

## АНОТАЦІЯ

Солодовник В. А. Розробка складу, технології і дослідження м'якої лікарської форми з піроктон оламіном та нафталаном знесмоленним для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «22 Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2021.

Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Дисертація присвячена розробці науково обгрунтованого складу і технології виготовлення м'якого фармакотерапевтичного засобу для зовнішнього застосування – мазі з піроктон оламіном і знесмоленним нафталаном для топічної терапії профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови, що мають високу ефективність і стабільність на основі дослідження їх фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних і фармакотехнологічних властивостей.

Себорейний дерматит волосистої частини голови - хронічне рецидивуюче захворювання шкіри, що розвивається на себорейних ділянках і у великих складках, таке, що проявляється еритемато-сквамозними і фолікулярними папульозно-сквамозними висипаннями і що виникають в результаті активізації сапрофітної мікрофлори. Етіологія і патогенез себорейного дерматиту досі вивчені не до кінця, проте доведена тригінна роль грибів роду *Malassezia*, які зустрічаються у складі тимчасової або постійної мікрофлори шкіри приблизно у 90% населенні.

Маніфестація захворювання проявляється у вигляді локалізованих яскраво-запальних плям, папул на ділянках волосистої частини голови, що при відсутності адекватної терапії можуть зливатись у великі лускаті бляшки та приносять пацієнтам окрім фізичних ще і психічні страждання. У хворих часто

спостерігається емоційна лабільність, тривожність, у важких випадках схильність до депресивних станів, часто виникають соціальні проблеми, а також дисгармонізація міжособових, сексуальних і сімейних стосунків.

Тому адекватно підібрана, раціональна терапія, сприяюча швидкому регресу патологічній симптоматиці при себорейному дерматиті волосистої частини голови досі залишається актуальною проблемою для дерматологів. З урахуванням етіології захворювання до складу його фармакотерапії в залежності від тяжкості захворювання можливо призначати як зовнішні так і системні лікарські засоби.

Зовнішнє лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови спрямоване на зняття клінічних симптомів і залежить від скарг, з якими пацієнт звернувся до лікаря. Фармакотерапевтичний арсенал сучасної української дерматології в даний час налічує декілька десятків лікарських засобів, серед яких домінують препарати на основі кетоконазолу, пірітіон цинку та їх комбінації. При цьому відзначається досить короточасний або слабкий ефект від їх застосування, що зв'язують з досить тривалим застосуванням активних фармацевтичних інгредієнтів і вірогідним розвитком резистентності до них патогенних мікроорганізмів.

У зв'язку з вищевикладеним викликає інтерес пошук нових підходів до лікування себорейного дерматиту з використанням високоактивних фармацевтичних інгредієнтів. Однією з таких речовин є піроктон оламін (октопірокс), що має разом з вираженою антимікотичною дією широкий спектр антибактеріальної активності відносно як грампозитивних, так і грамнегативних патогенних мікроорганізмів. Речовина не токсична, не має шкіропідразнюючої дії, робить дезодоруючий ефект.

При цьому сучасна дерматологія вказує на доцільність комбінування в м'яких лікарських формах для терапії себорейного дерматиту волосистої частини голови активних протигрибкових компонентів і речовин, сприяючих усунення свербіжу, запалення, нормалізування десквамації.

У зв'язку з тим, що застосування традиційних місцевих стероїдних препаратів, сульфїду селену, салїцилової кислоти, сірки може викликати подразнюючий ефект і впливати негативно на якість волосся доцільно використання натуральних компонентів, у тому числі мінерального походження.

Нафталанська нафта - засіб, який багато десятиліть з успіхом використовують для лікування себореї. Проте значно більший інтерес представляє її похідне - знесмолений нафталан, який отримують методом вакуумної перегонки і гідрокрекінгу. У його складі переважають нафтеніві вуглеводні, що володіють, десенсибілізуючим, протизапальним, знеболюючим, протиспазматичним, розсмоктуючим, противербіжною і антибактеріальною дією.

Знесмолений нафталан у відмінності від нативної нафталанської нафти менш токсичний, значно ефективніший і більше комплаєнтний для пацієнтів.

Виходячи з вищевикладеного, розробка м'якої лікарської форми для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови, що містить композицію піроктон оламіну і знесмоленого нафталану є актуальним для фармацевтичної й медичної науки, дозволить розширити фармакотерапевтичний арсенал ефективних вітчизняних препаратів для дерматологічної практики.

