем-маска, гель-маска, настойка, олійний екстракт, рослинні субстанції, пальми Сабаль екстракт сухий, софори японської настойка, кропива дводомна, шавлія лікарська, каштан кінський.

АННОТАЦИЯ

Федоровская М. И. Теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии лекарственных косметических средств на основе растительных субстанций для трихологии. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2019.

Диссертация посвящена теоретическому обоснованию и экспериментальному подтверждению методологии разработки мягких и жидких лекарственных косметических средств с АФИ растительного происхождения для комплексной профилактики и лечения андрогенной и телогеновой алопеций на примере крем-маски, гель-масок, сложной настойки и масляного экстракта антиандрогенного, венотонического, капилляропротекторного и регенерирующего действия.

Впервые научно обоснованы склады и технология пяти лекарственных косметических средств (ЛКС), а именно: для терапии АА разработаны крем-маска и гель-маска с пальмы Сабаль экстрактом сухим и настойкой софоры японской, масляный экстракт «Коренефит» из крапивы двудомной корней, для ТА – гель-маска «Уртиция» из крапивы двудомной соком и сложная настойка «Стимуфит» из крапивы двудомной листьев, шалфея лекарственного листьев и каштана конского листьев. Новизна исследований подтверждена 5 патентами Украины.

На основе проведенных исследований разработаны и зарегистрированы технические условия Украины ТУ 20.4-0201758-001: 2019 «Косметические средства от облысения»; разработаны проекты ТР и методов контроля качества на ЛКС.

Отдельные фрагменты работы внедрены в научный и образовательный процесс фармацевтических и медицинских вузов Украины и зарубежных стран (Белоруссия, Казахстан).

Ключевые слова: трихология, андрогенная алопеция, телогеновая алопеция, технология, лекарственные косметические средства, крем-маска, гель-маска, настойка, масляный экстракт, растительные субстанции, пальмы Сабаль экстракт сухой, софоры японской настойка, крапива двудомная, шалфей лекарственный, каштан конский.

SUMMARY

Fedorovska M. I. Theoretical and experimental substantiation of composition and technology of medical cosmetic remedies with plant substances for trichology. – Qualifying scientific work is a manuscript copyright.

Doctoral dissertation of a Doctor of Pharmaceutical Sciences degree by specialty 15.00.01 – Technology of Drugs, Organization of Pharmacy Business and the Judicial Pharmacy. – National Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The dissertation is devoted to theoretical and experimental substantiation of the composition and technology of the original medical cosmetic remedies (MCRs) with plant active pharmaceutical ingredients (API) for use in trichology, namely it was developed: for the prevention and treatment of androgenic alopecia (AA) – the cream-mask and gel-mask with the Serenoa repens dry extract (SRDE) and the Sophora japonica tincture, the oil extract

(OE) "Korenephyt" from *Urtica dioica* roots; for Telogen effluvium (TE) – the gel-mask "Urtitsiya" with *Urtica dioica* juice and complex tincture "Stimuphyt".

The general algorithm of the methodological approach for the development of MCRs with plant antiandrogenic, venotonic, antioxidant, regenerating APIs for cutaneous application at the most common forms of alopecia was created and substantiated.

According to the results of the complex physical and chemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical, biological, microbiological studies, the composition and technology of the cream-mask and gel-mask with SRDE and the Sophora japonica tincture for the AA prevention and treatment were worked out.

The original emulsion base was developed that contains pumpkin seeds oil as an oil phase and optimal combination of the "green" emulsifiers Montanov 68 and NatureMulse and the stabilizer-thickener – carbopol Ultrez 10.

It has been experimentally proven that the preservative potassium sorbate influences the viscosity of the carbopol gel and therefore performs the additional function such as the carbopol neutralizer and thickener. The effectiveness of the potassium sorbate complex action as antimicrobial preservative and carbopol neutralizer was proven during the original gel base developing, which can be used for extemporaneous compounding of hydrophilic ointments and gels.

For the first time the selection substantiation of the carrier base type and the API concentration in soft MCRs was carried out on the *Paramecium caudatum* model.

