

## ДОСЛІДЖЕННЯ З ПІДБОРУ КОМПОНЕНТІВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ ШКІРИ ГОЛОВИ

Глона Коноваленко, Альбіна Черкасова

Національний фармацевтичний університет  
України

**Вступ.** Себорейний дерматит (СД) – це хронічне рецидивне захворювання шкіри, пов'язане з підвищеною секрецією шкірного себуму, зміною його якісного складу та характеризується локалізацією в областях скопчення сальних залоз – на волосистій

частині голови, обличчі, верхній частині тулуба, складках. Лушення шкіри голови, що супроводжується свербінням, створює для пацієнтів не тільки медичні, а й соціальні, і психологічні проблеми.

Сучасні знання про природу появи лупи та СД дозволяють стверджувати, що лупа є легкою клінічною формою СД і може в неї трансформуватися за сукупністю трьох умов (табл. 1):

- підвищеної чутливості шкіри до формування запальних реакцій на дію олеїнової кислоти внаслідок вродженої схильності.
- наявності шкірного сала як живильне середовище для грибів;
- наявності *M. globosa* у складі мікрофлори шкіри голови [1, 2].

Таблиця 1. Причини виникнення себорейного дерматиту

Основні	Додаткові
<ul style="list-style-type: none"><li>– Відносна або абсолютна гіперандрогенія, або підвищена чутливість себоцитів до дії андрогенів (при нормальному загальному гормональному фоні)</li><li>– Надмірна кількість та активність грибків <i>Malassezia (M. globosa)</i></li><li>– Індивідуальна висока чутливість до дії вільних жирних кислот [3].</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Генетична схильність</li><li>– Ендокринні захворювання</li><li>– Патологія шлунково-кишкового тракту</li><li>– Стрес</li><li>– Характер харчування</li><li>– Хронічні інфекції</li><li>– Гіповітамінози (особливо А та С)</li><li>– Неправильний або недостатній догляд за шкірою голови [4, 5].</li></ul>

Захворювання починається з гіперемії і невеликої інфільтрації шкіри з дисемінацією плямисто-папульозних елементів нуммулярного характеру, що лущаться, по периферії вогнищ [6, 7].

Лушення шкіри голови, що супроводжується свербінням, створює для пацієнтів не тільки медичні, а й соціальні, і психологічні проблеми, особливо у польових військових операціях, де доступ до медичних засобів та умов для особистої гігієни може бути обмеженим, а стрес є основною патогенетичною ланкою для загострення себорейного дерматиту. Тому це зумовлює інтерес розгляду основних аспектів цього дерматозу, а також забезпечення якісного та безпечного лікування себорейного дерматиту в польових військових умовах та розробку нових лікарських засобів.

**Мета досліджень.** Метою нашого дослідження було провести аналіз лікарських препаратів фармацевтичного ринку України та на основі отриманих результатів розробити склад та опрацювати алгоритм створення нового лікарського засобу у формі маски-бальзаму для лікування себорейного дерматиту шкіри голови.

### Матеріали та методи

З метою визначення актуальності створення нових лікарських препаратів екстемпорального виготовлення наступним етапом досліджень необхідно було проаналізувати літературні дані. Пошук інформації проводили, використовуючи сайт аптеки «Леда», у якому представлений асортимент дерматологічних препаратів, аналіз прописів м'яких лікарських форм аптеки «Феофанія» та навчального посібника

«Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань» [8] (за редакцією професорок Вишневської Лілії Іванівни та Половко Наталі Петрівни). Об'єкти дослідження: в якості активних фармацевтичних інгредієнтів використовували цинк-пірїтїон, кислоту азелаїнову, розчин кислоти гліколевої 70 % та розчин кислоти молочної 80 %; в якості допоміжних речовин виступали олія кукурудзяна, вода очищена, віск емульсійний, Emulfarma 1000, поліетиленгліколь 100 (ПЕГ 100), моностеарол гліцериду 40, Olivem 1000, гліцерин, пропіленгліколь (ПГ).

Опис. Відповідно до вимог ДФУ 2.0 та ДФУ 1.2, С. 312. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо). Досліджували гелеві зразки також контролювали щодо наявності згірлого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, розшарування).