Успішна реалізація цього проекту дозволить запропонувати вітчизняній охороні здоров'я дерматології ефективний, комплаєнтний і доступний для широких верств населення України дерматологічний інноваційний препарат для зовнішнього застосування і створить реальну альтернативу імпортом фарматерапевтичним засобам.

Проаналізовано та узагальнено відомості сучасних джерел літератури у сфері фармакотерапії себорейного дерматиту волосистої частини голови. Виявлені путі її оптимізації та доведено, що застосування основної кількості широко використовуваних для лікування себорейного дерматиту фармакотерапевтичних засобів дає короткочасний результат, а кількість осіб з

цією патологією збільшується. Встановлено, що піроктон оламін є одним з перспективних біологічно активних речовин для використання в дерматологічній практиці, оскільки має досить широкий спектр антимікробної дії поряд з відсутністю токсичних проявів та доброю переносимістю. Виявлена доцільність комбінування активних протигрибкових компонентів і речовин, сприяючих усунення свербіжу, запалення, нормалізування десквамації. Проведений аналіз літератури дозволяє прогнозувати актуальність і перспективність розробки лікарської форми для топічної терапії себорейного дерматиту волосистої частини голови на основі композиції піроктон оламіну і знесмоленого нафталану для дерматологічної практики.

Встановлено, що забезпечення населення України доступними і ефективними лікарськими засобами для терапії і профілактики себорейного дерматиту волосистої частини голови здійснюється в недостатній мірі. Це доводить необхідність і доцільність інтенсифікації досліджень в галузі створення нових вітчизняних лікарських засобів даного напрямку на основі піроктон оламіну і нафталану знесмоленого, які спроможні поєднувати високу ефективність і безпечність при застосуванні з комплаєнтністю та ціною, що буде доступна широким верствам населення України.

Виявлено, що природа основи-носія чинить істотний вплив на вивільнення піроктон оламіну з композиційних мазей для патогенетичної терапії себорейного дерматиту волосистої частини голови. Дисперсійний аналіз дозволив достовірно встановити, що натрій карбоксиметилцелюлозний гліцерогель забезпечує оптимальні значення цього найважливішого біофармацевтичного параметра топічних м'яких лікарських форм.

Встановлено, що розроблена топічна лікарська форма піроктон оламіну за консистентними властивостями відноситься до систем, в яких домінують коагуляційні зв'язки («механічна стабільність» 2,37). Структурно-механічні властивості запропонованого препарату для зовнішнього застосування знаходяться в межах реологічного оптимуму консистенції мазей, а показники коефіцієнтів динамічної течії мазі ( $K_{d1} = 29,3\%$ ;  $K_{d2} = 75,4\%$ ) свідчать про її

позитивну здатність до намазування на шкіру і рівномірній розподіл по її поверхні.

На підставі результатів термогравіметричного аналізу доведена відсутність взаємодії між активними фармацевтичними інгредієнтами запропонованої композиційної мазі з компонентами її носія і її стабільність при температурах, використовуваних в технологічному процесі емульсійних аплікаційних систем.

Встановлена стабільність основних фізико-хімічних властивостей та мікробіологічної чистоти мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном і нафталаном знесмоленим на протязі 12 місяців експериментального зберігання в пакетах полімерних у прохолодному (8-15°C) захищеному від світла місці.

Доклінічними дослідженнями розробленої м'якої лікарської форми для комплексної терапії себорейного дерматиту волосистої частини голови доведено, що вона відноситься до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності) і не проявляє місцево-подразливої та алергизуючої дії при використанні за призначенням.

Експериментально доведена наявність у розробленого фармакотерапевтичного засобу широкого спектру антимікробної дії, а також вираженої протизапальної та антоксидантної активності, що значущо перевищує такі показники у порівнянні з референтним препаратом – маззю «Псорікап» (КМП, Україна). Отримані дані дозволяють прогнозувати високу клінічну цінність запропонованого препарату для практичної охорони здоров'я.

*Ключові слова:* технологія, піроктон оламін, нафталан знесмолений, м'які лікарські форми, топічна терапія, антимікотична, антибактеріальна, протизапальна, антиоксидантна дія.

