

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЛІТВІНОВА ОЛЕКСАНДРА МИКОЛАЇВНА

УДК: 615.281.8.014.2:615.454.2:616.523

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВАГІНАЛЬНИХ
СУПОЗИТОРІЇВ З АЦИКЛОВІРОМ І ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ ЧАЙНОГО
ДЕРЕВА ТА ЧЕБРЕЦЮ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, доцент
ЛЕВАЧКОВА ЮЛІЯ ВАЛЕНТИНІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
доцент кафедри технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА,
завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ;

кандидат фармацевтичних наук,
СІДЕНКО ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА,
ДП «Державний науковий центр лікарських засобів
і медичної продукції», м. Харків
старший науковий співробітник лабораторії технології
готових лікарських засобів.

Захист дисертації відбудеться «___» квітня 2019 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий «___» березня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. На сучасному етапі розвитку галузі охорони здоров'я важливою проблемою є захворювання, що передаються статевим шляхом. Однією з найбільш небезпечних і досить поширених патологій у гінекології є генітальний герпес (ГГ).

Існує багато методів його лікування, зокрема противірусна терапія, імунотерапія, а також їхня комбінація залежно від фази і перебігу захворювання. Однак жоден із них не забезпечує елімінацію вірусу простого герпесу (ВПГ) з організму людини, оскільки клітини нервової системи залишаються резервуаром для ВПГ, що призводить до рецидиву хвороби. Головним завданням у лікуванні герпетичної інфекції є селективний вплив на репродукцію ВПГ на різних етапах і підвищення резистентності як на клітинному рівні, так і на рівні всього організму.

Сучасний асортимент противірусних лікарських препаратів синтетичного походження для системного лікування ГГ, зокрема у формі таблеток, є досить широким. Але застосування ліків на основі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) лише синтетичної природи має певні недоліки: високий ризик виникнення побічних ефектів, алергічних реакцій, порушення нормального біоценозу тощо. Асортимент лікарських препаратів рослинного походження для лікування герпесвірусної інфекції в гінекології обмежений. На сучасному фармацевтичному ринку України засоби комбінованого складу для місцевої терапії ГГ практично не представлені, що зумовлює необхідність їх розроблення.

Комбіноване використання АФІ, що мають різну хімічну структуру і принципово різний механізм дії, зумовлює посилення противірусної активності й уможливорює зменшення токсичного впливу основного препарату завдяки адекватному противірусному впливові комбінацій у меншій концентрації порівняно з використанням кожної субстанції окремо. Крім того, комбіноване застосування противірусних препаратів із різним механізмом зменшує імовірність виникнення інгібіторо-резистентних мутантів вірусів або запобігає їхній появі.

Перспективними для створення комбінованих противірусних ліків є синтетичні субстанції, зокрема «золотий стандарт» лікування герпетичної інфекції – ацикловір, а також лікарські рослини, до складу яких входять ефірні олії, що мають противірусні властивості. Лікарські препарати на основі синтетичної і природної сировини дозволять значно розширити діапазон схем терапії ГГ.

Місцеве призначення противірусних засобів при лікуванні герпесвірусних інфекцій є необхідним для зменшення клінічних проявів у місці ураження та прискорення епітелізації. Найбільш раціональною формою ліків для місцевого лікування ГГ є вагінальні супозиторії (песарії).

З огляду на це створення нових вагінальних супозиторіїв (песаріїв) на основі синтетичної (ацикловір) і природної (ефірні олії чайного дерева та чебрецю) сировини для лікування герпесвірусної інфекції в гінекології є доцільним і актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ

«Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації 0114U000945), «Розробка й удосконалення складу і технології екстемпоральних лікарських препаратів» (номер державної реєстрації 0108U000376). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 10 від 25.06.2018 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є теоретичне й експериментальне обґрунтування складу, технології та методів контролю якості комбінованих вагінальних супозиторіїв (песаріїв) на основі синтетичної (ацикловір) і природної (ефірні олії чайного дерева та чебрецю) сировини для лікування герпесвірусної інфекції в гінекології.

Для реалізації визначеної мети необхідно виконати такі завдання:

- проаналізувати й узагальнити дані літератури щодо сучасного стану терапії ГГ, характеристики й асортименту препаратів у лікуванні герпесвірусної інфекції на вітчизняному фармацевтичному ринку і перспективи використання ефірних олій чайного дерева і чебрецю для лікування цієї патології;

- обґрунтувати загальну методологію створення комбінованих песаріїв противірусної та антибактеріальної дії на основі ацикловіру та ефірних олій;

- теоретично й експериментально обґрунтувати склад лікарського препарату у формі песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями чайного дерева і чебрецю на підставі комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних і мікробіологічних досліджень;

- розробити аптечну і промислову технологію песаріїв, а саме: метод приготування, технологічні режими й умови одержання песаріїв; вивчити їхню стабільність, умови зберігання і термін придатності; розробити технологічну інструкцію із приготування песаріїв і запровадити її у виробничу діяльність ТОВ «Аптека № 9», м. Харків; розробити фармацевтичне досє на препарат;

- розробити методики якісного та кількісного визначення АФІ запропонованого препарату; розробити методику визначення супровідних домішок ацикловіру в песаріях; установити показники якості песаріїв і розробити проект методик контролю якості (МКЯ);

- здійснити масштабування й апробацію технології у промислових умовах ПрАТ «Лекхім-Харків»;

- узагальнити результати біологічних досліджень розробленого лікарського препарату.

Об'єкти дослідження: ацикловір, ефірна олія чайного дерева, ефірна олія чебрецю, допоміжні речовини (лецитин, цетостеариловий спирт (ЦСС), моногліцериди дистильовані (МГД), твердий жир, Вітепсол), супозиторна маса, зразки песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями чайного дерева і чебрецю.

Предметом дослідження є наукові підходи до обґрунтування оптимального складу і раціональної технології супозиторіїв на основі ацикловіру й ефірних олій, розроблення методик контролю якості, установлення умов і терміну їхньої придатності, розроблення проектів технологічної та аналітичної документації.

Методи дослідження. Для виконання окреслених завдань були застосовані органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), фармакотехнологічні (визначення гомогенності, розпадання песаріїв, стійкості до руйнування тощо), фізико-хімічні (визначення рН, абсорбційна спектрофотометрія в УФ-області спектра, газова і рідинна хроматографія), біологічні (мікробіологічні і фармакологічні) методи дослідження. Статистичну обробку даних проводили згідно з вимогами ДФУ. Для висвітлення проблеми наукового обґрунтування технології песаріїв були використані методи ретроспективного, системного, порівняльного аналізу і безпосереднього вивчення.

Наукова новизна отриманих результатів. Запропоновано загальну методологію створення комбінованих лікарських препаратів у вигляді вагінальних супозиторіїв (песаріїв) на основі синтетичної (ацикловір) і природної (ефірні олії чайного дерева і чебрецю) сировини для лікування герпесвірусної інфекції в гінекології.

Уперше науково обґрунтовано і доведено протівірусну активність песаріїв із ацикловіром та ефірними оліями чайного дерева і чебрецю. На моделі герпетичної інфекції в мурчаків показано, що вони є інгібіторами репродукції вірусу герпесу II типу й ефективним профілактичним і лікувальним засобом.

На підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень уперше теоретично й експериментально обґрунтовано склад комбінованих песаріїв на основі ацикловіру та ефірних олій чайного дерева і чебрецю й розроблено раціональну технологію їх виготовлення. Встановлено критичні параметри технологічного процесу песаріїв: температура приготування й розливу ($35,0 \pm 1,0$)°C, час змішування і режим роботи змішувача (35–45 хв. або 15–25 хв. зі швидкістю 54 об/хв. або 150 об/хв. відповідно).

Уперше з використанням сучасних методів аналізу ЛЗ розроблено методики якісного та кількісного визначення ацикловіру й ефірних олій у песаріях методами спектрофотометрії (СФ) і газової хроматографії (ГХ) відповідно. Розроблено методику визначення супутніх домішок методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Експериментально встановлено стабільність розробленого препарату при зберіганні протягом двох років при температурі 8-15 °C у ПВХ-плівці.

Новизна дослідження захищена патентами України на винахід № 115476 і на корисну модель № 107464 «Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції».

Практичне значення отриманих результатів. Уперше створено й запропоновано для практичної медицини і фармації лікарський препарат у формі вагінальних супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції.

Розроблено і затверджено технологічну інструкцію з приготування супозиторіїв (песаріїв) з ацикловіром та ефірними оліями, яку впроваджено в роботу аптеки (ТОВ «Аптека № 9», м. Харків, акт від 17.04.2018 р.).

Технологію препарату масштабовано й апробовано в умовах промислового виробництва ПрАТ «Лекхім-Харків» (акти від 14.02.2018 р. та 21.02.2018 р.). Препарат включено до плану інноваційного розвитку ПрАТ «Лекхім-Харків» (акт від 20.02.2018 р.).

Теоретично обґрунтовано й поглиблено емпіричні положення приготування екстемпоральних прописів супозиторіїв (песаріїв) для лікування генітальної форми герпесвірусної інфекції. Підготовлено й опубліковано методичні рекомендації «Методологія фармацевтичної розробки супозиторіїв і песаріїв», затверджено ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 103 від 25.10.2017 р.) та Вченою радою НФаУ (протокол № 9 від 30.05.2018 р.).