Реологічні дослідження експериментальних зразків (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.10, С. 58–60) проводили на віскозиметрі BROOKFIELD НВ DV-II PRO (США) в діапазоні швидкостей зсуву від 18,6 до 93 с<sup>-1</sup> (шпиндель SC4-21 для камери об'ємом 8,3 мл) за температури 20 та 32 °С. Його використовують для проведення широкого спектра реологічних досліджень неньютонівських систем.

Визначення колоїдної стабільності (ДСТУ 29188.3-91). Для проведення тесту використовували лабораторну центрифугу з набором пробірок. Центрифугували протягом 25 хв зі швидкістю 3000 об/хв (відносна сила центрифугування при цьому становила близько 5000 g). Зразок вважали стабільним, якщо після

центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо у повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Визначення однорідності. Визначення однорідності зразків проводили за методикою, наведеною в ДФУ 1.0, ст. 511. Брали чотири проби кожного зразка по (20 - 30) мг кожна, розмішували по дві проби на предметне скло, накривали другим предметним склом і міцно притискували до утворення плям діаметром близько 2 см. Отримані проби розглядали неозброєним оком (на відстані близько 30 см від очей). Зразок вважали однорідним, якщо у всіх чотирьох пробах не виявлялися видимі частки, сторонні включення і ознаки фізичної нестабільності: агрегація і коалесценція часток, коагуляція. Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, при цьому всі вісім проб мали витримувати тест.

В отриманих зразках визначали вивчали їх сенсорні характеристики (легкість нанесення, рівномірність розподілу, відсутність липкості, печіння, свербіж, плівки після висихання).

Легкість нанесення та рівномірність розподілу досліджуваних зразків ґрунтувалась на здатності бальзаму швидко розподілятися по поверхні шкіри та поглинатися шкірним покривом. Після нанесення досліджених зразків не повинно залишатися плівки після повного висихання зразків.

Досліджувані зразки повинні не викликати проявів алергічних реакцій (печіння та свербіж). Експеримент проводиться наступним чином: наноситься невелика кількість досліджуваного зразку на чисту ділянку шкіри верхньої частини передпліччя. Шкіра в цій області повинна залишатися сухою. Через 24 години змащується. Якщо виникає почервоніння, печіння, свербіж, утворення пухирів або роздратування під час тесту, досліджуваний зразок не пройшов випробування на алергійний тест.

## Результати та обговорення

Таблиця 2. Кількісний склад активних компонентів

Склад	Кількість, г
Цинк пірітійон	0,10
Азелаїнова кислота	5,0
Розчин гліколевої кислоти 70 %	7,0
Розчин молочної кислоти 80 %	10,0

Усі компоненти фізично, хімічно сумісні при змішуванні між собою та проявляють заявлений фармакологічний ефект. Комбінація кислот потенціює ефект один одного, а цинк-пірітійон не вступає в хімічну взаємодію з вище переліченими діючими речовинами [11, 12].

У ході експерименту нами були розроблені склади з різним відсотковим вмістом допоміжних речовин, які наведені у таблиці 3.

Проведено маркетинговий аналіз фармацевтичних препаратів, які зареєстровані на фармацевтичному ринку України для лікування себорейного дерматиту. Переважною групою за АТС класифікацією є протигрибкові препарати синтетичного походження для місцевого застосування. Результати досліджень ринку показали, що кількість вітчизняних лікарських препаратів менша у порівнянні з зарубіжними.

Також було проаналізовано лікарську форму та діючу речовину для подальшої розробки нового лікарського засобу. Перспективною лікарською формою є бальзами та маски для нанесення на чисту шкіру голови після миття шампунем та аплікацією протягом 10-15 хвилин. Тому створення нового вітчизняного лікарського засобу для лікування даної патології є перспективним та актуальним.

В результаті проведеного літературного аналізу асортименту [9] дерматологічних препаратів, аналізу прописів м'яких лікарських форм аптеки «Феофанія» та навчального посібника «Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань» було визначено, що асортимент лікарських та космецевтичних препаратів аптечного виготовлення не задовольняє потребам споживача, який страждає від проявів себорейного дерматиту волосистої частини шкіри голови у повному обсязі.