## Список публікацій здобувача

1. Дослідження ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови / В. А. Солодовник, Н. О. Ткаченко, С. А. Гладышева, Фаді Ал Зедан. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С.112–118. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав обробку та інтерпретацію даних, брав участь у підготовці статті до друку)

2. Солодовник В. А., Ткаченко Н. А., Гладышева С. А. Изучение ценовой конъюнктуры украинского рынка средств для лечения себорейного дерматита волосистой части головы. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3 (28). С. 332–338. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав обробку та інтерпретацію даних, брав участь у підготовці статті до друку)

3. Antypenko L., Solodovnyk V. Determination of Piroctone Olamine (Octopirox) in Bulk by UV Spectrophotometric Method. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 16, N 1. P. 37–42. (Дисертант виконав експериментальні дослідження, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті до друку)

4. Солодовник В. А., Гладышев В. В., Лисянская А. П. Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 36–41. (Дисертант виконав експериментальні дослідження, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті до друку)

5. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases / V. V. Gladyshev, V. A. Solodovnik, A. P. Lisianskaia, S. A. Gladysheva. *Polish Journal of Science*. 2019. Vol. 1, N 19. P. 25–29. (Дисертант виконав експериментальні дослідження, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті до друку)

6. Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту / В. А. Солодовник, В. В. Гладышев, Б. С.

Бурлака, І. О. Пухальська. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2020. Т. 13, № 2 (33). С. 249–253. (Дисертант виконав експериментальні дослідження, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті до друку)

7. Солодовник В. А., Гладышев В. В. Изучение фармакотехнологических характеристик октопирокса. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. праць. Х. : Вид-во НФаУ, 2016. С. 561–562. (Дисертант виконав експериментальні дослідження, брав участь в узагальненні результатів та підготовці статті до друку)

8. Antypenko L., Solodovnyk V. Piroctone olamine determination in bulk by UV spectrophotometric method. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. (30-31 бер. 2017 р.). Х. : НФаУ, 2017. Т. 2. С. 7. (Дисертант виконав експериментальні дослідження, брав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку)

9. Солодовник В. А., Гладышева С. А. О разработке мягких лекарственных форм с октопироксом для фармакотерапевтической коррекции себорейного дерматита. *Актуальні питання косметології та дерматології* : матеріали XI всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 квіт. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 32. (Дисертант виконав експериментальні дослідження, брав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку)

10. Солодовник В., Ткаченко Н., Гладышева С. Аналіз вітчизняного ринку антисеборейних фармакотерапевтичних засобів. *XXII Міжнар. мед. конгрес студ. та молодих вчених*, 23-25 квіт. 2018 р. Т., 2018. С. 193–194. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав обробку та інтерпретацію даних, брав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку)

11. Солодовник В. А., Гладышева С. А. Вивчення реологічних характеристик мазей з октопіроксом для трихологічної практики. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : зб. наук. праць. Х. : Вид-во НФаУ, 2019. Вип.

3. С. 208–209. (Дисертант виконав експериментальні дослідження, брав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку)

12. Солодовник В. А., Гладишев В. В. Вивчення впливу основи-носія на біофармацевтичні властивості м'якої лікарської форми октопироксу. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю (19 квіт. 2019 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2019. С. 65. (Дисертант виконав експериментальні дослідження, брав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку)

13. Солодовник В. А., Количева Н. Л. Дослідження мікробіологічної чистоти комбінованої мазі для лікування себорейного дерматиту. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітеранії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (25 січ. 2020 р., м. Харків). Х. : Вид-во «Оригінал», 2020. С. 157. (Дисертант виконав експериментальні дослідження, брав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку)

14. Виготовлення мазі для зовнішнього застосування з діючою речовиною піроктон оламін в умовах аптеки : інформ. лист про нововведення в сфері охорони здоров'я / В. А. Солодовник, В. В. Гладишев, А. Д. Дюдюн, А. П. Лисянська. № 210-2019. К. : Укрмедпатентінформ, 2019. 4 с. (Дисертант самостійно розробив і апробував в умовах аптеки раціональну технологію екстемпорального виготовлення та промислового виробництва мазі для зовнішнього застосування з піроктон оламіном і знесмоленим нафталаном, підготував інформаційний лист до друку )