Фрагменти роботи впроваджено в навчальний процес кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ (акт від 10.10.2018 р.), кафедри заводської технології ліків НФаУ (акт від 28.05.2018 р.), кафедри промислової фармації НФаУ (акт від 05.06.2018 р.), кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт від 26.09.2018 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт від 25.09.2018 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт від 09.04.2018 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автор разом із керівником сформулював мету, окреслив завдання, визначив методологію дослідження, запланував усі експериментальні роботи; здійснив інформаційний пошук та аналіз сучасних даних наукової літератури за обраним напрямом; дібрав оптимальний склад і розробив технологію препарату, методики контролю його якості; склав і оформив проект МКЯ, створив технологічну інструкцію на препарат; узагальнив результати експериментальних досліджень із вивчення специфічної активності запропонованих песаріїв; статистично опрацював, проаналізував і систематизував результати експериментальних досліджень.

Персональний внесок дисертанта в опублікованих наукових працях у співавторстві з Ю. В. Левачковою, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, Г. В. Зайченко, В. В. Черних вказано за текстом дисертації, а також в авторефераті у переліку фахових видань.

Науковці, з якими співпрацював здобувач під час написання наукових статей, захистили такі дисертації: Т. Г. Ярних: «Створення складів, розробка технології лікарських препаратів прополісу і їх дослідження» – дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук (1992 р.); В. М. Чушенко: «Дослідження в галузі полісахаридних препаратів» – дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук (1980 р.); Г. В. Зайченко: «Фармакологічне обґрунтування створення нового коректора репродуктивних функцій на основі глюкозаміну гідрохлориду» – дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук (2010 р.).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорені під час секційних і пленарних засідань на VIII З'їзді фармацевтів

України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук» (Київ, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.» (Львів, 2014); XXIII, XXIV, XXV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2016, 2017, 2018); IV Международной научно-практической конференции «21 век: Фундаментальная наука и технология» (North Charleston, USA, 2014); X Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю у фармації» (Харків, 2016); III Міжнародній конференції «Perspectives of Science and Education» (New York, USA, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 20 наукових праць, із них 7 статей у фахових виданнях (зокрема 2 в закордонних, в тому числі 1 у виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз), 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель, 1 методичні рекомендації та 10 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 185 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 149 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури (1 розділ), 4 експериментальних розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота містить 25 таблиць і 31 рисунок. Список використаних джерел літератури налічує 139 найменувань, із них 113 – кирилицею, 26 – латиницею. Кількість додатків – 14.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету, основні завдання дослідження, визначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі «Перспективи створення песаріїв – вагінальних супозиторіїв – для лікування герпетичної інфекції в гінекології»** висвітлено проблему лікування вірусних інфекцій у гінекології; подано характеристику препаратів протівірусної дії в гінекології, наведено їхні переваги і недоліки, детально розглянуто препарат ацикловір, який є «золотим стандартом» терапії герпесвірусних інфекцій; показано актуальність створення комбінованих лікарських препаратів на основі синтетичної (ацикловір) і природної (ефірні олії чайного дерева і чебрецю) сировини, а також доведено перспективність їхнього застосування завдяки фармакологічним властивостям широкого спектра дії.

У **другому розділі «Обґрунтування загальної концепції та методів дослідження. Об'єкти та методи досліджень»** аргументовано загальну методологічну концепцію створення вагінальних супозиторіїв (песаріїв) на основі синтетичної і природної сировини для лікування герпесвірусних інфекцій у гінекології; наведено характеристики діючих і допоміжних речовин, описано

фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біологічні методи досліджень, що були застосовані для оцінювання якості песаріїв.

У третьому розділі «Розробка складу і технології комбінованих песаріїв на основі ацикловіру та ефірних олій чайного дерева і чебрецю» наведено результати експериментальних досліджень із вибору АФІ, обґрунтовано кількість допоміжних речовин, вивчено сумісність компонентів, розроблено технологію виготовлення песаріїв, досліджено стабільність препарату, особливості масштабування процесу виробництва і визначення критичних параметрів технології комбінованих песаріїв.

Для створення песаріїв використовували субстанцію ацикловіру, яка виявляє протівірусні властивості і відповідає вимогам ДФУ 2.0. Зразки супозиторіїв (песаріїв) готували методом виливання на основі твердого жиру. Ацикловір у супозиторії вводили по типу суспензії. Концентрацію ацикловіру визначали на підставі досліджень антигерпетичної активності песаріїв із використанням вірусу герпесу II типу (на мурчаках) в лабораторії експериментальної хіміотерапії НАМ України ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського» під керівництвом професора С. Я. Рибалко.

Обрана ефективна концентрація ацикловіру – 5 %, що відповідає вмісту ацикловіру у топікальних препаратах, що виробляються фармпромисловістю у формі гелів і кремів.

Уведення ефірних олій чайного дерева і чебрецю до складу песаріїв зумовлене інфекціями, викликаними резистентними штамми герпесвірусної інфекції, а також мікст-інфекціями, зокрема, при супутній кандидозній інфекції. Крім того, олії забезпечують ефективну консервуючу дію.

Для мікробіологічних досліджень зразки супозиторіїв (песаріїв) готували методом виливання на основі твердого жиру, ефірні олії вводили в розплавлену основу за типом розчину при температурі не вище ніж 37 °С.

Таблиця 1

Антимікробна активність зразків песаріїв з ефірними оліями чайного дерева та чебрецю у співвідношенні (1:1)

Концентрація ефірних олій, (1:1), %	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
	Діаметри зон затримання росту, мм					
по 2,5	18,7±0,6	16,8±0,5	12,8 ±0,3	16,2 ±0,5	17,2±0,5	14,2 ± 0,5
по 5,0	22,7±0,4	18,2±0,4	12,8 ±0,3	21,3 ±0,4	21,2±0,3	14,7 ± 0,5
по 7,5	21,8±0,3	18,5±0,4	13,0±0,3	21,1 ±0,4	22,2±0,3	14,9 ± 0,5

Примітка: n=5; P=95 %

Вивчення антибактеріальних властивостей досліджуваних зразків песаріїв з ефірними оліями проводили в лабораторії біохімії мікроорганізмів і живильних середовищ ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова» АМН

України під керівництвом доцента Т. П. Осолодченко. Концентрацію ефірних олій чайного дерева і чебрецю у дослідних зразках обґрунтовували на підставі даних літератури. Вміст кожної ефірної олії варіював від 2,5 % до 7,5 % (табл. 1). Дані таблиці 1 вказують на те, що найбільш раціональною концентрацією ефірних олій у складі досліджуваних песаріїв є концентрація по 5 % кожної.

На наступному етапі дослідження визначено вплив емульгаторів на фармакотехнологічні показники песаріїв. Емульгатори додавали для змішування гідробної та гідрофільної фаз песаріїв. Як емульгатори використовували лецитин, ЦСС і МГД. Готували модельні зразки песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями. Для приготування зразків № 1 і № 3 (табл. 2) лецитин замочували у воді очищеній, підігрітій до 30 ± 1 °С протягом 20 хв. до одержання однорідної емульсії, змішували з подрібненим ацикловіром, потім із розплавленою супозиторною основою, до якої були введені ефірні олії.

Таблиця 2

Склад модельних зразків песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями

Назва компонента	Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3	Зразок № 4	Зразок № 5	Зразок № 6
Кількість						
Ацикловір, г	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150
Ефірна олія чайного дерева, г	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150
Ефірна олія чебрецю, г	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150
Вода очищена, мл	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Лецитин, г	0,15	—	0,15	—	—	—
ЦСС, г	—	0,15	—	0,15		
МГД, г					0,15	0,15
Твердий жир, г	до 3,0	—	—	до 3,0	до 3,0	
Вітепсол, г	—	до 3,0	до 3,0	—	—	до 3,0

Зразки № 2, №4, №5, №6 готували шляхом подрібнення ацикловіру, змішування його з водою очищеною, підігрітою до 30 ± 1 °С, емульгатори ЦСС і МГД розплавляли, змішували з ацикловіром, потім із розплавленою супозиторною основою, що містила ефірні олії.

Для визначення фармакотехнологічних показників модельних зразків вивчали однорідність, стійкість до руйнування, температуру плавлення. Здійснений аналіз засвідчує, що зразки песаріїв № 1 та № 3 за вказаними показниками відповідають вимогам ДФУ 2.0.

Зразки песаріїв № 2, № 4, № 5 і № 6, за умови використання ЦСС і МГД як емульгаторів, стають однорідними, але не відповідають вимогам ДФУ за іншими показниками (табл. 3).

**Результати вивчення фармакотехнологічних показників
досліджуваних зразків пес аріїв**

Номер зразка	Однорідність	Стійкість до руйнування, кг	Температура плавлення, °С
1	однорідні	2,3	35,1
2	однорідні	Нижче за 1,1	—
3	однорідні	2,2	35,3
4	однорідні	нижче за 1,1	—
5	однорідні	нижче за 1,2	—
6	однорідні	нижче за 1,2	—

Тобто, вимогам ДФУ 2.0 відповідають супозиторії виготовлені на основах твердого жиру і Вітепсолу з використанням лецитину в якості емульгатору.

