

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра заводської технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ ОЛІВЦІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

Фс18(4,5з)мед-01б

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Людмила ЛЮБЛЕНСЬКА

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, д.фарм.н., професор
Лариса БОБРИЦЬКА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
технології фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,
доцент Антоніна СІЧКАР

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 45 сторінок, 8 таблиць, 3 рисунка, список літератури з 39 найменувань.

Розроблено тверду лікарську форму – медичні олівці, які містять ацикловір для лікування герпес-вірусних інфекцій, які викликаються вірусом простого герпесу 1 і 2 типу, що дозволить розширити обмежений їх асортимент і забезпечить локальність дії, зручність та гігієнічність застосування, а також легкість самостійного використання хворими. Проведено дослідження щодо намазування та прилипання різних композицій медичних олівців. Обрано оптимальну масу олівців для лікування герпеса.

Ключові слова: медичні олівці, герпес, ацикловір, технологія.

ANNOTATION

Qualification work contains 45 pages, 8 tables, 3 figures, bibliography of 39 titles.

Developed solid dosage form - medical pencils containing acyclovir for the treatment of herpes viral infections caused by herpes simplex virus type 1 and 2, which will expand their limited range and provide local action, convenience and hygiene, as well as ease of self-use by patients. Research has been conducted on the spreading and adhesion of various compositions of medical pencils. The optimal weight of pencils for the treatment of herpes is selected.

Key words: medical pencils, herpes, acyclovir, technology.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНА ТЕРАПІЯ ГЕРПЕСУ	
1.1 Герпес - одна з найскладніших вірусних інфекцій.....	8
1.2 Асортимент лікарських препаратів, що використовуються в терапії герпесу.....	11
1.3 Ацикловір — базовий лікарський препарат у терапії герпесу.....	12
1.4 Характеристика медичних олівців як лікарської форми.....	14
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Обґрунтування складу олівців для лікування дерматологічних захворювань.....	22
2.2 Об’єкти дослідження.....	23
2.3 Методи дослідження.....	25
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСУ	
3.1 Обґрунтування вибору лікарської речовини з ацикловіром.....	27
3.2 Характеристика основ і допоміжних речовин.....	28
3.3 Способи приготування медичних олівців у промислових умовах.....	34
3.4 Вибір основи для медичних олівців з ацикловіром.....	36
3.5 Технологія виготовлення модельних зразків олівців.....	37
3.6 Розробка та обґрунтування технології виробництва медичних олівців з ацикловіром.....	40
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	46
ДОДАТКИ.....	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активні речовини

ДРЛЗ – Державний реєстр лікарських засобів

ДФУ – Державна фармакопея України

ЄФ – Європейська фармакопея

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

МБЧ – мікробіологічна чистота

МКЯ – методи контролю якості

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НАМН – Національна академія медичних наук

НТД – нормативно-технічна документація

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ВСТУП

Актуальність теми. Широке поширення герпес-вірусних інфекцій (викликаних вірусом простого герпесу 1 і 2 типу (ВПГ-1 і ВПГ-2) серед молодого працездатного населення, що супроводжується характерними висипаннями і хворобливими відчуттями, а також психологічним дискомфортом, обумовлює інтерес дослідників до створення та вдосконалення лікарських засобів, спрямованих на лікування та профілактику цього захворювання.

Світовий фармацевтичний ринок включає широкий асортимент моно - і комбінованих лікарських засобів відповідного призначення.

Найбільш затребуваним засобом, призначеним для лікування герпесу, викликаного ВПГ-1 і ВПГ-2, є ацикловір, представлений різними лікарськими формами - крем, мазі, таблетки, порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

Однак, перебіг даного захворювання і власне його лікування часто пов'язані з болючими зовнішніми проявами на слизових і шкірних покриттях, що супроводжуються вираженим запаленням.

В даний час лікарська форма – олівці представлена на вітчизняному та зарубіжному фармацевтичному ринку дуже обмежено, тому її дослідження, в тому числі на моделях противогерпесної дії, актуально.

Мета дослідження. Метою роботи є створення твердої лікарської форми – медичних олівців, які містять ацикловір для лікування герпесу, що дозволить розширити обмежений їх асортимент і забезпечить локальність дії, зручність та гігієнічність застосування, а також легкість самостійного використання хворими.

Завдання дослідження. Для реалізації даної мети необхідно вирішити наступні завдання:

1. Провести аналіз та узагальнити літературні дані щодо етіології, патогенезу запальних процесів при герпесі та сучасні підходи лікування;

2. Охарактеризувати медичні олівці, як лікарську форму перспективну для застосування при герпесі;
3. Обрати оптимальний склад з ацикловіром, та обґрунтувати його;
4. Дослідити біофармацевтичні, технологічні, реологічні, властивості запропонованих олівців;
5. Розробити технологію виготовлення медичних олівців з ацикловіром.

Об'єкт дослідження. Допоміжні речовини: ПЕГ 400, ПЕГ 1500, ПЕГ 4000, віск бджолиний, олія персикова, масло какао, що входять до складу основ дослідних олівців; діюча речовина: ацикловір; розроблені медичні олівці.

Предмет дослідження. Обґрунтування складу і технології медичних олівців з ацикловіром для лікування герпесу. Визначення оптимальної формоутворюючої основи для олівців, дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей розробленого складу.

Методи дослідження. Технологія та розробка складу медичних олівців створювалась на сучасних методах дослідження: фармакотехнологічних, реологічних, які дозволяють максимально точно оцінювати показники якості дослідних зразків та обрати оптимальний склад і технологію лікарського засобу для застосування у захворюванні герпесу.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень були обговорені на: VII Міжнародній науково-практичній інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.)

Кієнко Л.С., Гриценко В.І., Гульчук А.О., Любленська Л.О. Актуальність створення м'якої лікарської форми для лікування герпесвірусних захворювань. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VII Міжнар. наук.-

практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.). Х. : Вид-во НФаУ, 2022. 267 с.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 45 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 8 таблицями та 3 рисунками. Список використаних джерел містить 39 найменувань.

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНА ТЕРАПІЯ ГЕРПЕСУ

1.1 Герпес - одна з найскладніших вірусних інфекцій

Герпес-вірусні інфекції (ГІ), що викликаються вірусами сімейства Herpesviridae, є найбільш поширеними серед вірусних інфекцій і зустрічаються по всьому світу.

Герпес (грец. «herpes» — повзуча, поширювана шкірна хвороба) — вірусне захворювання з характерним висипанням згрупованих пухирців на шкірі і слизових оболонках.

Герпес — це найбільш поширене вірусне захворювання, збудником якого є ВПГ, тобто вірус простого герпесу. Вірус простого герпесу мають близько 90% населення землі, але тільки у 5% цих людей вірус проявляє симптоми хвороби, в інших герпесних захворювання протікає без клінічних наслідків[1-5, 10-14].

Найбільш часто вірус вражає:

- шкіру, очі (кон'юнктивіт, кератит);
- слизові оболонки особи;
- слизові оболонки статевих органів;
- центральну нервову систему (енцефаліт, менінгіт).

Рецидиви можуть виникнути на червоній облямівці губ, ганках носа, повіках, щоках, в області вух, на лобі, ясен, внутрішньої поверхні губ і щік. Найпоширенішим місцем рецидивів є в кутах рота, але, на жаль, є випадки, коли запалення виникають практично у всіх перерахованих вище місцях[6-14].

Захворювання викликається вірусами герпесу. В даний час відомо близько 200 типів вірусів герпесу. Для людини становлять небезпеку 8 типів вірусу: 1 тип вірусу (простий герпес) – проявляється висипаннями на обличчі. 2 тип вірусу (простий герпес) – вражає генітальні органи. 3 тип вірусу викликає вітряну віспу та оперізувальний герпес (оперізувальний

лишай). 4 тип вірусу (вірус Епштейна-Барра) – викликає інфекційний мононуклеоз. 5 тип вірусу (цитомегаловірус) – викликає захворювання цитомегалія. 6, 7 і 8 типи вірусів до кінця не вивчені. Імовірно, вони мають значення у виникненні синдрому хронічної втоми; можуть проявлятися виникненням неочікуваних пупирьковидних висипань[1-5, 15, 16, 17, 23].

Вчені Колумбійського і Манчестерського університетів довели, що вірус герпесу стимулює розвиток хвороби Альцгеймера (однієї з форм старечого недоумства). Тому ставитися до герпесу, як до нешкідливої "застуди", не слід.

Простий герпес I типу (англ. Herpes simplex). Вірус простого герпесу першого типу, видимі симптоми захворювання яких називають «застудою», інфікує обличчя і рот і є найбільш часто виявляється формою інфекції.

Простий герпес II типу (англ. Herpes simplex). Другим за частотою інфікування є вірус простого герпесу другого типу, що викликає захворювання статевих органів. Генітальний герпес часто протікає безсимптомно, у той час як передача вірусу триває. Після первинного інфікування віруси мігрують до чутливих нервах, де зберігаються в латентній формі довічно. Рецидиви захворювання не визначені у часі, хоча виявлені деякі тригери захворювання. З часом періоди активної інфекції стають коротшими [15, 16, 17, 23].

Вірус I типу може вражати слизові оболонки або шкірні покриви в будь-якому місці. Але найчастіше характерні висипання локалізуються на губах або крилах носа, слизовій порожнини рота. Рідше уражається шкіра на щоках, на лобі, вушних раковинах і інших місцях. За 1-2 дні до появи висипань можуть відзначатися свербіж, печіння, іноді слабкість і загальне нездужання. Потім з'являються бульбашки до 3 мм діаметром з прозорим вмістом. Поява бульбашок супроводжується вираженою хворобливістю, неприємним поколюванням. Бульбашки можуть зливатися між собою. В цьому місці зазначається невеликий набряк і почервоніння тканин. Висипанню може супроводжувати підвищення температури, головний біль.

Потім вміст пухирців стає каламутним, набряк і почервоніння зникають. Через 3-5 днів пухирці лопаються, і ранка на місці пухирця покривається кіркою. На 7-9 день кірка відторгається, не залишаючи сліду. Процес може тривати до 2 тижнів. У 30% жінок і 10% чоловіків первинний герпес призводить до ускладнень, найбільш важким з яких є герпетичний менінгіт (ураження оболонки мозку). Рецидиви герпесу протікають з аналогічними проявами. Може відзначатися більш легкий перебіг захворювання і більш швидке загоєння виразок. Рецидивів (за наявності провокуючих чинників) може спостерігатися до 6 за рік.