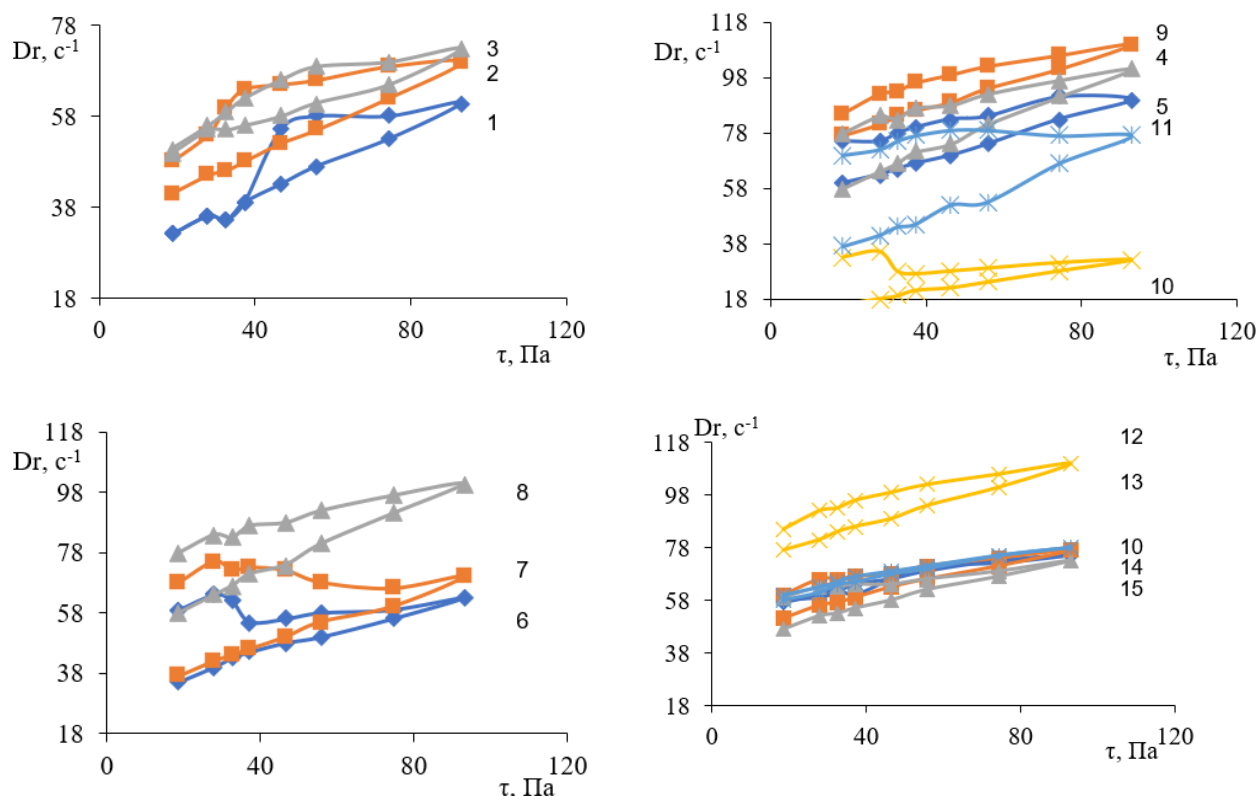
При розробці нових препаратів вибір діючих речовин базується на теоретичній та експериментальній основі. Так як препарат, що розроблюється, є комбінованим лікарським засобом, що складається з декількох активних діючих речовин, необхідно було вивчити питання про сумісність діючих речовин один з одним, щоб уникнути утворення нових сполук, які можуть спотворити терапевтичний ефект, або призвести до утворення токсичного продукту [10].

Підбір концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів був обґрунтований літературними [11] даними щодо відносності терапевтичного ефекту до його відсотку введення до м'якої лікарської форми аплікаційного призначення (табл. 2).

При розробці м'яких лікувально-косметичних засобів обов'язковим є визначення їх реологічних властивостей, які впливають на стабільність, біологічну доступність і споживчі якості [13-19]. Результати вимірювання структурної в'язкості зразків наведено на рис. 1-4.

**Таблиця 3. Склади експериментальних зразків бальзаму–маски для лікування себорейного дерматиту волосистої частини шкіри голови**

Склад	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Олія кукурудзяна	15,0					20,0			15,0						
Віск емульсійний	2,0						3,0						4,0		
Emulfarma 1000			4,0						5,0			5,5			
ПЕГ 100		3,0			3,5									5,0	
Моностеарол гліцериду 40						4,5		5,0			5,5				
Olivem 1000				0,5						1,0					1,5
Гліцерин	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5		5,0		5,5				6,0
ПГ	5,0														
Цинк пірітрон	0,10														
Азелаїнова кислота	5,0														
Р-н гліколевої кислоти 70%	7,0														
Р-н молочної кислоти 80%	10,0														
Води очищеної	до 100,0														