Для оцінювання фармацевтичної доступності песаріїв використовували тест «Розпадання» згідно з ДФУ 2.0 із використанням «Прилад PTS 3Е для визначення розпадання супозиторіїв Farma Test». Як середовище використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої при температурі 37 °С. Проби відбирали кожні 5, 10, 15, 20 та 30 хвилин. Кількісне визначення ацикловіру проводили спектрометричним методом за довжини хвилі (265 ± 2) нм, як еталон використовували стандартний зразок ацикловіру (рис. 1).

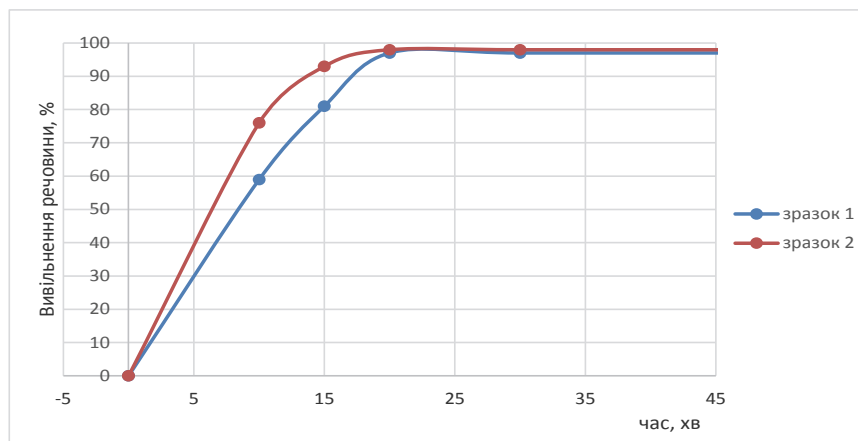


Рис. 1 Кінетика вивільнення ацикловіру (G, %) зі зразків песаріїв з ацикловіром і лецитином на основі Вітепсолу (2) і твердого жиру (1)

До складу супозиторіїв (песаріїв) входить лецитин, присутність якого підвищує спроможність гідрофобної основи поглинати воду. З огляду на це ми дослідили осмотичну активність песаріїв методом рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану.

Для створення умов, які відповідають до умовам застосування препарату, досліди проводили при температурі 37 ± 1 °С із використанням термостата ТС-80М-2. Абсорбція рідини відбувається рівномірно й повільно протягом 24 годин і складає близько 16–17 % від маси песарію, що дозволяє віднести їх до препаратів із низькою осмотичною активністю і прогнозувати, що вони не виявлятимуть подразнювального впливу на слизову піхви (рис. 2).

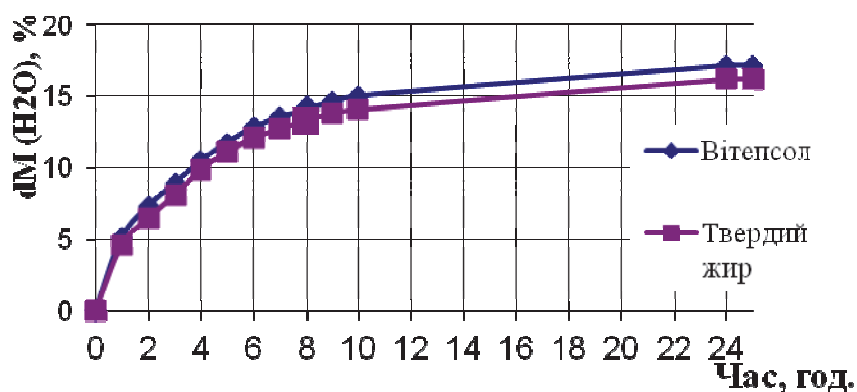


Рис. 2 Залежність осмотичної активності песаріїв від складу основи

Проведені дослідження довели, що як супозиторну основу для песаріїв з ацикловіром і ефірними оліями можна використовувати як твердий жир, так і Вітепсол. Як основу для промислового виготовлення песаріїв з ацикловіром і ефірними оліями ми рекомендуємо використовувати твердий жир, оскільки це вигідно з погляду економічності. В аптечній мережі для виготовлення песаріїв доцільно використовувати як твердий жир, так і Вітепсол.

Відповідно до вимог ДФУ для запобігання мікробній контамінації в процесі зберігання вагінальні лікарські засоби повинні мати ефективні консервуючі властивості (табл.4).

Таблиця 4

Ефективність антимікробної консервуючої дії песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями

Експозиція	Вимоги ДФУ (критерій А)		Логарифм зменшення числа мікроорганізмів (КУО/мл)			
	Кількість бактерій КУО/мл Log зменшення	Кількість грибів КУО/мл Log зменшення	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	<i>Asperillus niger</i> ATCC 16404
Мікробне навантаження	10 ⁶	10 ⁶	5,74	5,74	5,74	5,39
Первинний посів Log	—	—	0,05	0,05	1,05	1,05
2 доби	2	—	2,2	2,09	2,35	2,2
7 діб	3	—	3,57	3,2	3,57	3,57
14 діб	—	2	НВ	НВ	НВ	3,7
28 діб	НЗ	НЗ	НВ	НВ	НВ	НВ

Примітка: * НЗ – мікроорганізми не збільшуються; *НВ – мікроорганізми або гриби не виділяються.

МБЧ песаріїв забезпечується завдяки введенню до їх складу антимікробних консервантів або завдяки консервуючим властивостям активних інгредієнтів і належним умовам виробництва.

Результати проведених досліджень уможливають такий висновок: за ефективністю антимікробної консервуючої дії стосовно бактерій і грибів песарії відповідають вимогам ДФУ (критерій «А»). Отже, наявність у песаріях ефірних олій забезпечує необхідну ефективність антимікробної консервуючої дії, що дозволило не вводити до складу песаріїв антимікробний консервант.

Із метою визначення сумісності АФІ у складі супозиторіїв був визначений їхній якісний і кількісний вміст і наявність супровідних домішок ацикловіру у зразках, що зберігались у воцаних капсулах протягом трьох місяців, та свіжовиготовлених зразках. Ідентифікацію і кількісне визначення ацикловіру у песаріях проводили методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області спектра за довжині хвилі (265 ± 2) нм.

Спектри поглинання і кількісний вміст ацикловіру в досліджуваних розчинах песаріїв свіжовиготовлених зразків і після зберігання зразків протягом трьох місяців наведені на рисунку 3 і в таблиці 5.

Додаткові максимуми на спектрах не спостерігалися. Кількісний вміст відповідає закладеним межам. Це свідчить про те, що фізико-хімічна взаємодія між ацикловіром і компонентами складу не відбувається.

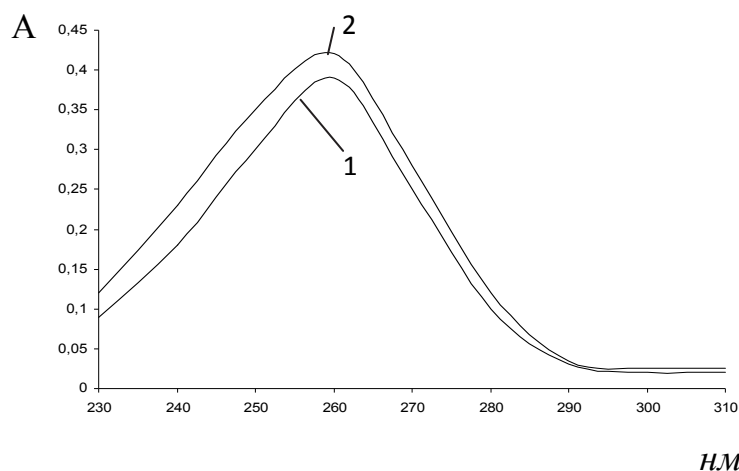


Рис. 3 Спектри поглинання розчинів ацикловіру зі свіжовиготовлених зразків песаріїв (1) і після зберігання зразків протягом трьох місяців (2)

Таблиця 5

Кількісне визначення ацикловіру в песаріях

Номер серії	Дата аналізу	Вміст ацикловіру в песарії, г (від 0,135 г до 0,165 г)	Висновки	Термін зберігання, міс.
010915	15.09.15	0,153	придатний	первинний
	14.12.15	0,157	придатний	3 міс.

Супровідні домішки в субстанції ацикловір визначали методом ВЕРХ. На хроматограмі випробовуваного розчину ацикловіру, крім піку ацикловіру, відповідно до вимог ДФУ 2.0 ідентифіковано пік гуаніну – не більше ніж 0,7 % (рис. 4).