Так само важливо врахувати той факт, що при вагітності та пологах герпес-віруси можуть шкідливо, іноді фатальний вплив на плід і новонароджених. Дані віруси можуть активувати генوم ВІЛ (вірус імунодефіциту людини), що знаходиться в стадії провірусу. Вірус герпесу здатний вражати клітини і довго перебувати в організмі, а при впливі несприятливих фізичних і хімічних факторів і причин, таких як: переохолодження, ультрафіолетове опромінення, різка зміна кліматичних поясів, гостра респіраторна інфекція, імуносупресія, стрес, гормональні цикли, травми (у тому числі стоматологічні та косметологічні маніпуляції), і активізуватися досить різноманітним спектром клінічних проявів[11-14, 16, 17, 18].

Слід зазначити, що статистика зараженості ГП по країнам, віку і статі різна. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) рівень захворюваності ГП вкрай високий і займає друге місце, в тому числі і по смертності, серед вірусних захворювань (15,8 %) після грипу (35,8 %). ВПГ – 1 інфіковано близько 90 % дорослого населення планети, рівень поширеності ВПГ-2 варіює від 7 до 40%. Згідно з літературними даними, в світі щороку заражаються від 16 до 800 тис. населення. Рецидивуючі форми проявляються у 10-20% населення, латентно — приблизно 20 %, а щорічний приріст даного захворювання становить 15-17%[8-13, 19].

1.2 Асортимент лікарських препаратів, що використовуються в терапії герпесу

Фармакотерапія простого герпесу залежить від його вираженості і локалізації. При одиничних проявах зазвичай використовуються мазі, креми, гелі та інші лікарські препарати місцевої дії. Тяжкий перебіг захворювання з множинними симптомами вимагає вже перорального, а іноді і парентерального введення специфічних лікарських препаратів.

Все розмаїття методів терапії і профілактики загострень герпесвірусних інфекцій в кінцевому рахунку зводиться до трьох головних підходах:

1. хіміотерапія;
2. імунотерапія (неспецифічна і специфічна);
3. комбінація цих двох методів.

Призначення місцевих противірусних засобів доцільно починати з моменту появи «предвісників» рецидиву, т. к. за даними останніх досліджень, було виявлено, що дозрівання віріонів відбувається і в шкірному покриві, що виправдовує місцеве застосування противірусних засобів і призводить до скорочення тривалості шкірних проявів запального процесу при данному захворюванні [14, 24].

Препаратами вибору служать противірусні лікарські засоби (ЛЗ), що об'єднуються терміном «цикловіри», а найвідомішим серед них є ацикловір. Він володіє вираженою активністю відносно ВПГ 1 і 2 типу, вірусу Herpes zoster, вірусу Епштейна-Барра; помірно активний щодо цитомегаловірусу.

В даний час ацикловір – найбільш часто призначається як противогерпетичний препарат. Успішно пройшли лікування ацикловіром і його аналогами місцево, внутрішньо і парентерально, короткими і багаторічними курсами понад 50 млн осіб. Була відзначена безпека, висока ефективність, добра переносимість препаратів і відсутність значущих побічних ефектів.

Біодоступність (peros) протигерпетичних препаратів з групи ациклических нуклеозидів зростає наступним чином: ацикловір – 20 %, валацикловір – 54 % і фамцикловір – 77 %

Ацикловір показаний для лікування ГП у дітей і дорослих, як зовнішньо, так і всередину. При герпесі попереджає утворення нових елементів висипу, знижує ймовірність шкірної дисемінації, прискорює утворення кірок.

Зовнішні засоби доповнюють системну протівірусну терапію. Численні спостереження підтверджують, що у разі призначення таблетованих форм ациклических нуклеозидів на стадії провісників в поєднанні з зовнішньою протівірусною терапією значно частіше вдається повністю припинити подальший розвиток рецидиву або спостерігати його абортивний перебіг.

Місцева терапія протівірусними лікарськими засобами при герпесі шкіри і слизових оболонок потрібно для зменшення набряку, ексудації, болю та свербіжу, прискорення загоєння виразок і ерозій і скорочення тривалості виділення вірусу на ділянках ураження. Застосування даних лікарських форм починають при появі перших ознак активації інфекції (відчуття печіння, свербіж тощо) і продовжують аж до епітелізації ерозій. Рано розпочате місцеве лікування може запобігти розвитку везикул

Тим не менш застосування ацикловіру залишається затребуваним серед лікарів і пацієнтів[15, 24].

1.3 Ацикловір — базовий лікарський препарат у терапії герпесу

Ацикловір — протівірусний, противогерпетичний засіб, є синтетичним аналогом пуринових нуклеозидів. Виробники ацикловіру в основному представлені російськими і китайськими компаніями, частка решти країн, таких як Великобританія, Італія, Білорусь та Індію, не перевищує 9 %[14, 19-25].

В даний час лікарські препарати ацикловіру представлені як моно, так і комбінованого складу.

Прикладом комбінацій ацикловіру з іншими лікарськими засобами служать препарати «ЗовираксДуо-актив», «Актовир», «Герпферон», використовувані в зовнішній терапії.

В даний час асортимент лікарських форм ацикловіру представлений наступними лікарськими формами: 29% - таблетки, 18% - мазі (у т. ч. очна), 13% крем для зовнішнього застосування 6% - порошок для приготування розчину для інфузій та 5% очна мазь. Даний асортимент показує відсутність такої форми як лікарські олівці, які компактні і зручні в застосуванні, не вимагають дотримання чистоти рук при використанні, і могли б застосовуватися при ураженні відносно невеликих ділянок шкіри для лікування запального процесу в терапії герпесу, тим самим викликаючи комплаєнс споживача[22,14].

Фармакокінетика

Всмоктується з шлунково-кишкового тракту, біодоступність — 10-20 %. Зв'язування з білками плазми — 9-33 %, концентрація в спинномозковій рідині — близько 50 % від концентрації в плазмі, проникає через плацентарний і гематоенцефалічний бар'єри.

Метаболізується в печінці, основний метаболіт — 9-карбоксиметоксиметилгуанін, близько 84 % виводиться нирками у незміненому вигляді і 14 % — у вигляді метаболіту[14, 23-27].

Показання

Терапія інфекцій шкіри та слизових оболонок, спричинених вірусом Herpes simplex типів 1 і 2, як первинних, так і вторинних, включаючи генітальний герпес. Ацикловір при герпесі попереджає утворення нових елементів висипу, знижує ймовірність шкірної дисемінації і вісцеральних ускладнень, прискорює утворення кірок, послаблює біль у гострій фазі оперізувального герпесу Varicella zoster.

Застосовується також для профілактики первинних і рецидивуючих інфекцій, викликаних вірусом Herpes simplex типів 1 і 2 у хворих як з нормальним, так і з ослабленим імунним статусом, у тому числі і імунодефіцитами при ВІЛ-інфекції [14, 24, 25-30].

Історія відкриття ацикловіру

Відкриття ацикловіру належить жінці-вченому — Гертруді Белл Елайон. Вона була американським фармакологом, кандидатом хімічних наук. За своє життя Гертруда так і не вийшла заміж, не мала дітей і сім'ї. Закінчивши Нью-Йоркський університет, вона повністю присвятила себе науці. І її праці були увінчані успіхом і полегшили життя багатьох людей.

У 1977 році, працюючи в компанії Burroughs-Wellcome (зараз Глаксосміткляйн) над пуриновими та пиримидиновими нуклеотидами, Гертруді Елайон команді і її помічників вдалося синтезувати аналог нуклеотиду, що володіє протигерпетичними властивостями. Пізніше він отримав свою назву — ацикловір.

Це відкриття стало справжнім проривом. Ацикловір став першим в історії препаратом, який міг вибірково діяти на інфіковані клітини, не ушкоджуючи здорові. Його застосування було ефективним і дозволяло легко позбавлятися від висипань, запобігало розвиток хвороби, зменшувало ризик переходу хвороби у важку форму і знижувало ймовірність розвитку ускладнень [23, 29-35].

1.4 Характеристика медичних олівців як лікарської форми

Олівець лікарський, або медичний олівець (лат. *Styli medicinales*) — тверда лікарська форма у вигляді циліндра довжиною до 5 - 6 см і товщиною 4 - 8 мм з загостреним або закругленим кінцем, масою від 0,5-0,6 до 10 г призначена для зовнішнього застосування.

Перші медичні олівці були придумані і почали використовуватися в медичній практиці дуже давно. Одним з перших препаратів у цій лікарській

формі був ляпіс — препарат срібла (т. зв. ляпісний олівець), використовуваний для припікання ранок і видалення дрібних бородавок[28].

В медичній практиці препарати у формі олівців застосовуються вкрай рідко і їх асортимент дуже обмежений.

Лікарські засоби у формі медичних олівців застосовуються для зупинки дрібних кровотеч при порізах. У формі медичних олівців випускаються деякі анальгетики (новокаїн) і відволікаючі лікарські препарати (ментол, камфора), антисептики (саліцилова кислота, нітрат срібла, галун алюмокалієвий)[15-23, 29, 30].

Медичні олівці знаходять застосування, коли необхідно надати дію медикаменту на відносно невеликий і обмежений ділянку шкіри або слизової оболонки.

Переваги в порівнянні з традиційними мазями:

- можливість введення в основу лікарських речовин, що мають різні фізико-хімічні властивості,
- зручність застосування,
- компактність,
- портативність,
- гігієнічність
- економічність упаковки.

Олівець наноситься на шкіру і тривало утримується у вигляді тонкого шару основи з лікарською речовиною [29, 35-39].

Вимоги.

Поверхня олівців повинна розчинятися або поступово стиратися без пошкоджень і травмування ураженої ділянки шкіри.

Олівці не повинні ламатися, кришитися, а робоча поверхня ручки повинна бути гладкою, без «раковин».

Отримують

- виливанням,

- пресуванням,
- викочуванням (не промисловий спосіб),
- зануренням. [29, 30]

Класифікація медичних олівців.

I. за способом отримання і за типом основи

1. Плавлені олівці.

плавленням солей виходять олівці з наступним прописами:

- *Олівці квасцові*

містять 0,6 г алюмокалієвих квасцов і 0,025 г гліцерину.