**Рис. 1-4 Реограма залежності напруги зсуву від швидкості зсуву при температурі 20 °С**

Зразки № 10, 11 та 13 візуально являли собою густу щільну масу, тому з експерименту були вилучені. Відповідно до результатів попередніх досліджень реологічних властивостей зразків бальзамів встановлено, що оптимальними структурно-механічними показниками володіють зразки, в яких значення структурної в'язкості  $\epsilon$  в межах (2000 –

10000) мПа·с при 20 об/хв [20-24]. Усі досліджені зразки були колоїдно стабільні та не розшаровувалися.

Досліджувані зразки залишалися стабільними і були використані для вивчення сенсорних властивостей, результати яких викладені в таблиці 4.

**Таблиця 4. Сенсорні характеристики зразків бальзаму**

Показник якості і результат	Легкість нанесення	Рівномірність розподілу	Липкість	Печіння, свербіж	Плівка після висихання
Зразок 1	+	+	-	-	-
Зразок 2	-	+	+	+	-
Зразок 3	-	-	+	+	-
Зразок 4	-	-	-	+	+
Зразок 5	-	-	-	-	-
Зразок 6	-	-	-	+	+
Зразок 7	+	+	+	+	-
Зразок 8	+	+	+	+	-
Зразок 9	+	+	+	-	+
Зразок 10	-	-	+	-	+
Зразок 11	-	-	-	+	+
Зразок 12	-	-	-	-	+
Зразок 13	-	-	+	+	+
Зразок 14	+	+	+	-	+
Зразок 15	-	+	+	+	+

Зразок № 15 не дозволяв здійснити рівномірний розподіл бальзам-маски, ймовірно через невисокий вміст Olivem 1000, зразки № 11-14 також показали незадовільні органолептичні результати. Таким чином, вивчення сенсорних властивостей бальзам-маски для терапії себорейного дерматиту шкіри голови дозволило зупинити вибір на зразку № 3, який задовольняв усі вимоги нормативної документації за показниками якості, не змінив своїх

властивостей у процесі зберігання протягом 1 місяця та задовольнив вимоги користувачів щодо сенсорних властивостей.

Таким чином, проведені дослідження якості та сенсорних характеристик експериментальних зразків бальзам-маски для терапії себорейного дерматиту визначили наступний склад (табл. 5).

**Таблиця 5. Склад бальзам-маски для терапії себорейного дерматиту волосистої частини шкіри голови**

Склад	Функція	Концентрація, г
Emulfarma 1000	Емульгатор	4,0
Гліцерин	Співрозчинник	2,5
Пропіленгліколь		5,0
Цинк пірітїон	АФІ	0,10
Азелаїнова кислота		5,0
Розчин гліколевої кислоти 70 %		7,0
Розчин молочної кислоти 80 %		10,0
Олія кукурудзяна	Дисперсне середовище, розчинник	15,0
Води очищеної		до 100,0

При аналізі отриманих результатів ми дійшли висновку, що за основними критеріями одержаний зразок бальзам-маски відповідає вимогам нормативної документації.

Подальші наукові дослідження будуть спрямовані на вивчення показників якості та стабільності розробленого бальзаму маски та розробку складу, технології та дослідження лосьйон-спрею на основі лікарської рослинної сировини.

#### Висновки

1. Проведений інформаційно-аналітичний аналіз дозволив встановити, що на даний час комбіновані лікарські препарати для лікування себорейного дерматиту шкіри голови екстемпорального виготовлення представлені в недостатній кількості.
2. Розробка нових космецевтичних препаратів мультифункціональної дії для аплікаційного нанесення у формі бальзам-крему, що містять у своєму складі діючі речовини, що володіють комплексною

терапевтичною активністю (протизапальною, раназагоювальною, антибактеріальною та м'якою відлущувальною дією) є актуальним завданням сучасної фармації.

3. Проведено підбір концентрації діючих речовин цинк-пірітїону, азелаїнової, гліколевої та молочної кислот, які би проявляли заявлений ефект.

4. Проведено дослідження з підбору допоміжних речовин та їх концентрації. Визначено, що оптимальним емульгатором є Emulfarma 1000. Проведено реологічні та органолептичні (сенсорні) дослідження отриманих експериментальних зразків бальзам-крему.