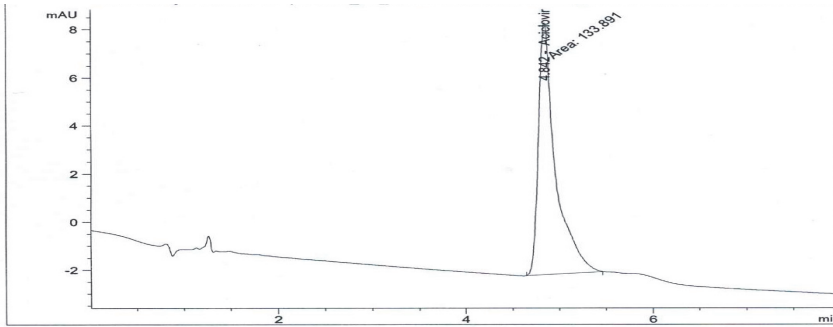


Рис. 4 Хроматограма свіжовиготовленого розчину ацикловіру

Свіжовиготовлені зразки супозиторіїв і зразки, що зберігалися впродовж трьох місяців, аналізували на наявність супровідних домішок методом ВЕРХ (рис. 5, 6).

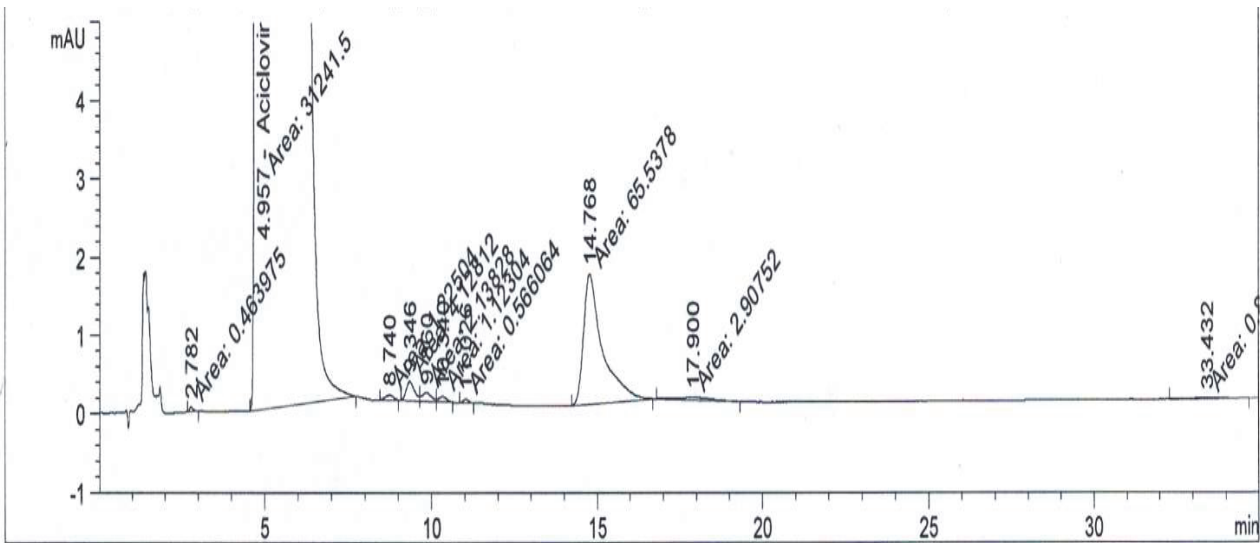


Рис. 5 Хроматограма розчину ацикловіру зі зразків супозиторіїв одразу після приготування

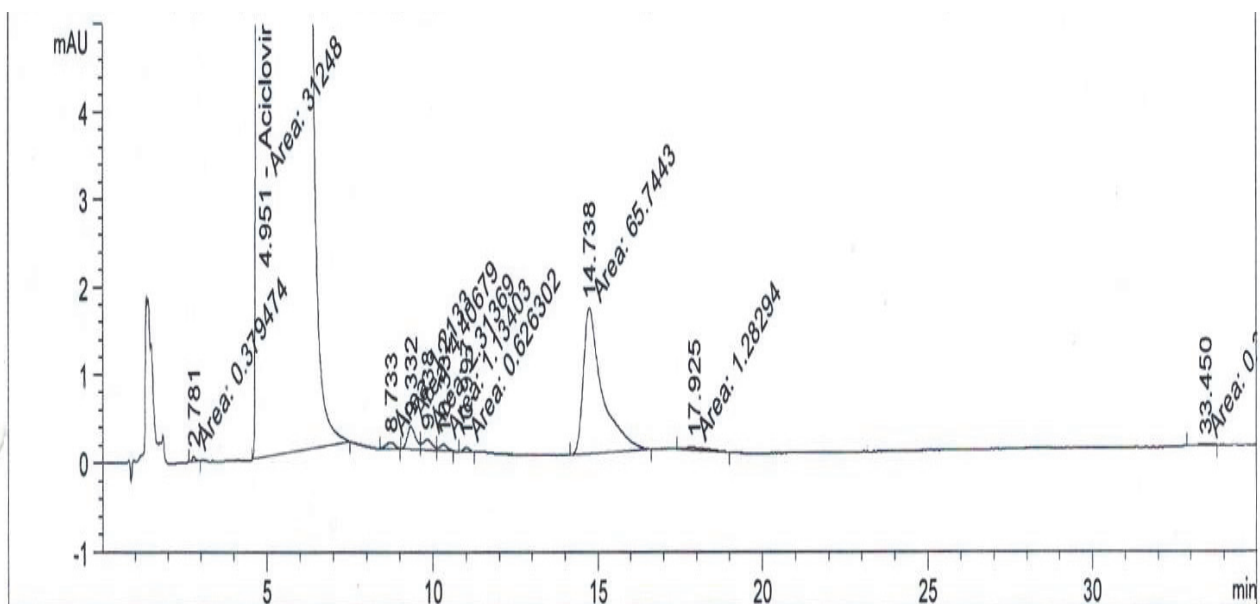


Рис. 6 Хроматограма розчину ацикловіру зі зразків супозиторіїв, які зберігали протягом трьох місяців

На хроматограмі досліджуваних розчинів ацикловіру, зі зразків свіжовиготовлених супозиторіїв і тих, що зберігали упродовж трьох місяців, виявлені додаткові піки, які вказують на супровідні домішки, наявність і процент яких не перевищує вимоги, регламентовані ДФУ 2.0 (гуаніну не більше ніж 0,7 %, не більше за 0,5 % окремої домішки або не більше ніж 1,5 % суми домішок).

Ефірні олії чайного дерева та чебрецю в супозиторіях ідентифікували й визначали методом газової хроматографії (ГХ). Методика розроблена під керівництвом старшого наукового співробітника О. А. Зінченка. Для визначення ефірних олій чайного дерева і чебрецю, а також супровідних домішок у супозиторіях як розчинник використовували циклогексан; умови екстрагування та детектування дібрані відповідно до вимог ДФУ 2.0. (рис. 7, 8).

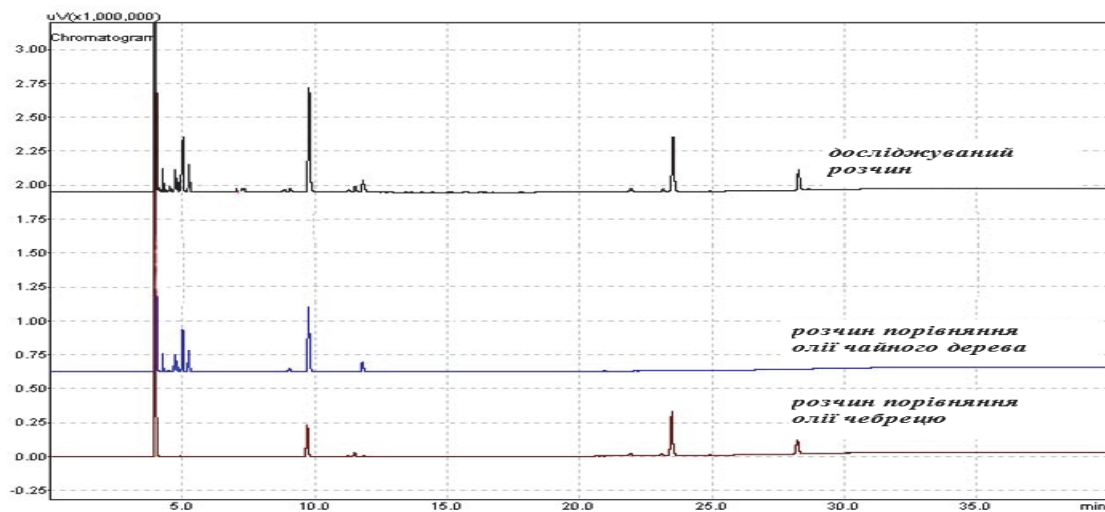


Рис. 7 Хроматограма розчинів СЗ 1,2 терпен-4-ол (ефірна олія чайного дерева) і СЗ тимолу (ефірна олія чебрецю) та ефірних олій чайного дерева й чебрецю зі свіжовиготовлених супозиторіїв