методика отримання

Алюмокалієвий галун висипають у фарфоровий посуд і нагрівають при 95-100 °С. Галун розплавляються у власній кристалізаційній воді, після чого до них додають гліцерин і швидко розливають у форми, попередньо змазані вазеліновим маслом. Охолодження маси триває 5-10 хв, потім форми розкривають, олівці виймають, очищають від задирок і надлишків кристалів. Далі їх перевіряють на чистоту та якість виливання і вставляють у пластмасові пенали [29-34].

- *Олівці кровостинні.*

маса 1,0-10,0 р. Склад: квасці в алюмокалієві 75 частин, алюмінію сульфату 15 частин і заліза хлорного 10 частин. [29]

- *Олівці ляписні (медичний ляпис)*

маса 0,5-0,6 р. Склад: срібла нітрату 1 частина і калію нітрату 2 частини.

Приготування: спочатку змішують подрібнені нітрат калію та срібла нітрат, потім до суміші додають 0,1% концентрованої азотної кислоти (для запобігання відновлення срібла нітрату), після чого розплавляють при 250-260 °С. Розплавлену масу швидко розливають у нагріті до 50-70 °С форми, попередньо протерті тальком. Маса олівця 0,5-0,6 р. Відпускають в скляних трубках з оранжевого скла. Олівці, приготовлені з одного срібла нітрату, дуже крихкі; сплавленням з нітратом калію.

Надає припікаючу дію. Застосовують зовнішньо при ерозіях, виразках, надлишкових грануляціях, тріщинах, при гострому кон'юктивіті, трахомі і т. д.

Проте користуватися ним треба надзвичайно обережно: нітрат срібла може викликати отруєння і сильні опіки. Зберігати ляпіс слід в місцях, недоступних для дітей!

2. Олівці з гідрофільних мас.

З олівців цього типу промисловістю СРСР та країн СНД в різні часи випускалися:

- *Купоросні олівці.*

маса 0,7—0,8 р. Склад: міді сульфату 98 частин і желатину 2 частини.

Приготування. Масу для олівців готують змішуванням порошку міді сульфату з розчином 2 частин желатину в 18 частинах води. Отриману тістоподібну масу формують у олівці видачуванням. Отримані палички розрізають на циліндрики довжиною 17 – 20 мм і сушать при температурі 20 – 25 °С протягом 15-20 год. Після сушіння олівці закруглюють з одного кінця обтачуванням і зміцнюють у пеналах з пластмаси з допомогою воскового клею [29].

3. Олівці з жирових мас.

- *Олівці ментолові або мігренові.*

маса 5,0 і 10,0 р. Склад: ментолу 1 частина і парафіну 4 частини.

Приготування. У котлі з паровою сорочкою парафін розплавляють і, перемішуючи, розчиняють у ньому ментол при температурі не вище 50-60°С. Ще гарячим розчин проціджують через тканину і негайно розливають за формами, встановленими на льоду. Гнізда заливають з деяким надлишком. Поверхня гнізд попередньо змащують мильним спиртом або гліцерином для полегшення виймання олівців з форми. Після охолодження протягом 20-30 хв форми очищають від надлишку маси і розгвинчують. Витягнуті олівці вставляють в пенал з пластмаси або загортають у фольгу і пергаментний папір і упаковують в коробки по 10 шт [29, 33-37].

4. *Мазеві олівці.*

Можуть бути приготовані за типом губних помад. Поряд з гарною здатністю до звільнення лікарських речовин вони повинні володіти і певною міцністю і здатністю до намазування.

Апробацію пройшли мазеві олівці з новокаїном, саліциловою кислотою, дерматолом, сірої і ксероформом. Можна рекомендувати наступні прописи основ, задовільних за формотворчим властивостями і забезпечують оптимальну доступність препаратів:

- для новокаїну і саліцилової кислоти – 2 частини ланоліну, воску жовтого 1 частина, олії соняшnikової 1 частина;
- для дерматолола, сірки і ксероформу – спермацета 3 частини, парафіну 7 частин.

Упаковують олівці в пластмасові пенали з кришкою.[29, 31-35].

II. За способом застосування

На сучасному фармацевтичному ринку представлено кілька різновидів медичних олівців.

• *Кровостинний олівець*

склад: квасців – 20%, алюмінію сульфату – 78%, кальцію оксиду – 2%.

Основним показанням до застосування - кровоспинне. Застосовується засіб при подряпинах, саднах і дрібних порізах після гоління. [29,30]

• *Репелентні олівці.*

ДЕТА-олівець (діюча речовина – діетілтолуамід).

Володіє репелентною дією, ефективно захищає від укусів кровосисних комах (комарі, мокреці, москити, мошки, блохи, кровосальні мухи, кліщі та ін). В якості діючої речовини входить до складу різних репелентів, що належать за своєю токсичності до III і IV класу[29,30].

• *Косметичні антибактеріальні олівці*

Зазвичай застосовується в якості засобу антибактеріальної і протизапальної дії для лікування прищів і вугрів. Концентрат із спеціальних

активних інгредієнтів інтенсивно впливає на шкіру, розкупує пори, лікує висипання та запобігає появі нових прищів.

Наприклад, косметичний засіб олівець UltraStick має наступний склад: вода термальна; спирт етиловий; натрію саліцилат; бісаболол; фарнезол; лимонна кислота; хлорифільно-мідний комплекс; ароматизатори на основі ефірних олій та екстрактів рослин[29,30].

•*Протизастудні олівці.*

До їх складу найчастіше входять наступні речовини: ментол, камфора, ефірні масла, що володіють антибактеріальною дією. В якості протизапального засобу можливе додавання метилсаліцилату або натрію саліцилату. Основа-носій - вазелінове масло.

Крім полегшення симптомів застуди такі олівці можуть використовуватися в якості засобів проти мігрені[29,30].

•*Стоматологічні олівці.*

Дана лікарська форма повинна мати гарну фіксацію, рівномірно розподілятися на поверхні слизових оболонок, володіти приємним запахом, смаковими якостями і зручністю при застосуванні. Саме лікарська форма у вигляді стіка зручна при нанесенні лікарських речовин на слизові оболонки порожнини рота[29, 30]

Стоматологічний олівець має пролонговану, регенеруючу, антибактеріальну дію, зручний і гігієнічний в застосуванні.

Широке поширення отримали стоматологічні олівці для відбілювання.

Ведуться патентні розробки з отримання стоматологічних олівців для лікування запальних захворювань порожнини рота, а також йде розробка технології і стандартизація стоматологічних фітоолівців.

Медичні олівці на гідрофобній основі або мазевій мають безсумнівні переваги в порівнянні з традиційними мазями: зручність застосування, компактність, портативність, гігієнічність і економічність упаковки.

У сучасному світі косметичні та медичні олівці слід розглядати як новий вид упаковки для косметичних та фармацевтичних продуктів. На відміну від традиційних форм, нові олівці більш різноманітні:

- механічні з подачею густий мазеподібної маси на пензлик,
- спеціальні олівці, схожі на фломастер,
- олівці – пенали.

Зрослий інтерес до олівців у виробників лікарських засобів пояснюється більш зручній і компактній, а також гігієнічною і економічною формою упаковок, ніж традиційні банки і туби для мазей і кремів.

Нова форма упаковки препарату виявилася дуже зручною, і невелике виробництво «Леккер» стало випускати розфасовані в міні-маркери (19 найменувань засобів в запатентованої упаковці) +йод, зеленка, косметичні засоби проти вугрової висипки і для освітлення пігментних плям, перекис водню, фулорцин, мазь «Эплан» від опіків, рідина для видалення бородавок і папілом, «Стопмозоль» і знаменитий бальзам «Зірочка»[29-37].

Традиційні лікарські засоби поміщені в зручну для зберігання та застосування форму - це поєднання нових технологій з перевіреними роками препаратами.

Асортимент медичних олівців, що випускаються вітчизняною та зарубіжною фармацевтичною промисловістю обмежений. Крім цього, відсутність єдиних методичних підходів до технології і оцінці якості медичних олівців робить актуальними дослідження в цій області[29,30].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Аналіз літературних даних показує, що герпес, викликаний ВПГ-1 і ВПГ-2, в даний момент є важливою медико-соціальним захворювання з клінічними проявами у вигляді локальних змін (елементи герпетичної висипки, гіперемія, свербіж, біль і ін), які призводять до психоемоційному

дискомфорту. Для профілактики і лікування його як і раніше широко застосовується ацикловір. Проте, зустрічається інформація про виникнення резистентності до цього препарату у ряду осіб, які страждають рецидивуючими ускладненими формами цього захворювання, що обумовлює доцільність комплексного впливу при виборі терапії, особливо з використанням зовнішніх лікарських форм. У зв'язку з цим виникає необхідність створення нової зовнішньої лікарської форми.

2. Аналіз літературних даних показує, що на фармацевтичній технології широко застосовується основи у вигляді: бджолиний віск, парафін, олія какао, поліетиленгліколь 1500 (ПЕГ-1500, ПЕГ 4000, 6000)

3. Базуючись на обґрунтованих переваги лікарської форми –олівці, можна припустити, що вони є в даному випадку найбільш раціональними і прийнятними. На відміну від традиційних форм, нові олівці більш різноманітні:

- механічні з подачею густий мазеподібної маси на пензлик,
- спеціальні олівці, схожі на фломастер,
- олівці – пенали.

РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування складу олівців для лікування дерматологічних захворювань

Сучасна медицина не має у своєму розпорядженні методів лікування, що дозволяють елімінувати ВПГ з організму людини. Тому метою лікувальних заходів є:

- а) придушення репродукції ВПГ в період загострення;
- б) формування адекватної імунної відповіді і її тривале зберігання з метою блокування реактивації ВПГ в осередках персистенції;
- в) запобігання розвитку або відновлення тих порушень, які викликає активація ВПГ в організмі.

В даний час існують два основних напрямки в лікуванні простого герпесу:

- 1) використання противірусної хіміотерапії, основне місце в якій відводиться ациклічним нуклеозидам і в першу чергу ацикловіру;
- 2) комплексний метод лікування, що включає імунотерапію (специфічну і неспецифічну) у поєднанні з противірусною терапією.

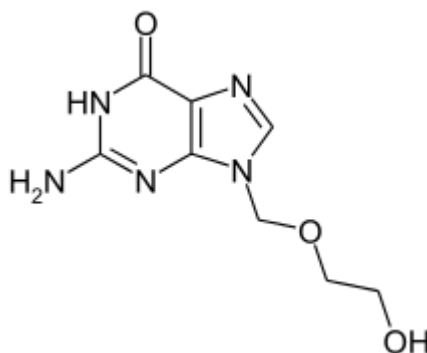
Ацикловір знайшов своє застосування для лікування всіх форм герпетичної інфекції. Виражена протигерпетична активність, мала токсичність, наявність кількох лікарських форм (мазь, таблетки, крем, суспензія, розчин для внутрішньовенного введення) дозволяють широко і ефективно використовувати препарат в медичній практиці. Найбільш перспективним являється використання медичних олівців з ацикловіром [23, 27].