Considering pharmaco-therapeutic and phytochemical design of the components, the plant raw material (PRM) quantitative ratio of the complex tincture "Stimuphyt" was selected, namely: 50 % of Urtica dioica (nettle) leaves, 30 % Salvia officinalis (sage) leaves, 20 % of Aesculus hippocastanum (horse chestnut) leaves. Taking into account the amount of dry residue and hydroxycinnamic acids, the optimum preparation parameters of the complex tincture "Stimuphyt" were substantiated, namely: the ethanol concentration – 40 %, the PRM ratio to the finished product – 1:10, the PRM grinding degree – crushed PRM without sieving, the extraction time – during 3 days, the extraction method – three times remaceration.

Considering the results of theoretical and experimental studies, the composition and technology of the nettle juice and the gel-mask "Urtitsiya" on its basis intended for TA, have been worked out.

The composition and technology of the oil extract (OE) "Korenephyt" from nettle roots for AA have been theoretically and experimentally substantiated. Taking into account the fatty acids content of vegetable oils, peculiarities of the OE technology, as well as the results of determining the qualitative and quantitative composition of phytosterols with gas capillary chromatography, the choice of OE technological parameters was substantiated.

Scientific novelty is protected by four utility model patents and 1 invention patent, confirmed by obtaining a work copyright certificate of the State Service of Intellectual Property of Ukraine.

The storage conditions and shelf life of the developed MCRs were determined. Projects of technological industrial reglaments for the manufacturing of the cream-mask and gel-mask at AA and gel-mask "Urtitsiya" at TE were developed. The technology of MCRs were implemented in the industrial condition on the pharmaceutical factory "Chervona zirka" (Ukraine, Kharkiv). The projects of technological industrial reglaments for the manufacturing of the complex tincture "Stimuphyt" and the OE "Korenephyt" were developed. The technology of the MCRs were implemented in the industrial condition on the Research Factory

“State Scientific Centre of Medicines” (Ukraine, Kharkiv).

Based on the conducted research the Technical Specifications of Ukraine TS 20.4-0201758-001: 2019 "Hair Remedies" was developed and registered.

Pharmacological efficacy and safety of the developed MCRs have been investigated. The MCRs vascular dilative and follicle-stimulating action was studied based on the pharmacological and histological research on the models of symptomatic and androgenic alopecia in rats. The efficacy and safety of developed MCRs were studied on the *Paramecium caudatum* biological model in acute and chronic trials.

The research results were introduced into the educational process in the departments of higher educational establishments of Ukraine, Belarus, Kazakhstan.

Keywords: trichology, androgenic alopecia, telogen effluvium, technology, medical cosmetic remedies, cream-mask, gel-mask, tincture, oil extract, plant substances, Serenoa repens dry extract, Sophora japonica tincture, Urtica dioica L. (nettle), Salvia officinalis L. (sage), Aesculus hippocastanum L. (horse chestnut).

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АА – андрогенна алопеція
АО – антиоксидант
АР – андрогеновий рецептор
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активна речовина
БГТ – бутилгідрокситолуол
ВФ – волосяний фолікул
ГКК – гідроксикоричні кислоти
ГРО – гідрогенізована рицинова олія
ДГТ – дигідротестостерон
ДД – дієтичні добавки
ДР – допоміжна речовина
ДФУ – Державна Фармакопея України
ЖК – жирні кислоти
ЗВО – заклад вищої освіти
КДК – кропиви дводомної корені
КЗ – косметичний засіб
ЛЗ – лікарський засіб
ЛКЗ – лікарський косметичний засіб
ЛКС – лекарственное косметическое средство
ЛП – лікарський препарат
ЛРС – лікарська рослинна сировина
ЛФ – лікарська форма
МКЯ – методи контролю якості
ОЕ – олійний екстракт
ПСЕС – пальми Сабаль екстракт сухий
ТА – телогенова алопеція
ТР – технологічний регламент
ТС – тестостерон
ТУ – технічні умови

Підписано до друку 08.11.2019 р. Формат 60х84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографічний.
Ум. друк. арк. 1,9. Наклад 100 пр. Зам. № 0211/3-19.

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП В. В. Петров
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 24800000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 78-17-137.
e-mail:bookfabrik@mail.ua