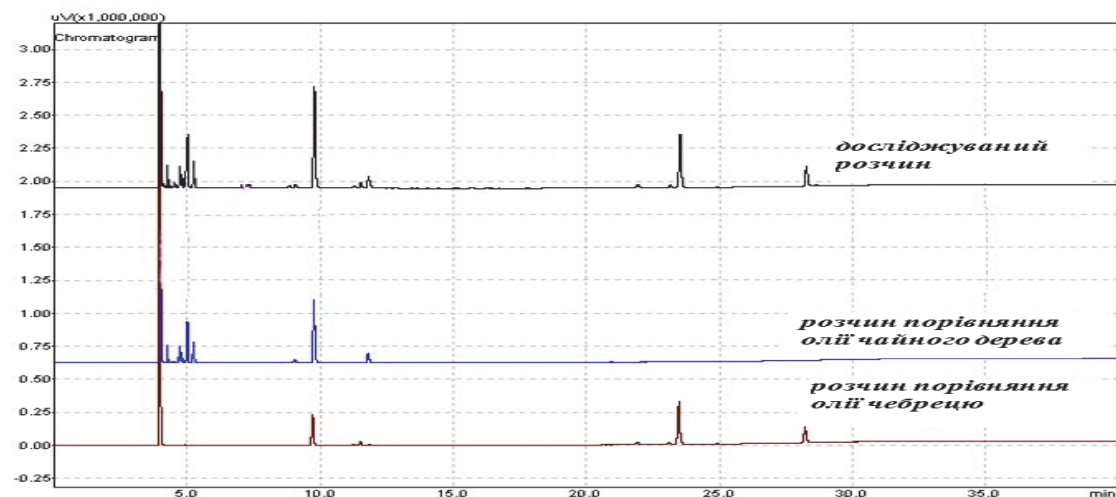


Рис. 8 Хроматограма розчинів СЗ 1,2 терпен-4-ол (ефірна олія чайного дерева) і СЗ тимолу (ефірна олія чебрецю) та ефірних олій чайного дерева й чебрецю із супозиторіїв після зберігання протягом трьох місяців

На хроматограмі свіжовиготовленого зразка розчину ефірних олій чайного дерева та чебрецю із супозиторіїв та розчину зразка ефірних олій чайного дерева та

чебрецю із супозиторіїв після зберігання протягом трьох місяців додаткові піки не виявлені.

У результаті комплексного застосування фізико-хімічних і фармакотехнологічних методів дослідження встановлено, що діючі речовини супозиторіїв не взаємодіють. Даний склад захищено патентами України: на винахід № 115476 та на корисну модель № 107464 «Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції». Наведемо склад одного песарія (г):

Ацикловір	0,150
Ефірна олія чайного дерева	0,150
Ефірна олія чебрецю	0,150
Лецитин	0,15
Вода очищена	0,5 мл
Твердий жир	до 3,0

Технологію супозиторіїв (песаріїв) розробляли з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ й допоміжних речовин, їхньої маси та існуючого технологічного обладнання.

Із фізико-хімічного погляду склад песаріїв являє собою комбіновану гетерогенну систему: ефірні олії розчиняються в гідрофобній основі, утворюючи розчин. Твердий жир розплавляли при температурі 34–36 °С і до напівохолодженої супозиторної маси додавали ефірні олії, змішували до однорідності.

За даними ДФУ 2.0, ацикловір «мало розчинний у воді *P*». Експериментальні дослідження показали, що розчинність ацикловіру покращується у воді, підігрітій до 30±1 °С. Із метою покращення умов розчинності ацикловіру запропонована додаткова стадія – подрібнення протягом 5 хвилин.

Лецитин замочували у воді очищеній, підігрітій до 30±1 °С протягом 20 хвилин до одержання однорідної емульсії, змішували з подрібненим ацикловіром, додавали частинами розплав основи з ефірними оліями, змішували до однорідності й розливали в підготовлені форми.

Зовнішній вигляд супозиторної маси оцінювали через кожні 5 хвилин після початку досліду за допомогою мікроскопа із цифровою камерою. Установлено також, що подрібнення ацикловіру і змішування його з емульсією лецитину дозволяє зменшити ступінь дисперсності його часток до 5–10 мкм.

На основі даних літератури встановлено, що ацикловір термостійка речовина, ефірні олії є відносно термостійкими при температурі не вище за 40 °С. Для визначення оптимальної температури виробничого процесу й дозування супозиторної маси, швидкості і часу змішування вивчали реопараметри песаріїв у межах 31–38 °С. При температурі 31 °С супозиторна маса тверда, при підвищенні температури від 31 до 34 °С значення структурної в'язкості досліджуваної супозиторної маси зменшується приблизно в 7 разів: вона стає в'язкою масою. При підвищенні температури до 35 °С і вище супозиторна маса стає рідкою і має дуже низькі реопараметри (рис. 9).

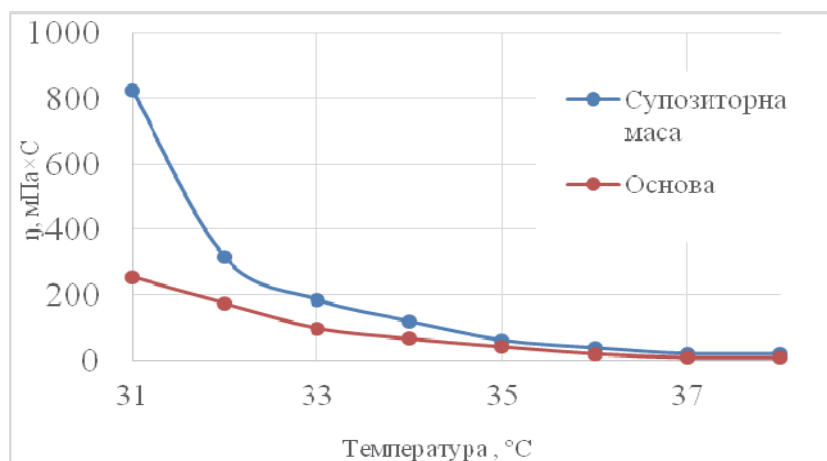


Рис. 9 Залежність структурної в'язкості супозиторної маси песаріїв (1) і основи (2) від температури

Технологія приготування песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями в умовах аптек викладений у технологічній інструкції і складається зі стадій підготовчих робіт, основного технологічного процесу й пакування готового продукту. Для виготовлення песаріїв в умовах аптек проводили визначення зворотного коефіцієнта заміщення ацикловіру. Фармакотехнологічні показники якості песаріїв, виготовлених в аптечних умовах, наведені в табл. 6.

Таблиця 6

Фармакотехнологічні показники песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями чайного дерева і чебрецю

Опис	Температура плавлення, °C	Однорідність	Час повної деформації, хв	Час розпадання, хв	pH
Песарії світло-коричневого кольору	Не більше ніж 37	На зрізі не повинно бути краплень. Допускається наявність повітряного стрижня	Не більше ніж 15	Не більше ніж 30	4,00 – 6,00
Відповідають	35,3	Відповідають	12,8	23	4,95

Важливим показником якості супозиторіїв (песаріїв) є однорідність супозиторної маси. Ми вивчали залежність гомогенності супозиторної маси при температурі $(35,0 \pm 1,0)^\circ\text{C}$ від часу змішування.

У результаті проведених досліджень встановлено, що при змішуванні із частотою обертання 54 об/хв протягом 35–45 хв і частотою 150 об./хв упродовж 15–25 хвилин супозиторна маса стає однорідною, має рівномірний колір – світло-коричневий, – і досягається рівномірний розподіл ацикловіру. Це дало можливість

розробити технологію комбінованих песаріїв на основі природної та синтетичної сировини (рис. 10).