2.2 Об'єкти дослідження

При проведенні експериментальної частини дослідження по розробці лікарських олівців використовувались лікарські і допоміжні речовини, що відповідають за показниками якості.

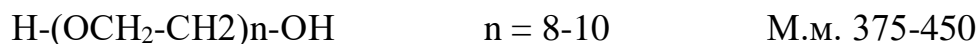
Характеристика основних діючих речовин

Ацикловір (2-аміно-1,9-дигідро-9-(2-гідрокси) етоксиметил-6Н-пурин-6-ОН) - білий кристалічний порошок, погано розчиняється у воді. Молекулярна маса 225,21. [29]



Характеристика допоміжних речовин

Поліетиленоксид-400 (ПЕГ-400, макрогол типу 400)- отримують шляхом полімеризації окису етилену в присутності води. В'язка гігроскопічна рідина, володіє антимікробною активністю, розчиняє речовини, які важко або малорозчинні у воді, володіє високою осмотичною активністю.



Дуже легко розчиняється в ацетоні, 96% спирті і метиленхлориді, практично не розчиняється у жирних оліях і мінеральних маслах. Густина – 1,120 г/мл; в'язкість – 105-130 мПа·с.[32]

Поліетиленгліколь-1500 (ПЕГ-1500) – одержують шляхом полімеризації етилену оксиду за наявності води та каталізатора під тиском. Воскоподібні лусочки або щільна маса білого кольору. Добре розчинний в

різних органічних розчинниках, наприклад, в бензолі, хлороформі, ацетоні і діаксоні. Не розчиняється в парафінах, гліколях, гліцерині. Необмежено розчиняється у воді, але випадає в осад з водних розчинів вище 100°C, а також при введенні неорганічних солей.



Використовують як м'язеві та супозиторні основи, також як пом'якшувальну речовину. [20]

Поліетиленгліколь-4000 (ПЕГ-4000) - продукти полімеризації окису етилену з нижчими гліколями. Воскоподібні лусочки білого кольору. Розчиняється в бензолі, ацетонітрилі, хлороформі, ДМФА і багатьох ін. органічних розчинниках, ацетоні, анізолі, діоксані. Не розчиняється в парафінах, гліколях, гліцерині. Необмежено розчиняється у воді, але випадає в осад з водних розчинів вище 100°C, а також при введенні неорганічних солей.



Використовують як компоненти мажевої та супозиторної основ та як ковзну речовину при виготовленні таблеток.[21]

Масло какао, *Oleum Cacao* – природний жир, суміш тригліцеридів заміщених та незаміщених жирних кислот; жовтувата або біла ламка маса з ароматичним запахом какао та приємним смаком.

Одержують гарячим пресуванням з підсмаженого та очищеного насіння шоколадного дерева з подальшим фільтруванням та охолодженням продукту.

Температура плавлення – 31-34°C; вільно розчиняється у хлороформі, етері та (при нагріванні) і мінеральних оліях; погано розчиняється у спирті етиловому (95%).

У фармацевтичній технології використовується як основа супозиторіїв, що виготовляються методом пресування.

Зберігають при температурі, що не перевищує 25°C. [33]

Олія персикова (*Oleum Persicorum*) – жирна олія, яку одержують холодним пресуванням насіння. Це прозора жирна рідина світло-жовтого

кольору, без запаху або зі слабким своєрідним ароматом, має приємний олійний смак.

Розчинна в 60 ч. абсолютного спирту; легкорозчинна в етері, хлороформі.

Входить до складу спермацетової мазі, емульсій, тетрациклінової мазі, стоматологічної пасти.[34]

Віск бджолиний (*Cera flava*) – світло-жовта, однорідна за кольором, нежирна на дотик тверда маса (або невеликі гранули), що просвічується в тонкому шарі.

Розчинний у хлороформі, етері, бензині, жирних і етерних оліях; не розчиняється у воді; частково розчиняється у 95% та гарячому спирті. Добре стоплюється із жирами, вуглеводнями, іншими восками.

У фармацевтичній технології застосовується як речовина для контрольованого вивільнення, стабілізатор, загущувач, глазуrowаний агент. Віск жовтий використовують у виробництві фармацевтичних препаратів для місцевого застосування у концентрації 5-20% як загущувач у мазях і кремах, для стабілізації емульсій типу в/о [35].

2.3 Методи дослідження

Визначення здатності до намазування. Для визначення намазування зразки олівців по 1,0 г поміщали на скляну пластинку 10×10, накривали другою скляною пластинкою, попередньо вимірявши діаметр олівця.

Після цього на всі скляні пластинки з олівцями поміщали вантаж (гиря 1 кг). Олівці під дією тяжкості вантажу розходилися, утворюючи пляму певного діаметру. Через 10 хвилин вимірювали діаметр кожного олівця. Ніж діаметр більше, тим більш м'яку консистенцію має олівець і, отже, легше намазується. Результати визначення наведені в розділі 3 табл. 3.4 [7, 9].

Визначення здатності до прилипання. Здатність до прилипання визначали за відносним показником за допомогою модифікованої методики,

де мазки модельного олівця наносили на попередньо зважену підкладку (шматочок фільтрувального паперу) тричі на одне і те ж місце. Покриття (нанесений шар) проглядали на однорідність, відсутність крихт і нерівностей, зважували на аналітичних вагах, стирання імітували шляхом накладання на підкладку фільтрувального паперу і прокатування по ній вантажу масою 500 г [7, 9].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. На основі даних літератури обґрунтовано вміст діючих речовин у складі медичних олівців.
2. Представлено вміст діючої і допоміжних речовин у складі медичних олівців.
3. Підібрані необхідні методи для визначення якості медичних олівців з ацикловіром.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСУ

3.1 Обґрунтування вибору лікарської речовини з ацикловіром

Ацикловір, представлений у лікарських формах для зовнішнього застосування, з концентрацією від 2% до 5%, широко використовується для попередження утворення висипань, зниження вірогідності шкірної дисемінації і прискорення утворення кірок, з високою вибірковістю і низькою токсичністю по відношенню до клітин організму людини.

На фармацевтичному ринку України присутні препарати протівірусної дії, а саме група D06B В Протівірусні засоби.

Згідно АТХ класифікації протівірусні засоби поділяються: D06B B03 Ацикловір, D06B B06 Пенцикловір, D06B B10 Іміквімод, D06B B11 Докозанол D06B B53 Ацикловір, комбінації, D06B B16 Денотівір [30].

В результаті частотного аналізу встановлено, що на фармацевтичному ринку України станом на липень 2022 р.

Лікарські засоби з міжнародною непатентованою азвою (МНН) ацикловір були представлені 19 торговельними назвами (ТН) [31].

За даними задекларованих оптово-відпускних цін станом на липень 2022 р було встановлено різну форму випуску лікарського засобу, а саме таблетки, порошки для приготування розчину, мазі, креми (рис.3.1).



Рисунок 3.1 Співвідношення ацикловіру на фармацевтичному ринку України у 2022 р.

Мазь з ацикловіром всмоктується повільно і може протягом тривалого часу зберігатися на шкірі, розподіляючись поступово.

Актуальність до створення олівців у виробників лікарських засобів пояснюється більш зручною і компактною, а також гігієнічною і економічною формою пакувань, ніж традиційні баночки і туби для мазей і кремів [28, 30, 31].

3.2 Характеристика основ і допоміжних речовин

З фізико-хімічної точки зору медичних олівці розглядають як дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середовища, представленого основою, і дисперсної фази, у ролі якої виступають лікарські речовини. Залежно від властивостей лікарських речовин олівці можуть створювати різні дисперсні системи. Гомогенні системи утворюються в тих випадках, коли лікарська речовина розчиняється в основі або сплавляється з нею. Гетерогенні системи утворюються у випадку, коли лікарські речовини вводяться в основу за типом емульсії або суспензії.

У структурі медичних олівців розрізняють основні (лікарські речовини) і допоміжні (основа) компоненти.

До медичних олівців висувається низка вимог:

1. вони повинні зберігати достатню твердість при кімнатній температурі;
2. температура плавлення або розчинення має бути близькою до температури людського тіла;
3. не повинні перешкоджати вивільненню і терапевтичній дії лікарської речовини;
4. не повинні взаємодіяти з лікарськими речовинами, що вводяться в масу медичних олівців

Із зазначеними загальними вимогами тісно пов'язані й технологічні вимоги до основ. До них належать:

1. хімічна та фізична стабільність основи в процесі виготовлення і зберігання медичних олівців;
2. здатність легко формуватися і зберігати необхідну твердість при введенні;
3. спроможність емульгувати необхідну кількість розчинів;
4. мати певну пластичність, в'язкість, час повної деформації, тобто структурно-механічні властивості.

Ці вимоги задовольняють застосовуванні у фармацевтичній галузі різних країн ліпофільні, гідрофільні основи та їх суміші.

Ліпофільні основи. Як основу для медичних олівців фармакопеї багатьох країн світу рекомендують використовувати масло какао, сплави його з парафіном і гідрогенізованими жирами, рослинні і тваринні гідрогенізовані жири, твердий жир, сплави гідрогенізованих жирів з воском, твердим парафіном [1].

Масло какао у фармаціях ряду країн залишається офіційною фармакопейною основою. Воно складається з суміші тригліцеридів: тристеарину, трипальметину, триолеїну, трилаурину, триарахіну. Склад

масло какао пояснює поліморфні модифікації цієї основи і різними фізичними властивостями.

Плавлення цієї основи вище 36°C і подальше охолодження в різних умовах, а також зберігання при температурі вище 10°C призводить до переходу масла какао в модифікацію з низькою точкою плавлення ($23\text{-}24^{\circ}\text{C}$) і низькою температурою застигання ($17\text{-}18^{\circ}\text{C}$), що викликає труднощі при формуванні медичних олівців. Також масло какао погано емульгує водні розчини, схильне до згіркнення через великий вміст кислоти олеїнової (близько 30%) і може містити життєздатні мікроорганізми.