#### Research on the selection of components for the creation of a medicine for the treatment of seboric dermatitis of the scalp

**Pona Konovalenko, Albina Cherkasova**

**Introduction.** Seborrheic dermatitis is a chronic recurrent

skin disease associated with increased secretion of skin sebum, a change in its qualitative composition, and is characterized by localization in areas of accumulation of sebaceous glands - on the scalp, face, upper body, folds. Scaling of the scalp accompanied by itching creates not only medical, but also social and psychological problems for patients, especially in field military operations, where access to medical supplies and conditions for personal hygiene may be limited, and stress is the main pathogenetic link for exacerbation of seborrheic dermatitis. Therefore, this causes the interest of considering the main aspects of this dermatosis, as well as ensuring high-quality and safe treatment of seborrheic dermatitis in field military conditions and the development of new drugs.

**Purpose of the study.** The purpose of our research was to conduct an analysis of drugs on the pharmaceutical market of Ukraine and, based on the results, to develop a composition and develop an algorithm for creating a new drug in the form of a mask-balm for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp. **Materials and methods.** In order to determine the relevance of the creation of new drugs of extemporaneous production, the next stage of research was to analyze literature data. Research methods: information-research, physico-chemical, rheological, organoleptic. **Results & Discussion.** As a result of the literature analysis of the assortment of dermatological preparations, it was determined that the assortment of medicinal and cosmeceutical preparations manufactured in a pharmacy does not satisfy the needs of the consumer who suffers from manifestations of seborrheic dermatitis of the hairy part of the scalp in full. The selection of the concentration of active pharmaceutical ingredients was justified by literature data on the relativity of the therapeutic effect to its percentage of introduction into the soft dosage form for application purpose. All components are physically and chemically compatible when mixed with each other and exhibit the declared pharmacological effect. It was found that samples with structural viscosity values in the range of (2000 – 10000) mPa·s at 20 rpm have optimal structural and mechanical indicators. The study of the sensory properties of the balm-mask for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp allowed us to choose sample No. 3, which met all the requirements of the regulatory documentation for quality indicators, did not change its properties during storage for 1 month, and satisfied the users' requirements for sensory properties. When analyzing the obtained results, we came to the conclusion that according to the main criteria, the balsam-mask sample obtained meets the requirements of regulatory documentation. **Conclusions.** 1. The conducted informational and analytical analysis made it possible to establish that, at present, combined drugs for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp of extemporaneous production are presented in insufficient quantities. 2. The development of new multifunctional cosmeceutical preparations for application in the form of a balm-cream containing active substances with complex therapeutic activity (anti-inflammatory, wound healing, antibacterial and mild exfoliating effect) is an urgent task of modern pharmacy. 3. The concentration of zinc-pyrithione, azelaic, glycolic and lactic acids active

substances, which would show the claimed effect, was selected. 4. A study was conducted on the selection of auxiliary substances and their concentration. It was determined that the optimal emulsifier is Emulfarma 1000. Rheological and organoleptic (sensory) studies of the obtained experimental samples of balm-cream were carried out.