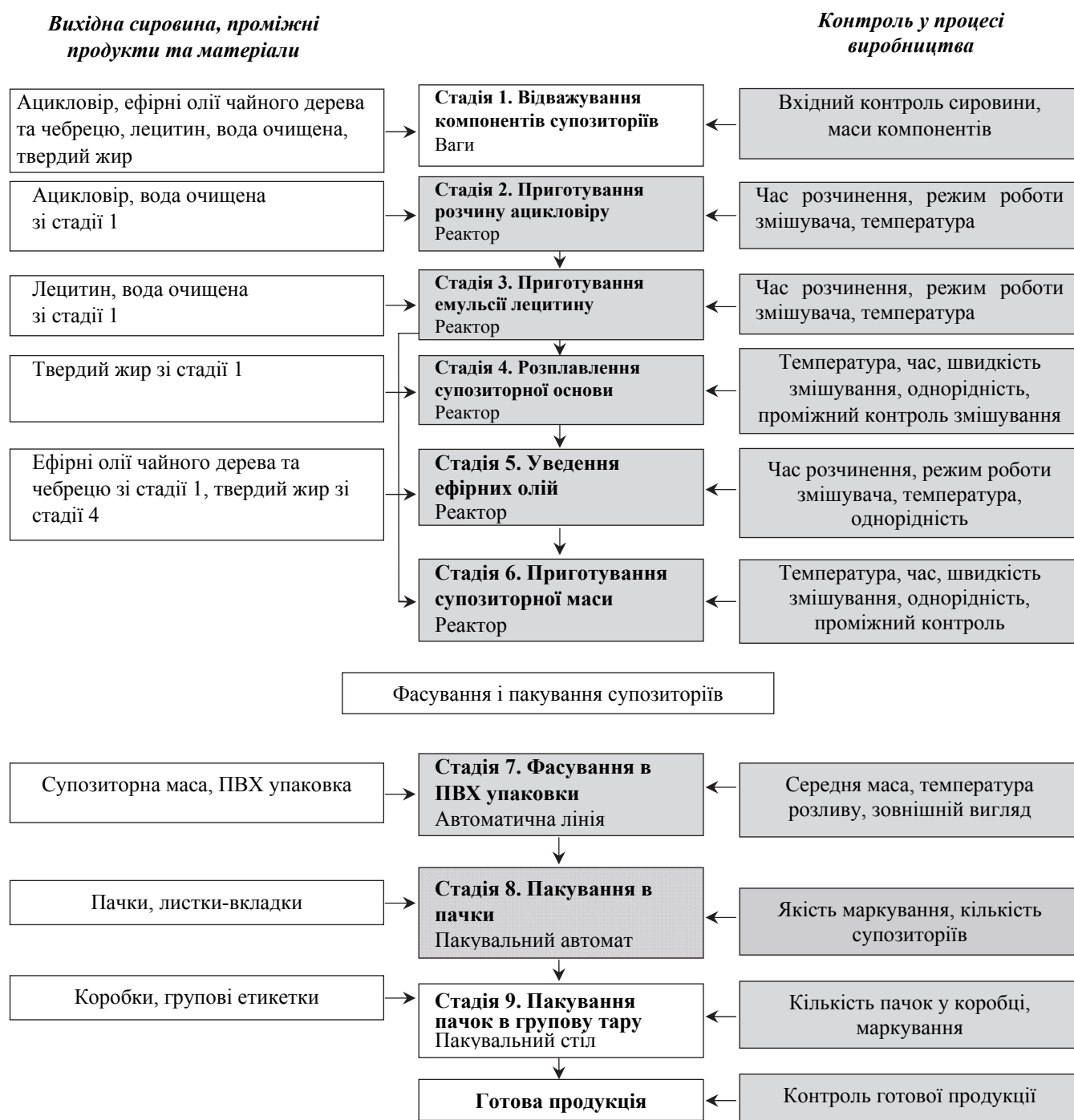


Рис. 10 Технологічна схема виробництва супозиторіїв з ацикловіром та ефірними оліями чайного дерева й чебрецю

Контроль критичних параметрів здійснювали відповідно до проекту технологічного регламенту. В процесі масштабування технології проведено вивчення показників якості серії дослідно-промислового зразка песаріїв. Дослідження засвідчили, що кількісний вміст ацикловіру й ефірних олій і сума супровідних домішок ацикловіру в дослідно-промисловому зразку песаріїв

відповідає вимогам проекту МКЯ, розробленого згідно з вимогами ДФУ 2.0 (табл. 7).

Таблиця 7

Показники якості пес аріїв з ацикловіром та ефірними оліями чайного дерева й чебрецю

Найменування розд.	Допустимі межі	Результати аналізу
Опис	Песарії тверді, однодозові, світло-коричневого кольору, зі специфічним запахом	Песарії тверді, однодозові, світло-коричневого кольору, зі специфічним запахом
Ідентифікація <i>Ацикловір</i> <i>Олія чайного дерева</i> <i>Олія чебрецю</i>	УФ-спектр поглинання випробовуваного розчину повинен мати максимум за довжини хвилі (265±2) нм. На хроматограмі випробовуваного розчину піки і час досліджуваного розчину повинні збігатися з піками і часом розчинів порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину піки і час досліджуваного розчину повинні збігатися з піками й часом утрим. розчинів порівняння	УФ-спектр поглинання випробовуваного розчину має максимум за довжини хвилі (265±2) нм. На хроматограмі випробовуваного розчину піки і час досліджуваного розчину збігаються з піками і часом розчинів порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину піки і час досліджуваного розчину збігаються з піками та часом утрим. розчину порівняння
рН	Від 4.0 до 6.0	5,20±0,05
Однорідність	На повздовжньому зрізі вкраплення не спостерігаються. Допускається наявність повітряного стрижня	На повздовжньому зрізі вкраплення не спостерігаються. Наявний повітряний стрижень
Середня маса, г	Від 2,85 до 3,15	2,95±0,05
Час розпадання, хв	Не більше ніж 30	15
Супровідні домішки, %	Не більше ніж 0,7 в перерахунку на гуанін; не більше за 1,0 суми домішок	Відповідає
Кількісний вміст в 1 песарії, г <i>Ацикловіру</i> <i>Чайного дерева олії (терпен-4-ол)</i> <i>Чебрецю олії (тимол)</i>	Від 0,135 до 0,165 Не менше 0,038 Від 0,045 до 0,069	0,156±0,004 0,052±0,002 0,061±0,002

У четвертому розділі «Вивчення фізико-хімічних властивостей і стандартизація песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями» наведені результати досліджень із розроблення МКЯ препарату, методики оцінювання супровідних домішок і виявлення його стабільності. Для ідентифікації та кількісного визначення ацикловіру у складі супозиторіїв (песаріїв) як метод постадійного контролю ми обрали спектрофотометричний метод як найбільш простий, доступний для виконання як в аптечних, так і в промислових умовах.

Ми вивчили спектральні характеристики розчинів ацикловіру в таких розчинниках: *0.1 М розчині кислоти хлористоводневої Р* і *0.1 М розчині натрію гідроксиду Р*. Спектр поглинання ацикловіру в *0.1 М розчині кислоти хлористоводневої Р* ($\text{pH } 1.24 \pm 0.05$) характеризується однією вузькою смугою поглинання, із максимумом поглинання за довжини хвилі (256 ± 2) нм і наявністю «перегину» в області (280 ± 2) нм (рис. 10). При збільшенні рН розчинів ацикловіру спостерігається батохромний зсув максимуму поглинання. При рН (12.30 ± 0.05) спектр поглинання ацикловіру в *0.1 М розчині натрію гідроксиду Р* характеризується максимумом поглинання за довжини хвилі (265 ± 2) нм, і відбувається розширення смуги поглинання (рис. 11).

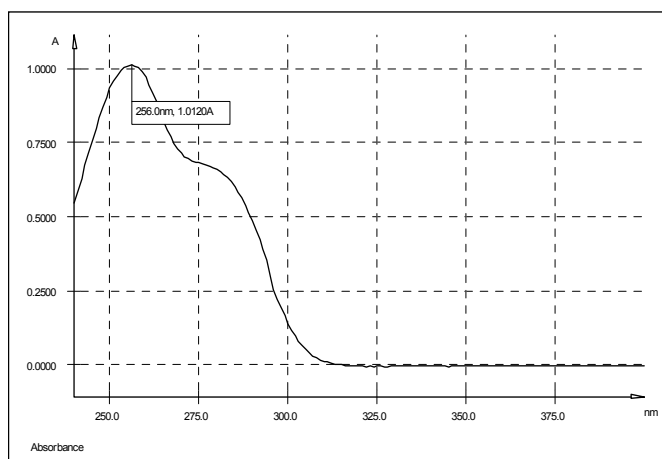


Рис. 10 Спектр поглинання ацикловіру (2.5×10^{-5} г/мл) в *0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р*

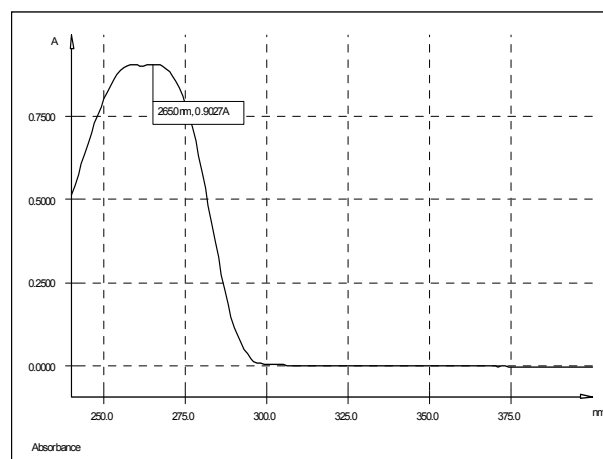


Рис. 11 Спектр поглинання ацикловіру (2.5×10^{-5} г/мл) в *0.1 М розчині натрію гідроксиду Р*

У процесі досліджень дібрано розведення ацикловіру; встановлено концентраційний діапазон розчинів, при якому дотримується лінійна залежність; визначено час стабільності розчинів; показано, що оптична густина речовин, які входять до складу песаріїв, не впливає на оптичну густину ацикловіру. Вміст ацикловіру в супозиторії складає 0,150 г. З урахуванням процента відхилення в масі (5 %) і похибки аналізу (10 %), вміст ацикловіру в 1 песарії повинен перебувати в межах від 0,135 г до 0,165 г.

Вміст ефірних олій чайного дерева та чебрецю в 1 песарії розраховували в перерахунку на терпін-4-ол та тимол, яких з урахуванням процента відхилення в масі ((5 %) і похибки аналізу (10 %), повинно бути не менше 0,038 г та від 0,045 г до 0,069 г відповідно.

Із метою встановлення терміну придатності розроблених комбінованих супозиторіїв їхні зразки зберігали в контурних чарункових упаковках із ПВХ-плівки при температурі від 8°C до 15°C та аналізували за всіма показниками МКЯ. З'ясовано, що якість песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями залишається стабільною при зберіганні з урахуванням всіх досліджуваних факторів протягом 27 місяців (двох років 3 місяців) при температурі 8–15°C (холодне або прохолодне місце), що дозволяє визначити термін придатності песаріїв – 2 роки.