Для поліпшення структурно-механічних властивостей і здатності до вивільнення лікарських речовин до цієї основи додають різні допоміжні речовини: лецитин, білий віск, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, аеросил. Приблизно такі ж властивості, як і масло какао, мають олії лавра черешкового і коріандр[1, 34,36].

Гідрогенізовані жири дозволяють створювати основи для медичних олівців, позбавлені від масла какао. Як замітник масло какао зараз широко використовуються сплави гідрогенізованих жирів з жироподібними речовинами, емульгаторами або вуглеводневими продуктами.

Певний інтерес для промислового випуску медичних олівців становить твердий кондитерський жир на пальмоядровій основі і на основі пластифікованого саломасу. Ці жири мають дрібнозернисту кристалічну структуру, плавляться у вузькому температурному інтервалі без помітних фазових перетворень, що вигідно відрізняє їх від масла какао та низки інших основ медичних олівців. Для підвищення температури плавлення сплавів використовується віск, парафін, озокерит і спермацет. Ланолін, лецитин, холестерин вводять для кращого емульгування рідин.

Жирні та жироподібні основи залежно від складу мають різну в'язкість і пластичність, і від цього залежить вибір методу виготовлення форм медичних олівців[1,36].

Віск бджолиний не розчинний у воді і гліцерині і малорозчинний в етиловому спирті, але він розчинний в скипидарі, хлороформі, бензині і інших органічних речовинах. Основою воску є складні ефіри (до 75%), утворені пальмітиною, неоцеротіною і меліссіною кислотами, церіловим і меліссіновим спиртами. Крім того, у воску містяться церотінова, монтанінова і олеїнова кислоти і неоцеріловий і монтаніновий спирти. Температура плавлення 62-63 °С. Віск легший за воду. [1, 35, 36]

Парафін. Нерозчинний у воді і спирті, дуже малорозчинний у спирті безводному, легко — в етері, хлороформі, бензині, бензолі, жирних та етерних маслах. Температура плавлення 50–57 °С. Не омилюється їдкими лугами. Парафін використовується фармацевтичною промисловістю в основному як ущільнювач у складних мазевих основах, входить до складу мазевих основ. Парафін використовують для герметизації пробок при закупоренні відволожувальних і летких ліків та субстанцій, в гістологічній практиці — для заливки тканин з метою одержання зрізів на мікромомі. [1, 36]

Гідрофільні основи. Сучасні гідрофільні основи представлені переважно поліетиленгліколями (макроголами) – конденсованими полімерами етиленоксиду і води [1, 36].

Поліетиленгліколь. Вітчизняною промисловістю випускаються поліетиленгліколі, що розрізняються ступенем оксіетилювання і молекулярною масою: ПЕГ-400, ПЕГ-1500, ПЕГ-2000, ПЕГ-4000, 6000. Полімери з молекулярною масою між 200 і 700 є в'язкими рідинами, а понад 1000 воскоподібними твердими речовинами. ПЕГ з молекулярною масою від 200 до 600 – рідкі; 1000 і більше – тверді; ПЕГ-600 – майже твердий при температурі навколишнього середовища. Рідку ПЕГ – прозорі безбарвні або ледь забарвлені в жовтий колір, мають легкий, але характерний запах і гіркуватий, ледь пекучий смак. ПЕГ – білі, воскоподібні за консистенцією маси, що нагадують парафін. Мають слабкий солодкуватий смак. Тверді ПЕГ (з молекулярною масою 4000 і більше) негігроскопічні. [2, 3, 4, 20]

Усі види ПЕГ, включаючи їх етери, виявляють певну окиснювальну активність (особливо при температурі більше 50°C) завдяки наявності пероксидних домішок і вторинних продуктів, утворених при автоокисненні. ПЕГ мають низку *позитивних властивостей*: низька токсичність, відсутність помітної токсичної дії на організм, розчинність у воді та інших полярних розчинників, стійкість до світла, температури, вологи, мала чутливість до зміни рН, стійкість до мікробної контамінації.

ПЕГ-300 і ПЕГ-400 використовують як розчинники і диспергатори.

ПЕГ-600 і ПЕГ-1500 використовують як мазеві та супозиторні основи, ПЕГ-1500 використовують також як пом'якшувальну речовину.

ПЕГ-4000 і ПЕГ-6000 використовують як компоненти маzewої й супозиторної основ та як ковзну речовину при виготовленні таблеток.

Є підстави вважати, що на сьогодні використані не всі потенційні можливості ПЕГ у виробництві різних ФП [2, 3, 4].

Таблиця 3.1

Властивості поліетиленгліколів

Середня мол.м.	Розчинність			В'язкість	Температура плавлення, °С	Температура затвердіння, °С
	у воді	у спирті (95%)	У жирних оліях			
1500	л/р	р	п/нр	29-34	40-80	44-48
4000	л/р	р	п/нр	90-120	50-58	53-56
6000	л/р	р	п/нр	700-900	55-73	60-63

Поліетиленоксид. Одержують поліетиленоксид шляхом полімеризації етиленоксиду з використанням відповідного каталізатора. ПЕГ-400 – рідкий, а ПЕГ-1500 – твердий.

Комбінуючи ПЕГ-400 і ПЕГ-1500 в різних співвідношеннях, можна тримати мазеві основи різної консистенції.

Характерною особливістю поліетиленоксидів є їх хороша розчинність у воді. Встановлено, що додавання води до 2% до ПЕГ ще більше ступеня зміцнює його структуру.

Цікавість до поліетиленоксидам і різноманітне використання в медичній практиці пояснюється їх позитивними властивостями:

1. мала токсичність;
2. відсутність побочних дій на організм;
3. розчинність в воді та інших полярних розчинників;
4. стійкість до дії світла, температури, вологи;
5. мала чутливість при введенні до їх складу електролітів або зміни рН;
6. стійкість до микробної контамінації.

Полиетиленоксиди володіють низькою активністю і знижують турбулентний опір у потоці рідини. Ці виняткові властивості ПЕГ пояснюються спіральною конфігурацією їх молекул, яка зберігається при розчиненні.

Однак поліетиленоксиди мають і негативні властивості: їх не можна поєднувати з фенолом, резорцином, тимолом, ментолом, йодідами, бромідами і деякими іншими лікарськими речовинами, які мають гідроксильні та карбоксильні групи [3, 4, 21].

Таблиця 3.2

Властивості поліетиленоксидів

Середня мол. м.	Розчинність			В'язкість	Температура плавлення, °С	Температура застигання, °С
	У воді	У спирті	У жирних оліях			
400	л/р	-	-	89-95	65-72	4-8
1500	л/р	л/р	п/нр	29-34	35-41	44-48

В результаті технологічних досліджень встановлено, що найкращими пружно-пластичними властивостями володіють олівці, приготовані на основі бджолиного воску і навпаки, олівці, приготовані на парафінової основі, утворюють тверді, крихкі з вираженою кристалізацією структури, які мають погану здатність до намазування, але оптимальне поєднання в розробленій основі бджолиного воску і парафіну дозволяє отримати олівці з

оптимальними властивостями. Здатність олівця намазувати і залишатися на шкірних покриттях (прилипати) є одним з показників реологічних характеристик. Існує залежність між м'якою консистенцією – чим м'якша консистенція олівця, тим легше він намазується. Але тут існує проблема стабільності, тобто порушення структурно-механічних властивостей олівця. В результаті випробувань були розроблені ПЕГ-основи для отримання медичних олівців.

3.3 Способи приготування медичних олівців у промислових умовах

Медичні олівці в промисловому виробництві виготовляють виливанням розплавленої маси у форми і пресуванням на спеціальному обладнанні [1].

Метод виливання. Найчастіше вживаний спосіб – це виливання розплавленої маси у форми. Промислове виробництво медичних олівців цим способом проводиться за технологічною схемою, зображено на рис. 3.2 [1].

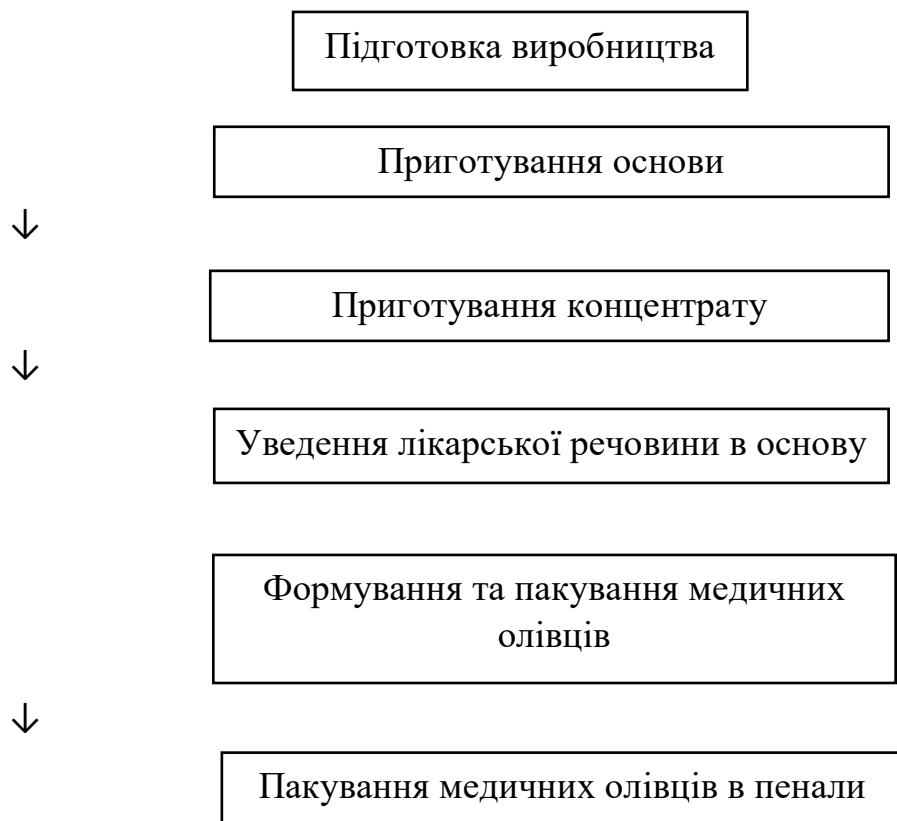


Рисунок 3.2 Схеми одержання медичних олівців

Приготування медичних олівців починається з підготовки виробництва. Рекомендований клас чистоти приміщень для цього виробництва – не нижче D. Підготовка устаткування – реакторів, посудин, збірників, насосів, трубопроводів та інших пристроїв здійснюється шляхом ретельної обробки їх парою, гарячою водою з мийним засобами, ополіскування і сушіння. Проводять санітарну обробку приміщень, підготовку повітря та робочого місця. [1, 36]

Приготування основи. У реакторі з нержавіючої сталі з паровою оболонкою і мішалкою сплавають при перемішуванні відважені компоненти основи при температурі 60-70°C протягом 40-60 хв до повного розплавлення речовин. У готовій основі визначають температуру плавлення і час повної деформації. Потім основу фільтрують крізь друк-фільтр, використовуючи латунну сітку, і передають у реактор, в якому відбувається приготування основи для медичних олівців. [1, 36]

Уведення лікарської речовини в основу. Лікарські речовини вводять в основу у вигляді водних розчинів (усі водорозчинні), жирових розчинів (жиророзчинні) або суспензій розтертих порошків в основах (не розчинні у воді і жирах), тобто враховують фізико-хімічні властивості компонентів. Отриманні розчини чи суспензії називають концентратами.