**Keywords:** medicine, seboric dermatitis, scalp

#### References.

1. Naldi L, Diphorn J. Seborrheic dermatitis of the scalp. *BMJ Clin Evid.* 2015 May 27;2015:1713. PMID: 26016669; PMCID: PMC4445675.
2. Li J, Feng Y, Liu C, Yang Z, de Hoog S, Qu Y, Chen B, Li D, Xiong H, Shi D. Presence of *Malassezia* Hyphae Is Correlated with Pathogenesis of Seborrheic Dermatitis. *Microbiol Spectr.* 2022 Feb 23;10(1):e0116921. doi: 10.1128/spectrum.01169-21. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35019692; PMCID: PMC8754105.
3. Sei Y. [Seborrheic dermatitis--clinical diagnosis and therapeutic value of different drugs]. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2022;44(2):77-80. Japanese. doi: 10.3314/jjmm.44.77. PMID: 12748587.
4. Barak-Shinar D, Green LJ. Scalp Seborrheic Dermatitis and Dandruff Therapy Using a Herbal and Zinc Pyrithione-based Therapy of Shampoo and Scalp Lotion. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018 Jan;11(1):26-31. Epub 2018 Jan 1. PMID: 29410727; PMCID: PMC5788265.
5. Sobhan M, Gholampoor G, Firozian F, Mohammadi Y, Mehrpooya M. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin 5% lotion and betamethasone 0.1% lotion in the treatment of scalp seborrheic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019 Apr 29;12:267-275. doi: 10.2147/CCID.S196412. PMID: 31118730; PMCID: PMC6503294.
6. Parham S, Kharazi AZ, Bakhsheshi-Rad HR, Nur H, Ismail AF, Sharif S, RamaKrishna S, Berto F. Antioxidant, Antimicrobial and Antiviral Properties of Herbal Materials. *Antioxidants (Basel).* 2020 Dec 21;9(12):1309. doi: 10.3390/antiox9121309. PMID: 33371338; PMCID: PMC7767362.
7. Pleguezuelos-Beltrán P, Gálvez-Martín P, Nieto-García D, Marchal JA, López-Ruiz E. Advances in spray products for skin regeneration. *Bioact Mater.* 2022 Mar 8;16:187-203. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.02.023. PMID: 35386328; PMCID: PMC8965724.
8. N.P. Polovko, L.I. Vyshnevskaya. Extemporaneous prescriptions for the therapy of dermatological diseases. Tutorial. X.: NUPh P.h., 2017. 91 p.
9. Konovalenko I. S., Kriukova A. I., Cherkasova A. O., Herasymova I. V., Yurieva H. B. (2021) Study of the range of the pharmaceutical market of Ukraine medicines for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp. *PharmacologyOnLine*, Vol. 3, P. 1474–1479.
10. Shulga L.I., Bezenna T.S., Juravel I.O., Piminov O.F. Study of technological parameters of plant raw materials and medicinal forms based on them. Collection of scientific works of employees of NMAPO named after P.L. Shupyka. 2012. Vol. 21, book. 4. P. 490-495.
11. Cherkasova A. O., Konovalenko I. S. Methodology for the selection of active substances for the creation of a

drug for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp. VIII International Scientific Conference of young scientists and students "Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy". Shemkent, Republic of Kazakstan. December 9-10, 2021. P. 4–6.

12. Baranova I. I., Gladukh Ye. V., Tcelyuba Yu. S. Study of the main technological parameters of the powder of ordinary bodiaga (*Spongilla lacustris* L.). Current issues of pharmaceutical and medical science and practice. 2010. Vol. XXIII, № 1. P. 11-13.

13. Trutayev S. I., Tichonov O. I., Schpichak O. S. Determination of technological parameters of medicinal plant raw materials included in complex tincture «Ravisol». Herald of pharmacy. 2008. № 4. P. 39–45.

14. Vasenda M. M. The current state of production of phytopreparations. Pharmaceutical journal. 2013. № 4. P. 143-147.

15. Baula O. P., Derkach T. M. Quality assurance of medicinal products of plant origin: status and prospects. Pharmaceutical journal. 2017. № 2. P.79-78.

16. Miocinovic J., Miloradovic Z., Josipovic M., Nedeljkovic A. Rheological and textural properties of goat and cow milk set type yoghurts. International Dairy Journal. 2016. Vol. 58. P. 43-45.

17. Morell J. L., Claramonte M. D., Vialard A. Validation of a release diffusion cell for topical dosage forms. Int J Pharm. 2016. Vol. 137. P. 49–55.

18. Park E. C., Song K. W. Rheological evaluation of petroleum jelly as a base material in ointment and cream formulations: steady shear flow behavior. Pharmacol research archives. 2018. Vol. 33, № 1. P. 141–150.

19. Sesto Cabral M. E., Ramos A. N., Cabrera C. A., Valdez J. C. Equipment and method for in vitro release measurements on topical dosage forms. Pharm. Dev. Technol. 2015. Vol. 20, № 5. P. 619–25.

20. Shah V. P., Elkins J. S., Williams R. L. Evaluation of the test system used for in vitro release of drugs for topical dermatological drug products. *Pharm. Dev. Technol.* 2020. Vol. 4, № 3. P. 377–85.

21. Shah V. P., Williams R. L. Importance of In Vitro Drug Release. In Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration. New York, 2014. P. 61–67.

22. The United States Pharmacopoeia. Rockville, 2007. P. 347.

23. The USP Pharmacists' Pharmacopoeia. 2-nd ed. Rockville, 2018. P. 590

24. Thomson K. S., Thomson G. K., Biehle J. Novel Topical Combination Ointment with Antimicrobial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-Negative Superbugs, Yeasts, and Dermatophytic Fungi. *Current Therapeutic Research.* 2016. Vol. 83. P. 8–12.