Результати дослідження мікробіологічної чистоти песаріїв дозволили встановити їхню відповідність вимогам критерію «А» згідно ДФУ 2.0 до вагінальних лікарських засобів.

У п'ятому розділі «Вивчення специфічної активності песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями» подано узагальнені результати фармакологічних досліджень АФІ вагінальних супозиторіїв (песаріїв) з ацикловіром та ефірними оліями. Дослідження проводили на базі лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського» Національної академії медичних наук України (м. Київ) під керівництвом професора С. Л. Рибалки.

Для ацикловіру та ефірних олій визначали цитотоксичну концентрацію (CC₅₀) й ефективну дозу (ЕД₅₀), а також їхній хіміотерапевтичний індекс (IS). Уперше вивчено антигерпетичну активність вагінальних супозиторіїв (песаріїв) для лікування генітальної форми герпесвірусної інфекції *in vitro* та *in vivo* на мурчаках.

На підставі комплексу експериментальних досліджень встановлено, що створений препарат є активним інгібітором репродукції вірусу герпесу II типу та ефективним профілактичним і лікарським засобом на експериментальній моделі герпетичної інфекції геніталіїв у мурчаків. Упровадження у фармацевтичну практику запропонованого комбінованого препарату у формі вагінальних супозиторіїв (песаріїв) дозволить розширити асортимент наявних лікарських засобів для лікування різних проявів генітальної герпесвірусної інфекції.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Уперше теоретично й експериментально обґрунтовано й розроблено для практичної медицини оригінальний комбінований препарат у вигляді супозиторіїв (песаріїв) з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю для профілактики й лікування генітального герпесу II типу.

1. Вивчено й узагальнено теоретичні дані щодо сучасного стану терапії вірусу генітального герпесу на вітчизняному ринку, визначено перспективи і методологію створення комбінованих песаріїв на основі синтетичної – ацикловір і природної сировини – ефірних олій чайного дерева і чебрецю. Обґрунтовано комбінацію та концентрацію діючих речовин у розроблюваному препараті.

2. На підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біологічних досліджень обґрунтовано склад комбінованих песаріїв: ацикловіру – 0,150 г, чайного дерева олії – 0,150 г, чебрецю олії – 0,150 г в 1 песарію вагою 3,0 г. Як допоміжні речовини обрано лецитин і твердий жир. За допомогою методів СФ, ГХ і ВЕРХ доведено сумісність АФІ з допоміжними речовинами.

3. Розроблено спосіб отримання песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями в аптечних і промислових умовах. Установлено критичні параметри технології: оптимальна температура приготування $35,0 \pm 1,0$ °C, час змішування і швидкість обертів змішувача 54 об/хв або 150 об/хв і 35–45 хв. або 15–25 хв відповідно.

4. Розроблено методики ідентифікації й кількісного визначення ацикловіру методом СФ та супровідних домішок методом ВЕРХ. Визначено показники якості песаріїв і встановлено умови й термін придатності препарату в блістерах із ПВХ – 2 роки при зберіганні в сухому місці при температурі 8–15°C, розроблено проект МКЯ.

5. Розроблено технологічну інструкцію щодо виготовлення песаріїв з ацикловіром і ефірними оліями в умовах аптеки ТОВ «Аптека № 9», м. Харків, (акт від 17.04.2018 р.). Проведено масштабування, апробацію технології та напрацювання серії препарату на промисловій ділянці заводу ПрАТ «Лекхім-Харків» (акт від 14.02.2018 р.). Препарат внесено до плану інноваційного розвитку ПрАТ «Лекхім-Харків» (акт від 20.02.18 р.).

6. Узагальнено дані мікробіологічних і фармакологічних досліджень. Уперше доведено протівірусну активність комбінованих песаріїв на основі ацикловіру та ефірних олій чайного дерева й чебрецю. Проведені дослідження протигерпетичної активності песаріїв показали, що вони є активними інгібіторами репродукції ВПГ II типу та ефективним профілактичним і лікувальним препаратом на експериментальній моделі герпетичної інфекції геніталіїв у мурчаків.

7. Новизну досліджень підтверджено патентом України на винахід № 115476 і патентом України на корисну модель № 107464 «Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції».

8. Фрагменти роботи запроваджено в наукову роботу й навчальний процес низки закладів вищої освіти України медичного і фармацевтичного профілю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в наукових фахових виданнях

1. Levachkova Yu. V., Yarnykh T. G., Litvinova O. M. Antivirals: today and the prospects of development in Ukraine. *Український біофармацевтичний журнал*. 2014. № 6(35). С. 18-22. (Особистий внесок – участь в аналізі літератури, вивченні асортименту протівірусних препаратів, підготовці статті).
2. Левачкова Ю. В., Литвинова А. Н., Ярних Т. Г., Чушенко В. Н. К вопросу создания лекарственных препаратов с эфирными маслами для лечения генитального герпеса в гинекологии / *Фармація Казахстану*. 2015. № 1. С. 40-44. (Особистий внесок – участь в аналізі літератури, вивченні асортименту лікарських засобів із ефірними оліями, підготовці статті).
3. Levachkova Yu. V., Yarnykh T. G., Litvinova O. M., Chushenko V. M. Spectrophotometric determination of acyclovir in the suppository / *Der Pharma Chemica*. 2016. № 8(2). Р. 356-360. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).

4. Litvinova O., Levachkova Ju., Zaichenko A., Chernykh V., Chushenko V. Development of combined composition pessaries for genital herpes treatment. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2017. № 2(6). С. 42-47. (Особистий внесок – участь у проведенні експерименту, обробці результатів та підготовці статті).
5. Litvinova O. M., Levachkova Yu. V., Chushenko V. M. Development of the laboratory technology of the combined pessaries with acyclovir and essential oils. *Вісник фармації*. 2017. № 3(91). С. 28-33. (Особистий внесок – участь у проведенні експерименту, обробці результатів та підготовці статті).
6. Літвінова О. М., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М. Визначення показників якості та вивчення стабільності песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2017. № 3(51). С. 14-19. (Особистий внесок – участь у проведенні експерименту, обробці результатів та підготовці статті).
7. Літвінова О. М., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М. Визначення критичних параметрів контролю технологічного процесу песаріїв з ацикловіром і ефірними оліями на промисловому підприємстві. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017- Том 3, № 4. С. 59-63. (Особистий внесок – участь у проведенні експерименту, обробці результатів та підготовці статті).

Патенти

8. Левачкова Ю. В., Літвінова О. М., Черних В. В., Зайченко Г. В., Сініцина О. С., Чушенко В. М. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції : пат. 107464 України на корисну модель: МПК А61К31/522. № u 2015 11570 ; заявл. 23.11.15 ; опубл. 10.06.16, Бюл. № 11. (Особистий внесок – участь в аналізі літератури, проведенні експерименту та підготовці заявки на патент).
9. Левачкова Ю. В., Літвінова О. М., Черних В. В., Зайченко Г. В., Сініцина О. С., Чушенко В. М. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції : пат. 115476 України на винахід: МПК А61К 31/522. № а 2015 11571 ; заявл. 23.11.15 ; опубл. 10.11.17, Бюл. № 21. (Особистий внесок – участь в аналізі літератури, проведенні експерименту та підготовці заявки на патент).

Методичні рекомендації

10. Методологія фармацевтичної розробки супозиторіїв і песаріїв : методичні рекомендації / О. М. Літвінова, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, Ю. В. Левачкова – Х. : НФаУ, 2018. – 31 с.

Тези доповідей

11. Литвинова А. Н., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М. Разработка методики количественного определения ацикловира в суппозиториях с ацикловиром и маслами. *Управління якістю в фармації*: матеріали Х наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 20 трав. 2016 р. Х.: НФаУ, 2016. С. 109.
12. Левачкова Ю. В., Літвінова О. М. Вивчення асортименту протівірусних препаратів в Україні. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. І Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції, Харків, 7-8 листоп. 2014 р. Х. : НФаУ, 2014. С. 108.