Водорозчинні компоненти розчиняють у воді, нагрітій до 45°C, етанолі.

Жиророзчинні компоненти розчиняють у частині розплавленої жирової основи. Отримані концентрати фільтрують крізь капронові сітки, а потім змішують з рештою основи.

Речовини, нерозчинні у воді і основі, вводять у вигляді суспензії. Попередньо подрібнені лікарську речовини змішують у реакторі з рівною або полуторною кількістю фільтрованої основи, нагрітою до температури 40-45°C. [1, 36]

Формування та пакування медичних олівців. Готові олівці пакують у супозиторні форми а потім у пенали [1, 36].

3.4 Вибір основи для медичних олівців з ацикловіром

Формотворні речовини олівця повинні надавати йому певну форму, сприяти опору натиску, повинні бути однорідними і забезпечувати хорошу здатність до намазування (залишати рівний, суцільний шар на шкірі) і забезпечувати вивільнення лікарських речовин.

Як формоутворюючих і ущільнюючих речовин найчастіше використовуються:

- бджолиний віск
- парафін,
- масло какао,
- поліетиленгліколь 1500 (ПЕГ 1500, ПЕГ 4000, 6000).

Для отримання рівномірного мазка необхідно введення до складу олівця пластифікуючої добавки (персикового масла, ПЕГ – 400, пропіленгліколю 1,2) і допоміжних речовин, що збільшують біодоступність лікарської форми. Для поліпшення технологічних та біофармацевтичних характеристик лікарської форми необхідно введення поверхнево – активних речовин.

Правильний вибір допоміжних речовин дозволяє олівцю не гнутися, не кришиться, не псується під дією світла і вологи [3, 4, 31].

Ацикловір вводили в основу по типу суспензії подрібнювали в сухому вигляді, а потім з компонентами основ. Для формування олівців використовували метод виливання. Було напрацьовано 4 композиції олівців з концентрацією ацикловіру 5%. (табл. 3.3) [3, 6, 9, 8].

Таблиця 3.3

Види досліджуваних зразків

№ п.п	Інгредієнти	Склад олівця в %			
		1	2	3	4
1	Ацикловір	5	5	5	5
2	Віск бджолиний	10	56	2,4	40
3	Олія персикова				12
4	Масло какао	60			
5	ПЕГ 400		24	56,6	15
6	ПЕГ 1500	10	15	18	18
7	ПЕГ 4000	15		18	10

3.5 Технологія виготовлення модельних зразків олівців

Технологічний процес отримання медичних олівців полягав у сплаві інгредієнтів основи, з введенням концентрату діючих та допоміжних речовин при відповідному температурному режимі, виливанням в охолоджені і змащені вазеліновим маслом форми з наступним охолодженням і витягом [3, 4, 7, 13].

Отримані модельні зразки медичних олівців (під номерами 1, 2, 4) на першому етапі дослідження були відбраковані тому що:

До першого зразка в основу входить віск бджолиний, мало какао, ПЕГ-1500, ПЕГ-4000. За даними літератури відомо, що масло какао в процесі зберігання схильне до згіркання через великий вміст кислоти олеїнової (близько 30%) і може містити життєздатні мікроорганізми. При виготовленні неможливо було вилучити з форм без деформації, а також не здатний до формування.

До другого складу зразка в основу входить віск бджолиний, ПЕГ-400, ПЕГ-1500, через велику кількість бджолиного воску медичний олівець мав погану здатність до намазування та до прилипання, тому що був дуже твердий. Дані наведені в табл. 3.4 та 3.5.

До четвертого складу зразка в основу входить віск бджолиний, олія персикова, ПЕГ-400, ПЕГ-1500, ПЕГ-4000 медичний олівець мав слабку криючу здатність і мазок олівця був не м'який. Менш твердий ніж другий. Дані наведені в табл. 3.5

Отримані олівці представляли собою циліндричні палички довжиною до 5-6 см і товщиною 4-8 мм, округло загострені з одного кінця, 5,0 г, однорідні на розрізі[3, 4].

Вивчення здатності до намазування

Відомо, що при застосуванні олівців їх поверхня повинна розчинятися або поступово стиратися без пошкоджень та травмування ураженої ділянки шкіри. При цьому самі олівці не повинні ламатися, кришитися, а робоча поверхня олівця повинна бути гладкою. Тому якість отриманих зразків олівців оцінювали за такими параметрам: зовнішній вигляд, однорідність,

намазуваність і прилипання. Методика наведена у 2 розділі. Результати визначення наведені у таблиці 3.4 [4].

Таблиця 3.4

Результати визначення здатності до намазування олівців з ацикловіром

№ зразка	Діаметр олівця до визначення, мм	Діаметр олівця після дії вантажу, мм
2	10,0	15,0
3	10,0	25,0
4	10,0	21,0

Як видно з даних таблиці найкращою здатністю до намазування володіє зразок №3 (ПЕГ-4000, ПЕГ-1500 і ПЕГ-400)

Визначення здатності до прилипання

Показник ступеня прилипання визначали по масі двох мазків олівця, нанесених на скляну пластину (ширина 3 см і довжина 7 см). Результати визначення наведені у таблиці 3.5 [3, 4, 10, 11].

Таблиця 3.5

Результати визначення здатності до прилипання олівців з ацикловіром

№ зразка	Маса мазка олівця, нанесеного на скло, %
1	21
2	18
3	25
4	20

За результатами дослідження показало що найкраща здатність до прилипання має зразок №3 (основа – ПЕГ-400, ПЕГ-1500 і ПЕГ-4000) [3, 4].

Визначення температури плавлення. Результати представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

№ з/п	Температура плавлення, °С
1	37
2	41
3	40
4	39

Встановлено, що розроблені медичні олівці з ацикловіром, відповідають нормі що висуваються для помад – не менш 40°С [5, 8].

Таблиця 3.7

Основні показники якості медичних олівців з ацикловіром

Показник	Характеристика
Форма	Правильна палочковидна із закругленими краями
Середня маса	5
Поверхня олівця	Гладка без задирок
Однорідність поперечного розрізу	У розрізі являє собою слабо-бежеву масу без вкраплень
Колір олівця	Світло-бежевий
Запах олівця	Специфічний
Намазування	25 мм
Прилипання	25%

Таким чином, зразок №3, до складу якого входять ПЕГ-400, ПЕГ-4000 і ПЕГ-1500 віск, є найбільш раціональним оскільки складові компоненти основи забезпечують найкращу здатність до намазування, прилипання та

відповідають всім нашим вимогам. Тому нами для подальших досліджень була обрана дана основа [4, 11].

У результаті фармакотехнологічного дослідження запропоновано такий склад, який наведений в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Склад медичного олівця з ацикловіром

Склад на 1 олівець, г	
Ацикловіра	0,25
Воска бджолиного	0,12
ПЕГ-400	2,83
ПЕГ-1500	0,9
ПЕГ-4000	0,9

3.6 Розробка та обґрунтування технології виробництва медичних олівців з ацикловіром

Процес отримання медичних олівців складається із послідовно здійснюваних стадій. Якість кожного олівця контролюють на кожній стадії виготовлення. Спочатку проводиться санітарна підготовка виробництва, вона полягає в операціях підготовки персоналу, обладнання, робочої зони та повітря до процесу приготування препарату. [3, 4]

Технологічну схему виробництва медичних олівців зацикловіром наведено на рис. 3.2

Технологія отримання медичних олівців складається із таких стадій:

Стадія 1. Подрібнення та просіювання

Відважену кількість ацикловіру подрібнюють та передають у збірник. Ацикловір просіюють через відповідне сіто з відповідним діаметром отворів і передають у збірник.

Стадія 2. Приготування основи для медичних олівців з ацикловіром

Сплавлення компонентів основи здійснювали в порядку зниження температури плавлення (віск, ПЕГ-4000, ПЕГ-1500, частина ПЕГ-400) в реакторі.

Використання цих мішалок дозволяє достатньо швидко і якісно гомогенізувати масу для олівців.

Стадія 3. Уведення ацикловіра в основу

У основу для медичних олівців зі стадії 2 при температурі 55-60 °С вводять ацикловір. Перемішують до отримання однорідної маси.

Стадія 4. Гомогенізація маси олівців

Масу медичних олівців гомогенізують в реакторі протягом 10 хвилин при температурі 35°C під вакуумом. Після отримання однорідної маси з рівномірним вмістом діючої речовини у всіх шарах маси по системі трубопроводів за допомогою насоса масу олівців передають на стадію формування.

Стадія 5. Виливання медичних олівців

Отриману гомогенну масу за допомогою дозуючого пристрою напів-автомата виливали у форми, попередньо підготовлені, охолоджували при температурі $+ 5 \pm 2$ °С до повного застигання.

Стадія 6. Пакування олівців у пенали

Лікарські олівці з ацикловіром поміщали в пластмасові пенали з нанесенням змінних даних (номер серії, термін придатності).

Перевіряють комплектність та відповідність друку на пеналах.

Кожна серія готової продукції відправлялася для контролю.

Стадія 7. Пакування пеналів у пачки

Пакування у картонні пачки відбувається на пакувальному столі.

Пенали з медичними олівцями укладають у промарковані пачки.

У кожну пачку кладуть листок-вкладиш.

Штампувальним пристроєм автомата на пачку наносяться номер серії та термін придатності препарату.

Перевіряють комплектність і правильність друку на пачках.

Стадія 8. Пакування пачок у коробки

Пачки пакують в групову упаковку. У кожну коробку вкладають листок-вкладиш. Перевіряють маркування на груповій етикетці.