13. Левачкова Ю. В., Літвінова О. М. Аналіз ринку вітчизняних противірусних препаратів в залежності від виробника. *Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук*: зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. досліджень представників мед. наук, Київ, 6-7 черв. 2014 р. К., 2014. С. 93-94.
14. Левачкова Ю. В., Літвінова О. М. Перспективи створення противірусного засобу у формі супозиторіїв. *Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.* : зб. тез наук. робіт міжнар. наук.-практ. конф., Львів, 30-31 трав. 2014 р., Львів, 2014. С. 87-88.
15. Levachkova Yu. V., Litvinova O. M., Zaychenko G. V. Relevance of development of new pessaries for comprehensive treatment of genital herpes. *21 век: Фундаментальная наука и технология*: зб. матеріалів IV междун. науч.-практ. конф., North Charleston, USA, 16-17 июня 2014 г. North Charleston, 2014. Т. 2. С. 136-137.
16. Litvinova A. M., Levachkova Yu. V., Chushenko V. M. Studies in developing drugs for treatment of genital herpes. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали XXIII міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, Харків, 21 квіт. 2016 р. Х. : НФаУ, 2016. С. 279.
17. Ярних Т. Г., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М., Літвінова О. М. Дослідження в області розробки лікарських засобів для лікування генітального герпесу. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, Харків, 13-16 верес. 2016 р. : у 2 т. Т.1. Х. : НФаУ, 2016. С. 303.
18. Litvinova O. M., Levachkova Yu.V., Chushenko V. N. The choice of active substances for development of combined pessaries for genital herpes therapy. *Topical issues of new drugs development* : abstracts of XXIV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, vol. 1, Kharkiv, April 20, 2017. Kharkiv : NUPh, 2017. P. 266.
19. Litvinova O. N. Approbation of industrial technology of pesaries with acyclovir and essential oils of tea tree and thyme / Scientific supervisors: assoc. prof. Levachkova Yu.V., assoc. prof. Chushenko V. N. *Topical issues of new drugs development*: abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, v. 1. April 18-20, 2018. Kharkiv : NUPh, 2018. P. 172-173.
20. Litvinova O.M, Yarnykh T.G., Levachkova Yu.V., Chushenko V.M. Development of combined drug based on synthetic and natural raw materials in the form of suppositories (pessaries) for the treatment of genital herpes. 3rd International youth conference "*Perspectives of Science and Education*" (July 6, 2018) SLOVO/WORD, New York, USA. 2018. P. 199 - 208.

АНОТАЦІЯ

Літвінова О. М. Розробка складу та технології вагінальних супозиторіїв з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю. – Рукопис.

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

Дисертаційна робота присвячена теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу комбінованого лікарського препарату у вигляді вагінальних супозиторіїв з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю для профілактики і лікування генітальної форми герпесвірусної інфекції та розробленню технології його виготовлення.

Досліджено й вивчено фізико-хімічні властивості ацикловіру як «золотого стандарту» при лікуванні герпетичних захворювань у гінекології. Уведення до складу песаріїв ефірних олій чайного дерева і чебрецю зумовлено не лише посиленням протівірусної дії запропонованого препарату, що доведено нами експериментально, а й ефективною консервуючою дією.

Наведено основні результати експериментальних досліджень із розроблення складу і технології вагінальних супозиторіїв (песаріїв) з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю, досліджено їхню сумісність. На підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень розроблено склад песаріїв на гідрофобній основі та раціональну технологію.

Розроблено методики ідентифікації й кількісного визначення ацикловіру, ефірних олій, супутніх домішок у препараті методами СФ, ГХ і ВЕРХ відповідно, які впроваджено на ПрАТ «Лекхім-Харків» (акт апробації від 14.02.18 р.) Визначено показники якості песаріїв й установлено умови і термін придатності препарату в блістерах із ПВХ – 2 роки при температурі 8–15 °С.

Проведені доклінічні дослідження песаріїв на мурчаках показали, що вони є активним інгібітором репродукції вірусу герпесу II типу й ефективним профілактичним і лікувальним засобом на експериментальній моделі герпетичної інфекції геніталіїв. Новизна досліджень захищена патентами України на винахід № 115476 та на корисну модель № 107464 «Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції».

Ключові слова: генітальний герпес, ацикловір, ефірні олії чайного дерева та чебрецю, вагінальні супозиторії (песарії), технологія, склад, розроблення.

АННОТАЦИЯ

Литвинова А. Н. Разработка состава и технологии вагинальных суппозиториях с ацикловиром и эфирными маслами чайного дерева и тимьяна. – Рукопись.

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

Диссертация посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию состава комбинированного лекарственного препарата в виде вагинальных суппозиториях с ацикловиром и эфирными маслами чайного дерева и тимьяна для

профилактики и лечения генитальной формы герпесвирусной инфекции и разработке технологии его изготовления.

Приведены основные результаты экспериментальных исследований по разработке состава и технологии вагинальных суппозиторий (пессариев), исследована их совместимость. На основании физико-химических, фармако-технологических, микробиологических и фармакологических исследований разработан состав пессариев на гидрофобной основе и рациональная технология.

Разработаны методики идентификации и количественного определения ацикловира, эфирных масел, сопутствующих примесей ацикловира в препарате методами СФ, ГХ и ВЭЖХ, которые внедрены на ЧАО «Лекхим-Харьков» (акт апробации от 14.02.18 г.) Определены показатели качества пессариев, установлен их срок годности и условия хранения: в блистерах из ПВХ – 2 года при температуре 8-15 °С.

Проведенные доклинические исследования пессариев на морских свинках показали, что они являются активным ингибитором репродукции вируса герпеса II типа и эффективным профилактическим и лечебным средством на экспериментальной модели герпетической инфекции гениталий.

Новизна исследований защищена патентами Украины на изобретение № 115476 и полезную модель № 107464 «Фармацевтическая композиция в форме суппозиторий (пессариев) для лечения и профилактики генитальной формы герпесвирусной инфекции».

Ключевые слова: генитальный герпес, ацикловир, эфирные масла чайного дерева и тимьяна, вагинальные суппозитории (пессарии), технология, состав, разработка.

ANNOTATION

Litvinova A. M. Development of the composition and technology of vaginal suppositories with acyclovir and essential oils of tea tree and thyme. – A manuscript copyright.

The thesis for a degree of Candidate of Pharmacy (PhD) in speciality 15.00.01 – Technology of Drugs, Organization of Pharmacy and Forensic Pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The thesis is devoted to theoretical and experimental grounding of composition and technology of combined medicine in the form of vaginal suppositories with acyclovir and essential oils of Tea tree and Thyme for the prevention and treatment of genital form of herpes infection.

General methodology of realization of experimental researches is expounded on creation of vaginal suppositories on the basis of combination of synthetic and natural substances.

The research is carried out and physical-chemical properties of acyclovir as the “gold standard” during treatment of herpetic illnesses in gynaecology are studied. Introduction of essential oils of Tea tree and Thyme into composition of pessaries is grounded not only by the strengthening of antiviral action of proposed medicine, that is proved experimentally, but also by supplying of them with the effective preserving action.

The concentration of essential oils, that made each for 5 %, was grounded on the basis of microbiological researches.

The main results of experimental investigations of the development of composition and technology of vaginal suppositories (pessaries) with acyclovir and essential oils of Tea tree and Thyme are given, its compatibility is studied. Composition and rational technology of pessaries at the hydrophobic base is developed on the base of physical and chemical, pharmacotechnological, microbiological and pharmacological studies.

On the basis of undertaken studies technology of preparation of vaginal suppositories offered with aciclovir and essential oils of tea Tree and Thyme in industrial and pharm terms.

Methods of identification and quality control of acyclovir, essential oils, additional impurities in a medicine by methods of spectrophotometry, gas chromatography and liquid chromatography are developed accordingly, which are included at the JSC "Lekhim-Kharkiv" (approbation act by 14.02.2018). Indexes of quality of pessaries are determined, conditions of storage of medicine are defined in blisters of PVC film – 2 years at the temperature 8-15 °C.

Pre-clinical studies of pessaries, that were carried out at the guinea pigs, have shown that they were active inhibitors of reproduction of II type Herpes virus and effective preventive and medical remedy at the experimental model of herpetic infection of genitals. The novelty of experiments is protected by the patents of Ukraine for invention № 115476 and for useful model № 107464 "Pharmaceutical composition in the form of suppositories (pessaries) for the treatment and prevention of genital form of herpes infection."

Keywords: genital herpes, acyclovir, essential oils of Tea tree and Thyme, vaginal suppositories (pessaries), technology, composition, development.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
БАР – біологічно активні речовини;
ВЕРХ – високоефективна рідина хроматографія;
ВПГ-I – вірус простого герпесу 1 типу;
ВПГ- II – вірус простого герпесу 2 типу;
ВІЛ – вірус імунodefіциту людини;
ГГ – генітальний герпес;
ГЗ – градууювальний зразок;
ДФУ – Державна фармакопея України;
ЕД₅₀ – ефективна доза;
ІЛД – індекс лікувальної дії;
МБЧ – мікробіологічна чистота;
МГД – моногліцериди дистильовані;
МКЯ – методики контролю якості;
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;
НФаУ – Національний фармацевтичний університет, м. Харків;
ПАР – поверхнево-активні речовини;
ПВХ – полівінілхлоридна плівка;
ПР – піхвова рідина;
РСЗ – розчин стандартного зразка;
ВЕРХ – високоефективна рідина хроматографія;
СС₅₀ – цитотоксична концентрація;
СФ – спектрофотометрія;
ТР – технологічний регламент;
ТК – тимідинкіназа;
ЦМВ-інфекція – цитомегаловірусна інфекція
ЦПД – цитопатогенна дія;
ЦСС – спирт цетостеариловий;
ВPh – Британська фармакопея;
ЕPh – Європейська фармакопея;
IS – хіміотерапевтичний індекс селективності.
FDA – Food and Drug Administration (Управління по контролю за продуктами і ліками)

Підписано до друку 05.03.2019р. Формат 60×84/16. Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий. Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № 577.

Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Академіка Павлова, 311.

Номер запису про включення відомостей до ЄДР про фізичну особу-підприємця

№ 2 480 017 0000 020623 від 28.01.2003р.

e-mail: uatorg0@gmail.com

тел.: 063 1913464