З серії готової продукції відбирають середню пробу для аналізу.

Після підтвердження відповідності серії препарату аналітичної нормативної документації готовий лікарський препарат з сертифікатом якості передають на склад готової продукції, де він повинен зберігатися у сухому, захищеному від світла місці при температурі 8,0-15,00 С до відвантаження споживачу [3, 4].

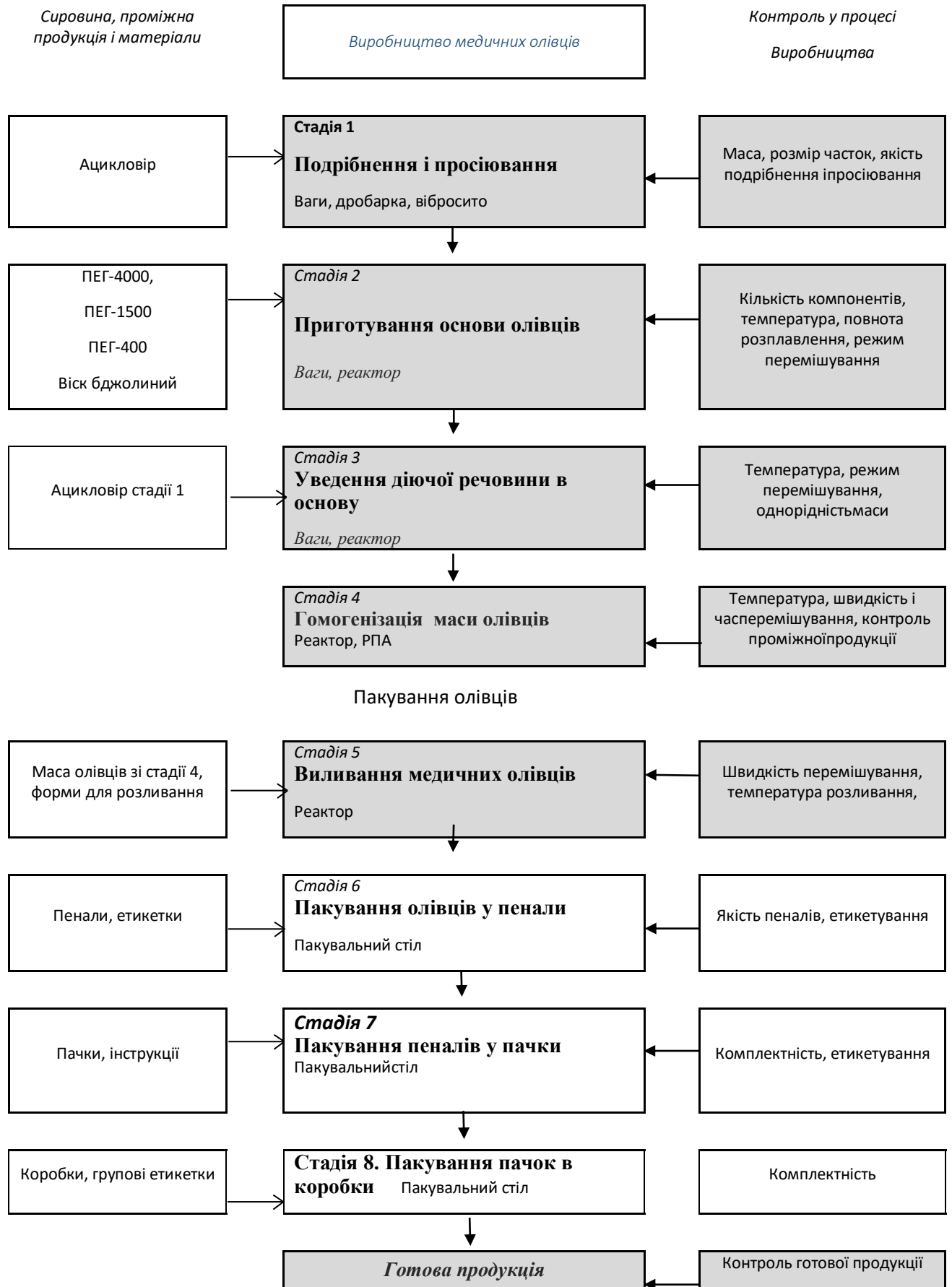


Рисунок 3.3 Технологічна схема виробництва олівців з ацикловіром

ВИСНОВКИ ДО 3 РОЗДІЛУ

1. На підставі літературних даних було встановлено, що асортимент лікарських засобів і лікарських форм на вітчизняному фармацевтичному ринку представлений переважно монопрепаратами синтетичного походження: мазі, креми, гелі, що служить підставою для подальшого створення такої раціональної лікарської форми, як медичні олівці з ацикловіром
2. Проведені дослідження щодо намазування та прилипання різних композицій медичних олівців. Обрано оптимальну масу олівців для лікування герпеса.
3. На підставі проведених досліджень розроблено оптимальний склад і технологію виробництва медичних олівців для лікування герпеса.
4. Складена технологічна схема виробництва медичних олівців з ацикловіром.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Маючи на меті розробку препарату для лікування герпесу, ми врахували переваги такої лікарської форми, як медичні олівці: здатність рівномірного нанесення, відсутність пошкоджувального і травматичного впливу на запальні тканини, зручність транспортування, гігієнічність при лікуванні, легкість самостійного використання амбулаторним пацієнтам.
2. З метою вибору складу носія методом виливання виготовлено зразки, які відрізнялися вмістом допоміжних речовин та їх кількістю, та визначено стійкість вилитих композицій до руйнування.
3. Обґрунтували склад медичних олівців з ацикловіром.
4. Розробка технології одержання медичних олівців ґрунтувалася на загальних положеннях щодо виготовлення супозиторіїв згідно ДФУ, які стосуються даних лікарських форм.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алимбарова Л. М., Лазаренко А. А., Баринский И. Ф. Выбор терапии герпесвирусной инфекции по данным мониторинга чувствительности вируса простого герпеса к этиотропным препаратам. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012. № 2. С. 21–25.
2. Альфа-герпесвирусы: современный взгляд на структуру / Е. В. Маркелова и др. *РМЖ*. 2018. № 4. С. 5–9.
3. Андрашко Ю. В., Чечерська Т. І., Коваль Г. М. Нові аспекти в розумінні перебігу герпетичних захворювань шкіри та ефективна топічна терапія. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 1 (48). С. 129–134.
4. Андреева В. О. Опыт применения препарата Мирамистин® в комплексе со специальной гинекологической насадкой в комплексном лечении вульвовагинального кандидоза. *Эффективная фармакотерапия*. 2017. № 25. С. 6–12.
5. Бабій О. В., Ващенко К. Ф. Розробка технології гелю для зовнішнього лікування герпетичної інфекції. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2016. Вип. 26. С. 122–127.
6. Башура А. О., Башура О. Г., Половко Н. П. Обґрунтування складу гелю з настойкою листя гіркокаштана. *Український журнал клінічної талабаторної медицини*. 2012. Том 7, № 1. С. 60–65.
7. Бизунок Н. А., Гайдук А. В. Противовирусные средства : учеб.-метод. пособие. Минск : БГМУ, 2016. 52 с.
8. Биофармация : уч. пособ. / под. ред. В. В. Гладышева. Днепро : ЧМП «Экономика», 2018. 261 с.
9. Бобрицька Л. О., Рубан О. А., Пуляев Д. С. Особливості перебігу та аспекти фармакотерапії герпесвірусної інфекції. *Postępy w nauce wostatnich latach. Nowy chrozwiązań : zbiór raportów naukowych*, Warszawa, 28-30 December 2012. Część 9, 2012. P. 29–31.

10. Борщевский Г. И., Гризодуб А. И., Шевина В. Л. Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения суммарных препаратов в варианте калибровочного графика. *Фармаком.* 2013. № 3. С. 24–33.
11. Веретенникова М. А. Современная фармакотерапия герпеса с использованием различных лекарственных форм. *Фармацевтические науки.* 2014. № 8. С. 1630–1634.
12. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / Ю. Л. Волянський та ін. Київ, 2004. 38 с.
13. Визначення температурних режимів виробництва м'якої лікарської форми з катіазином / О. Л. Івахненко та ін. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2012. Т. 7, № 4. С. 208–211.
14. Викулов Г. Х. Иммунологические аспекты герпес-вирусных инфекций. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015. № 5. С. 104–114. DOI:10.17116/klinderma2015145104-114/ (дата обращения: 09.10.2018).
15. Викулов Г. Х., Вознесенский С. Л. Комбинированная противовирусная терапия простого герпеса. *Врач.* 2019. Т. 30, № 5. С. 27–34. DOI: 10.29296/25877305-2019-05-05
16. Влияние высокомолекулярных вспомогательных веществ на оптимизацию фармакокинетических свойств лекарственных препаратов / П. О. Бочков и др. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2016. № 1. С. 3–11.
17. Волянський Ю. Л., Бобрицька Л. О. Дослідження специфічної активності лікарського препарату на основі валацикловіру. *Запорозький медичний журнал.* 2011. Т. 13, № 6. С. 103–105.
18. Герпес-вирусная инфекция в дерматологии: проблемы и современный подход к лечению / Н. В. Кунгуров и др. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015. № 5. С. 117–124. DOI:10.17116/klinderma2015145117-124.

19. Герпетична інфекція на слизовій оболонці порожнини рота та шкірі обличчя: частота, структура і клінічні прояви / К. Є. Іщейкін та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. Вип. 3. Т. 3 (89). С. 69–74.
20. Гильдеева Г. Н., Белостоцкий А. В. Концепция Quality-by-Design как ключевой элемент в обеспечении качества лекарственных препаратов. *Менеджмент*. 2017. № 3. С. 54–58. DOI: 10.21518/1561-5936-2017-3-54-58.
21. Горячкина М. В., Белоусова Т. А. Эпизодическая и супрессивная терапия простого герпеса ациклическими нуклеозидами. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014. № 12 (4). С. 68–74.
22. Гриценко В.І., Кієнко Л.С., Бобрицька Л.О. Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування герпесвірусних захворювань, представлених на фармацевтичному ринку України. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці: матеріали міжнародної наук.-практ. конф., присвяченої пам'яті академіка УАНО. І. Тихонова, м. Харків, 25 берез. 2020 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С. 93–94.*
23. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. До питання створення м'яких лікарських засобів протівірусної дії. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей Інаук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2018. С. 77.*
24. Гриценко В.І., Кієнко Л.С., Бобрицька Л.О. Дослідження антимікробної активності фармацевтичної композиції з ацикловіром та мірамістином у вигляді м'якої лікарської форми протівірусної дії. *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині: матеріалинаук.-практ. дистанційної конф., присвяченої пам'яті відомого вченого-мікробіолога, д. мед. наук, проф. І. Л. Дикого, м. Харків, 19 берез. 2020 р. Х. : НФаУ, 2020. С. 28.*
25. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Дослідження реологічних властивостей мазевих основ для вибору оптимального складу

мазі противірусної дії. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 верес.2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020.С. 80.

26. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Перспективи створення лікарських препаратів для лікування вірусних захворювань. *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 : ТДМУ, 2018. С. 197.

27. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Фармакологічне вивчення м'якої лікарської форми з ацикловіром та мірамістином для лікування герпесвірусних захворювань. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали IV Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2019. С. 83.

28. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Фізико-хімічні дослідження активних фармацевтичних інгредієнтів у складі м'якої лікарської форми противірусної дії. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019.№ 2 (59). С. 27–31.

29. Гурєєва С. М., Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 63–68.

30. Державний реєстр лікарських засобів [електронний ресурс]: [режим доступу]. - Electronicdata. - Access: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>

31. Дані державного реєстру оптово-відпускних цін станом на 08.07.2022 [електронний ресурс]: [режим доступу]. – Electronic data. - Access: <https://pharmbase.com.ua/ru/optovye-predlozheniya>

32. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. :Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015.Т. 1. 1128 с.
33. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Х. : РІРЕГ, 2001. 556 с.
34. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України, 2018. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 15.03.2019).
35. Диагностика и лечение герпетических инфекций / В. А. Исаков и др. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2019. № 3 (115).С. 31–35.
36. Долгих Т. И., Минакова Е. Ю., Сербаяев Д. А. Герпесвирусные инфекции: стратегия диагностики. *Лабораторная диагностика*. 2014. № 5. С. 4–7.
37. До питання комбінованих лікарських засобів / А. Б. Зіменковський та ін. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 3-4. С. 8–15.
38. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В. П. Борах та ін. *Актуальна інфектологія*. 2016. № 2. С.53–58.
39. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України /О. І. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54.

ДОДАТКИ

**АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Кієнко Л.С., Гриценко В.І., Гульчук А.О., Любленська Л.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна kienko.pharm@gmail.com

Вступ. До найбільш поширених хвороб, викликаних вірусами, належать герпесвірусні інфекції [1]. Близько 90 % населення планети інфіковані одним або декількома типами вірусу герпесу. Герпесвірусні хвороби мають стійку тенденцію до поширення, що призводить до збільшення випадків інвалідизації та зростання смертності від даних захворювань [2].

Мета дослідження. Визначити доцільність розробки м'якої лікарської форми для лікування герпесвірусних захворювань.

Методи та об'єкти дослідження. Як об'єкти дослідження використовували дані сайту Державного реєстру лікарських засобів України, довідник Компендіум on-line, наукові публікації. При підготовці матеріалу користувалися методами інформаційного пошуку, систематизації теоретичного і практичного матеріалу.

Основні результати. За даними Державного реєстру лікарських засобів України протигерпетичні препарати представлені різноманітними лікарськими формами – таблетками, порошками, ліофілізатом для розчину для інфузій, сиропами, капсулами, краплями та м'якими лікарськими препаратами. Для лікування герпесвірусних хвороб доцільним є використання м'яких лікарських форм, які дозволяють суттєво підвищити концентрацію активних фармацевтичних інгредієнтів безпосередньо в місці аплікації, мають простоту у застосуванні та можливість поєднання в одній лікарській формі декількох діючих речовин різної фармакологічної дії. При проведенні аналізу асортименту протигерпетичних препаратів на фармацевтичному ринку України було встановлено, що засоби у м'яких лікарських формах становлять лише 8 %.

Висновки. Таким чином, створення м'якої лікарської форми для лікування герпесвірусних захворювань є нагальною проблемою сучасної медицини та фармації.

Список літератури

1. Herpes simplex virus infections, pathophysiology and management / Murtaza Mustafa et al. *Journal of dental and medical sciences*. 2016. Vol. 15, № 7. P. 85–91.
2. Perre P. Van de., Nagot N. Herpes simplex virus: a new era? *Lancet*. 2012. Vol. 18, № 379. P. 598–599.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра заводської технології ліків

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувачка кафедри
заводської технології
ліків**

Олена РУБАН

«29» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Людмили ЛЮБЛЕНСЬКОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Вибір допоміжних речовин у складі олівців для лікування герпетичної інфекції»

керівник кваліфікаційної роботи: Лариса БОБРИЦЬКА, д.фарм.н., професор
затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: ацикловір, медичні олівці, допоміжні речовини.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина,
ВИСНОВКИ.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць –
8, рисунків –3.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
I розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
II розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
III розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2022 р.	листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання: «29» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Використання ацикловіру для лікування герпесу. Ацикловір — базовий лікарський препарат у терапії герпесу. Характеристика медичних олівців як лікарської форми. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	виконано
2.	Визначення та характеристика основної речовини, допоміжних речовин. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2022 р.	виконано
3.	Способи приготування медичних олівців у промислових умовах. Вибір основи для медичних олівців з ацикловіром. Технологія виготовлення модельних зразків олівців. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Людмила ЛЮБЛЕНСЬКА

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Лариса БОБРИЦЬКА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти **5 курсу**, спеціальність – **226 Фармація, промислова фармація**, освітня програма – **Фармація** (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «**Медицина**»), ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **4 р. 6 міс.**, **заочна форма**.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Любленська Людмила Олександрівна	Вибір допоміжних речовин у складі олівців для лікування герпетичної інфекції	The choice of excipients for the development of the composition of pencils for the treatment of herpes	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків Бобрицька Л.О.	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів Січкара А.А.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти

№ 109928 від «15» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Любленської Людмили Олександрівни, 5 курсу, Фс18(4,5з)мед-01б групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі олівців для лікування герпетичної інфекції / The choice of excipients for the development of the composition of pencils for the treatment of herpes», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

4%

29%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Людмили ЛЮБЛЕНСЬКОЇ

на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі олівців для лікування герпетичної інфекції».

Актуальність теми. Широке поширення герпес-вірусних інфекцій (викликаних вірусом простого герпесу 1 і 2 типу (ВПГ-1 і ВПГ-2) серед молодого працездатного населення, що супроводжується характерними висипаннями і хворобливими відчуттями, а також психологічним дискомфортом, обумовлює інтерес дослідників до створення та вдосконалення лікарських засобів, спрямованих на лікування та профілактику цього захворювання.

Світовий фармацевтичний ринок включає широкий асортимент моно - і комбінованих лікарських засобів відповідного призначення. Найбільш сучасним засобом, призначеним для лікування герпесу, викликаного ВПГ-1 і ВПГ-2, є ацикловір, представлений різними лікарськими формами - крем, мазі, таблетки, порошок для приготування розчину для ін'єкцій. Однак, перебіг даного захворювання і власне його лікування часто пов'язані з болючими зовнішніми проявами на слизових і шкірних покривах, що супроводжуються вираженим запаленням. У даний час лікарська форма – олівці представлена на вітчизняному та зарубіжному фармацевтичному ринку дуже обмежено, тому її дослідження, в тому числі на моделях протигерпесної дії, актуально.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо лікування найбільш поширеної вірусної інфекції. Доведена актуальність розробки лікарського

засобу на основі ацикловіру для лікування герпесу. Теоретично та експериментально обґрунтований склад медичних олівців. Розроблена технологія виготовлення олівців і складена технологічна схема їх одержання.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Людмили ЛЮБЛЕНСЬКОЇ відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Лариса БОБРИЦЬКА

«07» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація

Людмили ЛЮБЛЕНСЬКОЇ

на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі олівців для лікування
герпетичної інфекції».

Актуальність теми. Автором роботи доведено високу поширеність та актуальність теми. Дана кваліфікаційна робота присвячена важливій проблемі. Герпес — це найбільш поширене вірусне захворювання, збудником якого є ВПГ, тобто вірус простого герпесу. Вірус простого герпесу мають близько 90% населення землі, але тільки у 5% цих людей вірус проявляє симптоми хвороби, в інших випадках захворювання протікає без клінічних наслідків.

Автором роботи доведено зростання вірусних інфекцій в організмі людини. На даний час для лікування герпесу застосовуються препарати, які випускаються в різних лікарських формах. Дана кваліфікаційна робота присвячена важливій проблемі – розробці технології виробництва медичних олівців з ацикловіром.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування у терапії герпесу лікарського засобу у формі медичних олівців з ацикловіром, що дозволить поповнити асортимент препаратів для лікування даного захворювання.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості АФІ автором запропоновано ацикловір, який чинить противірусну дію. Обґрунтована доцільність використання і експериментально підтверджена кількість АФІ у складі запропонованого лікарського засобу, а також обрана оптимальна технологія одержання медичних олівців.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

Недоліки роботи. У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Людмили ЛЮБЛЕНСЬКОЇ за результатами досліджень і об'ємом виконання може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент _____

доц. Антоніна СІЧКАР

«15» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 4

«21» грудня 2022 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О., ас. Пономаренко Т.О., лаборанти та аспіранти.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фс18(4,5з)мед-016 Людмилу ЛЮБЛЕНСЬКУ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі олівців для лікування герпетичної інфекції» (керівник: д.фарм.н., проф. Лариса БОБРИЦЬКА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Ковалевська І.В., доц. Сліпченко Г.Д.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту групи Фс18(4,5з)мед-016 Людмили ЛЮБЛЕНСЬКОЇ на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі олівців для лікування герпетичної інфекції».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Людмила ЛЮБЛЕНСЬКА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі олівців для лікування герпетичної інфекції».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Людмила ЛЮБЛЕНСЬКА в процесі роботи провела аналіз даних наукової літератури щодо лікування герпесу, який викликається вірусною інфекцією. Обґрунтувала доцільність створення та застосування медичних олівців. Автором був обґрунтований оптимальний склад олівців та розроблена раціональна технологія їх отримання. Здобувачка вищої освіти Людмила ЛЮБЛЕНСЬКА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Лариса БОБРИЦЬКА

«07» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Людмила ЛЮБЛЕНСЬКА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /